

ПЪРВИЧНА МНОЖЕСТВЕННОСТ

ИЗБОР НА ЛЕЧЕНИЕ



М. Колева,
Аг. Андреева,
П. Баликова,
Н. Цигавоски,
И. Христов,
С. Кътов,
Б. Мурджев,
М. Дачева,
Кр. Петкова

МБАЛ
"Света София",
гр. София

В СТАТИЯТА СЕ РАЗГЛЕЖДАТ ЧЕСТОТАТА НА ПЪРВИЧНА ТУМОРНА МНОЖЕСТВЕННОСТ, дадени са определения по Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) project и The International Association of Cancer Registries and International Agency for Research on Cancer (IACR/IARC).

Предлагат се насоки за търсене, диагностициране и лечение на пациенти със синхронни и метакронни тумори.

Преглед на литературата

Изявата на второ първично злокачествено заболяване във все по-нарастваща и застаряваща популация от оцелели от първи рак, се увеличава през последните десетилетия^[1]. Допълнителни фактори, повлияващи нарастващата честота на първична туморна множественост, са подобрени диагностични тестове, нарастващо и по-усъвършенствано лечение, подобрен скрининг и наблюдение на пациенти с рак^[2].

Risk от развитие на второ онкологично заболяване варира значително в зависимост от възраст, вид на първоначален първичен рак, прилагани химиотерапия и лъчетерапията, генетична чувствителност и допълнително

излагане на други рискови фактори за развитие на неоплазма. С удължаване на преживяемостта и времето за проследяване, тъй като по-дълго пациентите се проследяват след първична диагноза рак, толкова по-голяма е вероятността те да развият второ злокачествено заболяване^[3].

Днес ситуацията на пациенти с множество първични онкологични заболявания е от все по-голямо значение и важност. Въпреки зачестили доклади в литературата за честота на първични множествени онкологични заболявания, рядко се обсъждат практическите предизвикателства и лечение на тези пациенти. Когато един пациент е с две активни злокачествени заболявания, диагностицирани едновременно, предизвикателството е да се намери стратегия за противоракова терапия, която да обхваща и двата вида рак, без да се повишава токсичност или неблагоприятни фармакологични взаимодействия и без отрицателно въздействие върху крайния резултат на лечението.

При пациент с предишна анамнеза за рак и предшестваща противоракова терапия винаги е трудно да се установи диагнозата на втора първична неоплазма, тъй като нови лезии може да са се развили от първата локализация, но могат да бъдат изява на второ злокачествено заболяване.

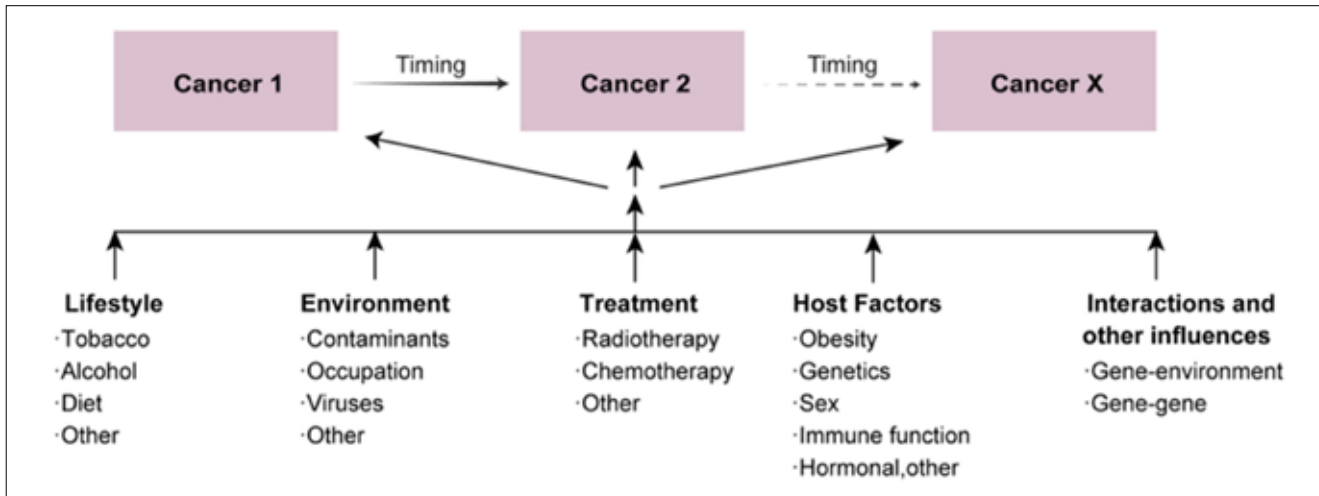
В ежедневната клинична практика е важно да се мисли за тази възможност и да се разпознае такава ситуация, да се извършат адекватни изследвания поради съответните неблагоприятни последици върху лечебни стратегии за терапевтично управление. Множествените първични тумори оказват влияние и върху записването в протоколите за иновативни клинични програми – пациентите с преходна анамнеза за рак или с настоящо активно второ злокачествено заболяване се изключват от повечето клинични изпитвания.

Първично множествени злокачествени тумори се определят като повече от един синхронен или метакронен рак при един и същи индивид. За епидемиологичните изследвания туморите се считат за множествено първични злокачествени заболявания, ако възникват на различни места и/или са от различна хистологична или морфологична група (Фиг. 1).

Двете най-разпространени дефиниции, използвани в момента, са предоставени от Проекта за наблюдение на епидемиологията и крайните резултати (Surveillance Epidemiology and End Results – SEER) и Международната асоциация на раковите регистри и Международната агенция за изследване на рака (International Association of Cancer Registries and International Agency for Research on Cancer – IACR/IARC).

Ключови думи:
първична туморна множественост, диагностични последователности, избор на лечение

Фигура 1:
Рискови фактори за развитие на втори и последващ тумор



Източник: https://www.researchgate.net/journal/Cancers-2072-6694?_tp=eyJjb250Zkh0Ijpw71mZpcnNOUGFnZSI6Ii9kaXJlY3QlLCJwYWdlIjoicHVibGJlYXRpb24iLCJwcmV2aW91c1BhZ2UiOiJfZGlyZWNOIn19

Една от основните разлики е, че според IACR/IARC няколко групи топографски кодове на Международната класификация на болестите за онкология 3^{мо} издание (ICD-O-3), се считат за едно място в дефиницията на множество първични заболявания (IARC 2004)^[4].

Критерии за първична множественост

Множествените карциноми се класифицират според време на възникването им спрямо първия диагностициран. Едновременни, синхронни карциноми са тези, които се появяват в рамките на 6 месеца, а метакронни карциноми са тези, които се появяват след повече от 6 месеца от първия доказан тумор.

Метастази от първия рак могат да се появят в един и същи орган, както и от втория; втори първичен и метастази от първия могат да проявяват почти еднакви характеристики.

Следователно, в процеса на диагностика и лечение на тумори мета-

стази и втори първичен трябва да бъдат идентифицирани въз основа на комбинация от различни характеристики на туморно изображение и патология, за да се намалят пропуските за диагноза на първична множественост на раковото заболяване. Според посочените организации са определени следните критерии за оценка на първична туморна множественост:

- Всеки тумор трябва да бъде хистологично доказан.
- Всеки тумор да има потвърдени уникални патологични характеристики.
- Тумори се появяват на различни места/органи или на различни места в един и същ орган.
- Пациенти, с доказани метастази или рецидив, да са изключени.

При пациенти с предшестваща диагноза рак, често в продължение на няколко години, се извършват последващи тестове и изследвания, за да се изключи рецидив. Няколко клинични характеристики трябва да насочват клиницистите за възможност пациентът да има втори първичен тумор от синхронен или метакронен тип:

- Атипично метастатично разпространение на първичен тумор (напр. рентгенологично литични костни метастази при рак на простатата).
- Голямо туморно натоварване несъответно спрямо ръст на показателни туморни маркери (напр. обширни чернодробни метастази с нисък простатен специфичен антиген при рак на простатата).
- Ново метастатично разпространение (напр. черен гроб, бял гроб, кости) няколко години след първа диагноза рак.
- Единична нова метастатична лезия след първична диагноза рак (напр. единичен белогробен възел при пациент с предишен първичен карцином на главата и шията).
- Хронологично атипично метастатично разпространение (напр. рецидив 5 години след първичен гребноклетъчен карцином на белия гроб).
- Рецидив при пациенти с излагане на канцерогени от околната среда (напр. тютюнопушене).
- Съмнение за хематологично злокачествено заболяване след предшестваща химиотерапия (напр. с

етопозид, антрациклини).

- Съмнение за вторично злокачествено заболяване при пациенти с предшестващо лъчелечение за злокачествено заболяване и особено при рецидив в полето на облъчване.
- Подозрителна лезия при образна диагностика (напр. PET-CT), открита при стадиране или при проследяване.
- Различна от стандартна/очаквана стойност на поемане (SUV) на предполагаеми лезии при PET-CT (напр. лезии с много висока SUV и лезии с ниска SUV) в хода на проследяване.

При съмнение за нов първичен тумор се извършват изследвания за стадиране, за да се оцени стадият на заболяването, но понякога и за локализиране на първичен тумор в случаи, когато метастатичното място е първото представяне на това второ злокачествено заболяване.

В случай на съмнение за вторично първично, се търси хистологично потвърждение, когато пациентът се счита подходящ за активно лечение. С напредъка в образната диагностика и образните техники за биопсия, в повечето случаи е възможно да се получи достатъчно тъкан за адекватна диагноза. Важно е да се знае, че тъкан от първия процес винаги трябва да е достъпна за сравнение, особено в случаи на недиференцирани хистологии. В случай на нова диагноза при пациент с множество метастатични места, трябва да се обмисли вземането на повече от една биопсия.

Лечението на пациенти със синхронни множествени първични злокачествени заболявания е предизвикателство и често терапевтична дилема. Пациентът винаги трябва да бъде информиран за състоянието си,

лечението да се провежда според неговото сътрудничество и съгласие.

При локализирано заболяване стратегията може да бъде операция или лъче/химиотерапия, обхващаща и двете злокачествени заболявания.

Предизвикателството е да се намери противоракова терапия, която е насочена към активните злокачествени заболявания при всеки пациент, но да не повишава токсичността, да не създава нежелани фармакологични взаимодействия, нито да има неблагоприятно въздействие върху крайните резултати. Въпреки това, в ситуация на напреднало заболяване, изборът на противотуморна терапия често е труден и най-вече не се основава на доказателства от литературата и клиничните изпитвания. При пациенти, при които е вероятно и двата тумора да отговорят на една и съща антитуморна схема, какъвто може да е случаят при пациенти със синхронен плоскоклетъчен карцином на главата и втори рак на главата и шията или плоскоклетъчен недребноклетъчен рак на белия дроб, терапевтичното решение ще включва системна терапия, която е вероятно да бъде активна например при химиотерапия на базата на платина. Когато пациентът е подходящ за активно лечение и където биопсия е потвърдила второ злокачествено заболяване, трябва да се имат предвид няколко отправни точки:

- Може ли вторият първичен рак да бъде лекуван с цел излекуване?
- Какво предишно лечение са имали пациентите за предишна диагноза рак? Предишна операция: например при рак на гърдата? Възможна и разумна ли е втора операция за запазване на гърдите? При рак на белия дроб: възможна ли е втора белодробна операция?
- Предишна лъчева терапия: Има ли

припокриване с предишното лъчево поле? Може ли вторият тумор да е индуциран от лъчевата терапия? Каква е поносимостта на здравата тъкан в предварително облъчената зона? Какъв е радиационният резерв и позволява ли той лъчева терапия с лечебна цел или само палиативна схема/доза?

- Преходна системна терапия: Какъв режим? Какъв е интервалът от последната системна терапия? Каква кумулативна доза (напр. антрациклини)? Има ли остатъчна токсичност (напр. невропатия, токсичност на костния мозък)? Потенциално предизвикано ли е второто основно заболяване от системното лечение?
- Могат ли да се предвидят усложнения въз основа на предишната противоракова терапия на пациента?
- Има ли канцерогенни фактори, които могат да бъдат управлявани (например тютюнопушене, алкохол, вирусна инфекция)?
- Може ли генетично предразположението да обясни множеството първични злокачествени заболявания?
- Кои е най-значимият тумор по отношение на прогнозата? Ако е палиативен, кой тумор е метастазирал, какво се знае за динамиката на тумора (изображение, туморен маркер) на синхронните множествени процеси?
- Трябва ли стратегията за лечение да се фокусира върху локална или системна терапия? Може ли единият от синхронните тумори да се лекува радикално и след това второто злокачествено заболяване да подлежи на поддържаща терапия?
- Какви проблеми могат да се очакват? Например чревна обструкция при нелекуван колоректален рак, чернодробна недостатъчност в

случай на обширни чернодробни метастази.

- Ако е необходима и възможна системна терапия за двете злокачествени заболявания, може ли да се избере режим, който е активен и за двете диагнози? Ако не, какъв е потенциалът за взаимодействие между два антитуморни режима (чернодробен, напр. цитохром-Р (СУР) или коригиран според сърдечната честота QT интервал на ЕКГ)? Има ли литература за комбинацията (напр. акситиниб и ензалутамид)?
- Може ли изобщо да се прилага системна химиотерапия при напреднал солиден тумор (напр. при вторично злокачествено заболяване под формата на AML)?
- Могат ли двете злокачествени заболявания да бъдат лекувани по цикличен начин (напр. системно лечение на тумор А за 2-3 месеца, последвано от системна терапия на тумор В)?
- Могат ли туморите да бъдат профилирани (напр. целево панелно секвениране) и могат ли тези тумори да имат общ генетичен произход, който позволява обща стратегическа опция (напр. синхронни злокачествени заболявания при носители на BRCA1/2)? Възможно ли е туморагностично лечение?

Вместо заключение

Общи рискови фактори за множество първични тумори могат да се поределят като наследствено предразположение; насърчаващи злокачествено израждане аспекти на начина на живот, хормонални фактори, фактори на околната среда; лечение на предишен първичен рак, удължено и стриктно наблюдение на преживели първи злокачествен процес.

Така например:

- Хормоналното лечение на първи-

чен рак на гърдата повишава риска от втори рак на ендометриум, стомах, дебело черво и яйчници^[5].

- Репродуктивни/хормонални и генетични фактори (напр. BRCA1, BRCA2), както и затлъстяването, се признават като общи рискови фактори за множество първични заболявания^[6].
- Късните токсични ефекти на лъчетерапията и химиотерапията също допринасят за повишения риск от вторичен първичен тумор след рак на гърдата. Остра миелоидна левкемия (AML) може да бъде предизвикана през първите две години след лъчетерапията и е късен ефект от адювантната химиотерапия
- Рак на щитовидната жлеза, вторични злокачествени заболявания на гърдата, костите, съединителната тъкан и белия дроб могат да възникнат след лъчетерапия.
- Систематичен преглед с 21 проучвания, оценяващи риска от вторични злокачествени заболявания при мъже с рак на простатата, подложени на лъчева терапия, установи повишен риск от рак на пикочния мехур (HR 1.67) и колоректален рак (HR 1.79) с особено повишен риск при пациенти, лекувани с перкутанна лъчева терапия и липса на повишен риск при мъже, които са били лекувани с брахитерапия^[7].
- Преживелите лимфом на Ходжкин с анамнеза за лъчева терапия имат повишен риск от рак на гърдата, белия дроб, щитовидната жлеза и колоректален рак^[8].
- Химиотерапията е свързана с повишен риск от вторични левкемии и рак на белия дроб, стомашно-чревния тракт или пикочния мехур, както и саркоми на меките тъкани и костите^[9].

С напредъка и по-широката наличност на генетични тестове (напр.

генни панели), пациентите, диагностицирани с множество първични заболявания, ще бъдат все по-често изследвани за скрито предразположение към рак. Надяваме се, че придобиването на повече и систематизиране на познания за пациенти с наследствен рак и оцелели от рак ще позволи разработването на специфични мерки за диагноза, лечение и наблюдение при пациенти с ПТМ.

В обобщение, първична туморна множественост (ПТМ) е често срещано явление. Причините за възникването му са многостранни и включват генетични, физически и екологични фактори, ракови индуктори, причинени от химиотерапия или лъчетерапия, или намалена имунна функция. Пациентите с ПТМ имат очевидни генетични фактори и генетични аномалии, които да бъдат причина за множество видове рак. Анормалното възстановяване на несъответствието на ДНК също е свързано с ПТМ. Множественост на първични тумори може да се появи на всяка възраст, но е по-вероятно да се появи при хора на средна възраст и възрастни. Честотата на ПТМ е по-висока при мъжете, отколкото при жените.

Когато се подозира, че пациентът има ПТМ, трябва да се извърши цялостен физически преглед, за да се открият и лекуват навреме потенциални ракови заболявания.

Принципът на лечение на множествени ракови заболявания е да се разработи индивидуализиран план за лечение, базиран на специфичната ситуация на пациента, включително комплексни лечения като хирургия, лъчетерапия, химиотерапия, имуно-терапия и таргетна терапия^[10]. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.