

БИЛАТЕРАЛЕН МЕТАХРОНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА СЪС СИНХРОННО ПРОТИЧАЩА ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ



Въведение

г-р Габриела Райчева Г^{1,2},
г-р Елвира Калеканова²,
г-р Бюлент Нихат²,
г-р Веселин Попов^{1,2},
г-р Методи Петров²

¹Категра Клинична онкология, МУ-Пловдив

²УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив

Ракът на млечната жлеза (РМЖ) е водеща причина за смърт от онкологично заболяване при жените^[1]. Постоянно нарастващата честота на карцинома на гърдата, подобрените методи за диагностика и лечение, както и по-дългата продължителност на живота са предпоставка за повишен риск от възникване на билатерален карцином на гърдата (БКГ), който представлява 1.4-11.8% от всички видове карциноми на гърдата^[2,3]. Други рисков фактори, допринасящи за тази тенденция, включват нулипаритет, по-млада възраст при първия карцином на гърдата, лобуларна хистология и мултицентричност на първия карцином на гърдата. Фамилната обремененост играе важна роля в патогенезата на БКГ. Жени с роднина от първа линия, чийто карцином на гърдата е бил диагностициран в ранна възраст, имат по-висок риск от развитие на двустранен карцином на гърдата.

Най-често срещаното второ злокачествено заболяване при пациенти с карцином на гърдата е ракът на контралатералната гърда. Жени, засегнати от първичен РМЖ, имат два до шест пъти по-висок риск от развитие на нов първичен тумор в контралатералната гърда^[4-6]. В зависимост от интервала от време-

СИНХРОННО И МЕТАХРОННО ПРОТИЧАЩИТЕ КАРЦИНОМИ ПРЕДСТАВЛЯВАТ ДВА ИЛИ ПОВЕЧЕ ПЪРВИЧНИ ТУМОРА, диагностицирани при един пациент по едно и също време или последователно. Синхронни са, когато времевата рамка между двете заболявания е по-малка от 6 месеца, а метакхронни приемаме, когато отстоянието между първата и втората неоплазия е период над 6 месеца. През последните години поради подобрената диагностика и удължената преживяемост на болните със злокачествени заболявания се увеличава и честотата на регистрираните множествени първични неоплазии. Пациент, който е преживял едно малигнено заболяване, има по-висок риск да развие втори карцином в сравнение с общата популация.

Хроничната лимфоцитна левкемия е изключително рядка след карцином на млечна жлеза и се описва най-вече при пациенти, лекувани с лъчетерапия. Особено терапевтично предизвикателство представлява комбинацията от солиден тумор и злокачествена хемопатия, какъвто е представеният клиничен случай.

то между диагностицирането на първия и втория тумор, БКГ може да бъде класифициран като метакхронен билатерален карцином на гърдата (МБКГ) и синхронен билатерален карцином на гърдата (СБКГ)^[7-9]. Има проучвания, които показват, че пациентите с МБКГ са на по-млада възраст при поставяне на диагнозата в сравнение с тези със СБКГ^[10,11]. При СБКГ има по-голяма вероятност за идентичност в PR, ER и HER2 статуса на двата карцинома в сравнение с МБКГ^[12]. Данните сочат, че честотата на МБКГ е на-

маляла с около 30% след 80^{ме} години на миналия век, което се свързва с ръста на адювантна терапия. Двустранният метакхронен рак на гърдата се асоциира с по-лоша прогноза и кратка преживяемост от първичния карцином. Съгласно проучванията основната причина за това е, че пациентите с МБКГ са в авансирал и метастазирал стадий в момента на поставяне на диагнозата^[14,15].

Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) е един от най-честите видове левкемия. Среща се по-често при пациенти в напреднала възраст. Тя

Ключови думи:

билатерален карцином на гърдата, метакхронни тумори, синхронни тумори, ХЛЛ



НОВИНИ

Учените превръщат раковите клетки в оръжия СРЕЩУ РАКА

Изследователи от Stanford Medicine променят раковите клетки така, че да научат имунната система на тялото да се бори със същия рак, от който са произлезли. „Този метод може да разгърне изцяло нов терапевтичен подход за лечение на туморите“, каза д-р Рави Майети, професор по хематология и главен автор на изследването. Изследването е публикувано на 1 март в Cancer Discovery. Т-клетките се научават да разпознават патогени, защото специалните антиген-представящи клетки (APCs) събират парчета от патогена и ги показват на Т-клетките по начин, който казва на Т-клетките: *„Ето как изглежда патогенът – отидете да го вземете“*. Проучването се основава на предишни изследвания от лабораторията Majeti, показващи, че клетките, взети от пациенти с вид остра левкемия, могат да бъдат превърнати в нелевкемични макрофаги с много от свойствата на APC. В настоящото проучване изследователите програмираат миши левкемични клетки, така че някои от тях да могат да се трансформират в APC. Когато тестват стратегията си за ваксина срещу рак върху имунната система на мишката, те успешно изчистили рака. *„Когато за първи път видяхме данните, показващи изчистяване на левкемията при мишки с работеща имунна система, бяхме изумени. Когато представихме отново ракови клетки на тези мишки, повече от 100 дни след първоначалната инокулация на тумора, те все още имаха силен имунологичен отговор, който ги предпазваше“*. Екипът тества същия подход, използвайки миши фибросарком, рак на гърдата и рак на костите. *„Трансформацията на ракови клетки от солидни тумори не беше толкова ефективна, но все пак наблюдавахме положителни резултати. В бъдеще може да сме в състояние да извадим туморни клетки, да ги трансформираме в APC и да ги върнем на пациентите като терапевтична ваксина срещу рак“*.

представлява хетерогенна група от генетични алтернативи, засягащи свръхекспресията на множество антиапоптозни гени, обезпечаващи “безсмъртие” на клоналния левкемичен клон. Този комплексен генетичен профил дирижира широк спектър от клинични и параклинични феномени, характеризиращи естествения хог, еволюция и терапевтично повлияване на заболяването.

Ракът на гърдата не е рядкост в комбинация с втори малигнен процес, но синхронните първични карциноми са рядкост. Сред множествените първични неоплазии, комбинацията от карцином на гърдата и ХЛЛ е изключително рядка^[16,17].

Клиничен случай

Представяме терапевтичното поведение при рядък случай на пациентка на 58 години с метакронен карцином на млечна жлеза и синхронно протичаща ХЛЛ от Клиниката по медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – Пловдив.

През 2006 г. по повод палпираща се формация в гясна млечна жлеза е взета биопсия и хистологично се верифицира инвазивен гуктален карцином. Извършена е квадрантектomia на долен външен квадрант и аксиларна лимфна дисекция с ганги за метастази в сегем лимфни възела. Стагирана е като pT2pN2M0, G2, луминален тип А. Проведени са шест курса АПХТ по режим FEC (5-Fluorouracil+Farmorubicin+ Cyclophosphamide) и постоперативно лъчелечение в областта на гясна млечна жлеза до ООД 50 Gy. От 2007 г. е започната ендокринна терапия с Tamoxifen, но поради изявен страничен ефект (тромбофлебит на дес-

ния крак) лечението е продължено с ароматазен инхибитор (Letrozole) за период от четири години (2008-2011 г.). Пациентката е била под динамично наблюдение, без ганги за прогресия на заболяването.

През месец ноември 2022 г. при реден профилактичен преглед е осъществена компютърна томография (КТ) – установена е туморна формация в лява млечна жлеза, с размери 2.6/2.5 cm, аксиларна и тазова лимфаденомегалия. Извършена е левостранна мастектомия и аксиларна лимфна дисекция. Хистологично се верифицира нискогиференциран гуктален карцином с лимфоваскуларна и периневрална инвазия и туморни метастази в 23 от 39 изследвани лимфни възли – pT2N3aMx, G3. От имунохистохимията – ER 75%, PR 75%, HER2 отр., Ki67 – 40%. В част от изследваните лимфни възли е налице ангажиране от гребноклетъчен лимфоцитен лимфом с фенотип на хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ). След консултация с хематолог е назначена флоуцитометрия от периферна кръв, която потвърждава диагнозата – стагий II по Rai и B по Binet, нисък/интермедиерен риск.

В един от лимфните възли се наблюдава припокриване на хистологичната находка с успоредно присъствие на описаните по-горе две малигнени заболявания. След обсъждане от мултидисциплинарен екип, включващ медицински онколози и хематолози, се взе решение за започване на ИХТ по режим Mabthera, Vendamustin и Dexamethasone (R-BD) за лечение на ХЛЛ. По отношение на карцинома на гърдата се прецени монотерапия с таксани (Docetaxel) предвид достигнатата кумулативна доза на антрациклините при лечението на карцинома на гясната млечна жлеза.

Пациентката подлежи на редовно рестадиране съобразно утвърден протокол на лечение.

Обсъждане

Жените с РМЖ показват по-висока честота на второ първично злокачествено заболяване, което се свързва с по-лоша прогноза и кратка преживяемост. Основна причина за това е наличието на далечни метастази. Интервалът между карциномите на гърдата при пациенти с метакронно заболяване е прогностичен фактор за изхода от заболяването независимо от възрастта. Обсъжда се ролята на p53 и други тумор супресорни гени в карцинома на гърдата. *Kinoshita et al.* съобщават за 50% честота на аномалии на гена p53 при пациенти с двустранен карцином на гърдата^[18]. Прави впечатление, че честотата на мутации на p53 е по-висока при втория карцином на гърдата в сравнение с първия (44 срещу 68%) при пациенти с метакронно заболяване. Има съобщения за повишен риск от МБКГ при пациенти, които са носители на тази мутация. Преживяемостта също може да бъде неблагоприятно повлияна от наличието на тази мутация, като твърдението остава спорно. Генът BRCA1, разположен на хромозома 17q21, и генът BRCA2, разположен на хромозома 13q12-13, са тумор супресорни гени. Герминативните мутациите в BRCA1 и BRCA2 гените при карцином на гърдата са свързани с развитието както на унilaterални, така и на билатерални карциноми на гърдата. Тези мутации могат да представляват до 80% от всички наследствени карциноми на гърдата. Сред носителите на BRCA1 с първи карцином на гърдата, рискът от

контралатерален рак се оценява на 48% до 50-годишна възраст и 64% до 70-годишна възраст^[19].

ХЛЛ се дефинира като клонална експанзия на неопластични В-лимфоцити в кръвта, костния мозък, лимфните възли и слезката. В единични проучвания се споменава наличието на анамнеза за други видове рак при пациенти с ХЛЛ, с честота около 16%^[20]. Повечето от тези пациенти показват соматични делеции в локуса на хромозома 13q12.3, обхващащ BRCA2^[21]. ХЛЛ може да засегне гърдите двустранно, като ангажира надлежащата кожа или да се представи като солитарна туморна лезия в млечната жлеза. Не е изключено ХЛЛ да бъде открита синхронно в ипсилатерални аксиларни лимфни възли при инвазивен карцином на млечната жлеза^[22]. Изчислено е, че около 0.5% от хората, лекувани за рак на гърдата, развиват вторична левкемия.

Лечението на рака на гърдата включва няколко комплексни подхода всеки, от които може да засегне както раковите, така и здравите клетки. Проучване (2019 г.) показва, че е възможно ДНК мутации вече да съществуват при някои хора^[23].

Данните в това проучване сочат, че химиотерапията и лъчелечението активират съществуващи мутации и биха могли да обяснят защо вторичната левкемия засяга само малък брой хора, които са лекувани за рак на гърдата. Ранното откриване остава крайъгълният камък за ефективно лечение на карцином на гърдата. Ползите от химиотерапията трябва да се прецизират спрямо рисковете от възникване на второ първично злокачествено заболяване.

Заклучение

Статистиката установява, че броят на болните с множествени първични злокачествени неоплазии ще нараства. Рискови фактори за това са предходна цитотоксична терапия за първия карцином, генетична предиспозиция и персистираща експозиция на канцерогени от околната среда. Проучванията показват, че по-възрастните пациенти и тези от мъжки пол са по-често засегнати от множествени малигноми. Този пациентски пул представлява интерес не само заради нарастващата честота, а и поради терапевтичните предизвикателства, особено при съчетание на солиден тумор с онкохематологично заболяване. В ежедневната клинична практика поведението при тези пациенти трябва да бъде индивидуално прецизирано. ■

Книгопис:

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics 2020. *CA Cancer J Clin*; 70 (1):7-30.
2. Hartman M, Czene K, Reilly M et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(27):4210-4216.
3. Ozturk A, Alco G, Sarsenov D et al. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term experience. *J Buon* 2018; 23 (6):1591-1600.
4. Beckmann K, Buckingham J, Craft P et al. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort. *Breast* 2011; 20:158-64.
5. Vichapat V, Garmo H, Holmqvist M et al. Tumor stage affects risk and prognosis of contralateral breast cancer: results from a large Swedish-population-based study. *J Clin Oncol* 2012; 30:3478-85.
6. Vichapat V, Garmo H, Holmberg L, et al. Patterns of metastasis in women with metachronous contralateral breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 107:221-3.
7. Verkooijen H, Chatelain V, Fioretta G, Vlastos et al. Survival after bilateral breast cancer: results from a population-based study. *Breast Canc Res Treat* 2007; 105 (3): 347-357.
8. Sakai T, Ozkurt E, DeSantis S et al. National trends of synchronous bilateral breast cancer incidence in the United States. *Breast Canc Res Treat* 2019; 178 (1):161-167.
9. Hartman M, Czene K, Reilly M et al. Genetic implications of bilateral breast cancer: a population based cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6 (6):377-382.
10. Pan B, Xu Y, Zhou Y et al. The prognostic comparison among unilateral, bilateral, synchronous bilateral, and metachronous bilateral breast cancer: a meta-analysis of studies from recent decade (2008-2018). *Cancer Med* 2019; 8 (6):2908-2918.
11. Imyanitov E, Susptsin E, Grigoriev M et al. Concordance of allelic imbalance profiles in synchronous and metachronous bilateral breast carcinomas. *Int J Cancer* 2002; 100 (5):557-564.
12. Diaz R, Munarriz B, Santiballa A et al. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term single-institution experience. *Med Oncol* 2012; 29 (1):16-24.
13. Jobsen J, Palen J, Ong F et al. Bilateral breast cancer, synchronous and metachronous: differences and outcome. *Breast Canc Res Treat* 2015; 155 (2):277-283.
14. Quan G, Pommier J, Pommier R. Incidence and outcomes of contralateral breast cancers. *Am J Surg* 2008; 195:645-50.
15. Shi Y, Xia Q, Peng R et al. Comparison of clinicopathological characteristics and prognosis between bilateral and unilateral breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138:705-14.
16. Ding S, Sun X, Lu S et al. Association of molecular subtype concordance and survival outcome in synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *The Breast* 2021; Volume 57:71-79.
17. Zhu D, Fang C, Chen H et al. Synchronous breast carcinoma and chronic lymphocytic leukemia in a Chinese young female: a rare combination. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 1:8(5):5952-4.
18. Kinoshita T, Ueda M, Enomoto K et al. Comparison of p53 abnormalities in bilateral and unilateral breast cancer. *Cancer* 1995; 76:2504-9.
19. Heron, D, Komarnicky L, Hyslop T et al. Bilateral breast carcinoma. *Cancer* 2020; 88: 2739-2750.
20. Tsimberidou A, Wen S, McLaughlin P et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:904-10.
21. Shousha S, Costello C, Luqmani Y et al. CD5 positive breast carcinoma in a patient with untreated chronic lymphocytic leukaemia: Molecular studies of chromosome 13q. *J Clin Pathol* 1998; 51:862-4.
22. Gogoi P, Stewart I, Keane P et al. Chronic lymphocytic leukaemia presenting with bilateral breast involvement. *Clinical and laboratory haematology*. 1989; 11(1):57-60.
23. Stierer M, Rosen H, Heinz R et al. Synchrony of malignant lymphoma and breast cancer. *Journal of the American medical association*. 1990; 263(21):2922-2993.