



УЧЕБНА КНИГА

текстове за продължаващо
медицинско обучение

2018

КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

4–6 октомври 2018, Варна



Boehringer
Ingelheim



AMGEN®

SANOFI 

 Shire



MSD


Actavis



КАРЦИНОМ НА ГЪРДА * НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ



УЧЕБНА КНИГА 2018

КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО
МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

*Под редакцията на
доц. д-р Димитър КАЛЕВ, дм*



АРТ ТРЕЙСЪР

Варна, 2018



МОРЕ 2018 благодари на Roche, Novartis и Eli Lilly за подкрепата в издаването на тази учебна книга

Версия на учебната книга с цветни фигури може да бъде изтеглена от официалния сайт на *МОРЕ* и от приложението *МОРЕ онкологични ръководства*

© Албена Факирова, Ася Консулова, Божил Робев, Веселин Попов, Ваня Митова, Васко Гръкланов, Весела Иванова, Георги Балаценко, Добромир Димитров, Драга Тончева, Емил Спасов, Елена Атанасова, Жанет Грудева-Попова, Захари Захариев, Иван Иванов, Ирена Костадинова, Катя Сотирова, Красимир Койнов, Маргарита Генова, Мариела Василева, Мартин Караманлиев, Надя Димитрова, Николай Йорданов, Павел Бочев, Павел Станимиров, Румен Пандев, Савелина Поповска, Светлана Христова, Соня Сергиева, Татяна Хаджиева, Ташко Делийски, Теофил Седлоев, Цветомир Иванов – автори, 2018

© Димитър Калев – съставител и редактор, 2018

© АРТ ТРЕЙСЪР – издател, 2018

ISBN 978-619-7094-38-1

www.more-conference.com – официален сайт на *МОРЕ 2018*

Под егидата на
Община Варна



ВЪВЕДЕНИЕ

Тази книга е част от работата на два национални експертни борда – за поведение при карцином на гърда и поведение при невроендокринни тумори, *MOPE 2018*. Замислена е като сборник от статии в стил *State of the Art*. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология, и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва 19 статии върху най-съвременните диагностични и терапевтични модели при карцином на гърде и невроендокринни тумори. Всички авторски текстове провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с дефинирани степени на препоръчителност. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюнктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен образователна, текстовете притежават и възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазване респект към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на Деветата национална конференция *MOPE 2018* е работена и се публикува паралелно с обновените версии на *Националното ръководство за поведение при карцином на гърда* и *Националното ръководство за поведение при невроендокринни тумори* и в известен смисъл обогатява тяхното съдържание. И трите документа добавят към българската клинична онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

доц. д-р Димитър Калев
Председател на Организационен комитет MOPE 2018

КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

////////////////////////////////////

**МАКРОСКОПСКА ОБРАБОТКА НА ОПЕРАТИВЕН
МАТЕРИАЛ ПРИ ОПЕРАЦИИ НА КАРЦИНОМ НА
ГЪРДА (ПРАКТИЧЕСКИ НАСОКИ)**

////////////////////////////////////

**проф. г-р Ташко Делийски, гмн
проф. г-р Савелина Поповска, гмн
доц. г-р Иван Иванов, гм
доц. г-р Добромир Димитров, гм**

УМБАЛ Д-р Георги Странски – Плевен

МАКРОСКОПСКА ОБРАБОТКА НА ОПЕРАТИВЕН МАТЕРИАЛ ПРИ ОПЕРАЦИИ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА (ПРАКТИЧЕСКИ НАСОКИ)

проф. д-р Ташко Делийски, дмн

проф. д-р Савелина Поповска, дмн

доц. д-р Иван Иванов, дм

доц. д-р Добромир Димитров, дм

УМБАЛ Д-р Георги Странски – Плевен

ОБЗОР

Макроскопската патологоанатомична обработка на оперативен материал се извършва в тясна колаборация на оперативния екип и патологоанатома. Чрез нея се оценява интраоперативно, после и на траен препарат, радикалността на операцията. Преценява се дали има необходимост от експресно хистологично изследване и се подготвя резектат за фиксиране във формалинов разтвор като етап от следваща обработка и изследвания.

При модифицираната радикална мастектомия оперативният материал е съставен от отстранената гърда с аксиларната лимфно-мастна тъкан в един блок. Извършва се напречно серийно сециране на препарата, който лежи с вентралната си повърхност върху секционната маса. Всеки срез се оглежда и палпира за оценка на лезиите и структурните промени. Обработката на лимфно-мастната тъкан може да стане на свеж материал или на фиксиран препарат. Важно е да не остане неоткрит и неизследван отстранен лимфен възел. Ако е направена дисекция и на ниво III, се отчита специално статусът на тези възли. Сентинелните лимфни възли се оценяват за микроскопски данни за метастатичност и върху многобройни срезове се търси туморна наличност.

Макроскопската обработка на оперативния материал при запазващи гърдата операции има важната задача да подпомогне оценката на резекционните граници. Това придава на обработката специфични особености, подчинени на целта да се направи интраоперативна и в планов порядък преценка дали резекционните линии отговарят на изискванията за радикалност (чисти граници/липса на боя върху тумора/при инвазивните и отдалеченост на поне 2 тт при неинвазивния карцином).

Увод

Макроскопската патологоанатомична обработка на оперативния материал е важен елемент от третирането на карцином на гърда (КГ). Чрез нея се оценява интраоперативно, а после и на траен препарат, радикалността на операцията. Преценява се дали има необходимост от експресно хистологично изследване и се подготвя резектатът за фиксиране във формалинов разтвор като етап от следваща обработка и изследвания.

Оперативният материал има две съставки: тумор с различен обем жлезна тъкан около него и лимфна тъкан, представена от единични възли до целия лимфно-мастен блок на аксилата. И двете съставки са в различен обем и различни комбинации според вида на операцията. Най-честите варианти на оперативен материал в условията на внедрен съвременен хирургичен подход са: (1) част от гърда с разположен в центъра и опипващ се тумор и лимфно-мастна тъкан от ниво I – II, получени при запазващи гърдата операции; (2) цялата гърда с тумора в нея и лимфно-мастна тъкан от ниво I и II, получени при модифицирана радикална мастектомия; (3) цялата гърда с тумора в нея и лимфно-мастна тъкан от ниво I, II и III, получени при модифицирана радикална мастектомия с отстраняване на трите нива в случаи с клинични данни за ангажиране на II ниво; (4) част от гърдата с неопипваща се в центъра ѝ лезия с образнодиагностична огнищна находка, съмнителна за предмалигнен или малигнен процес.

Патологоанатомът прави макроскопска обработка на свежия оперативен материал в непосредствена близост до операционната зала с директен контакт с оперативния екип или на разстояние, но с възможност за телемедицина. Практикува се и хирургът сам да обработва свежия

макроскопски препарат, но така се губи възможност за извършване на своеобразен качествен контрол на операцията от профилиран за тази дейност специалист; освен това се губи и възможност за екипна интраоперативна оценка на клиничната и патологоанатомичната ситуация и прецизиране на по-нататъшния ход на операцията.

Хирургът представя свежия макроскопски препарат позициониран и стабилизиран върху поставка и маркиран с обозначения за точни топографоанатомични ориентири.

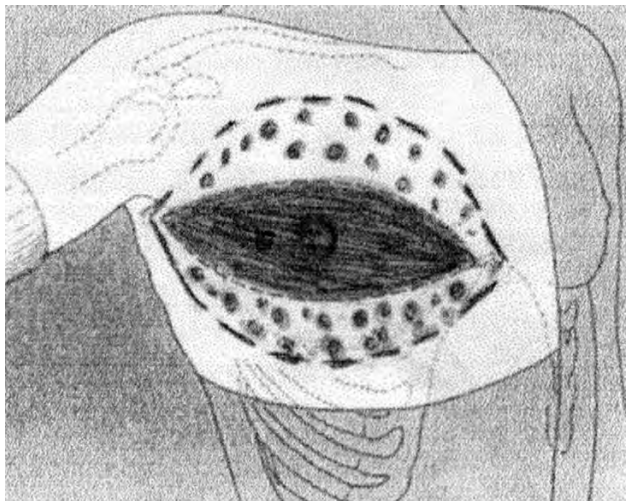
Начинът на обработката на макроскопския препарат и фишът, с който се представя препаратът от хирурга на патологоанатома, следват точно дефиниран протокол, разработен от мултидисциплинарния екип (*Приложение*). Хирургът попълва клиничната част с данните за предоперативната диагностика и специфично третиране, ако е имало такова (*Приложение*).

Следвайки общите принципни постановки, отделните болнични структури разработват свои варианти на организация на макроскопската обработка на оперативните материали.¹⁻⁶

Обработка на материал при модифицирана радикална мастектомия

Оперативният материал е съставен от отстранената гърда с аксиларната лимфно-мастна тъкан в общ блок. Макроскопски препаратът (гърда), погледнат откъм вентралната повърхност, представлява покрита с кожа елипсовидна маса с размери на надлъжния диаметър около 18 – 24 cm, на напречния – 14 – 20 cm и на предно-задния – 4 – 10 cm. Съставен е послойно от кожа, подкожие, жлезномасдна тъкан и фасция. Кожата е с най-малък напречен диаметър, следвана от широката подкожна

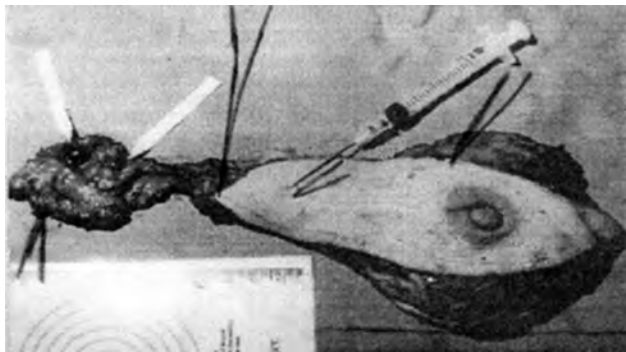
МАКРОСКОПСКА ОБРАБОТКА НА ОПЕРАТИВЕН МАТЕРИАЛ...



Фигура 1. Модифицирана радикална мастектомия. Кожното ламбо е в тъмно. Отпада мастно-жлезната тъкан извън коожното ламбо (с точки)

мастна тъкан, покриваща различна по обем жлезна тъкан. Тази структура се дължи на особеностите на оперативната техника при модифицираната радикална мастектомия. При операцията е отстранен целият жлезен паренхим (Фиг. 1). Кожната ексцизия е с по-малки размери, съобразено с необходимостта кожният шев след мастектомията да бъде без напрежение.

Пекторалната фасция в областта на жлезата също се отстранява в блок с гърдата. При липса на образнодиагностично и



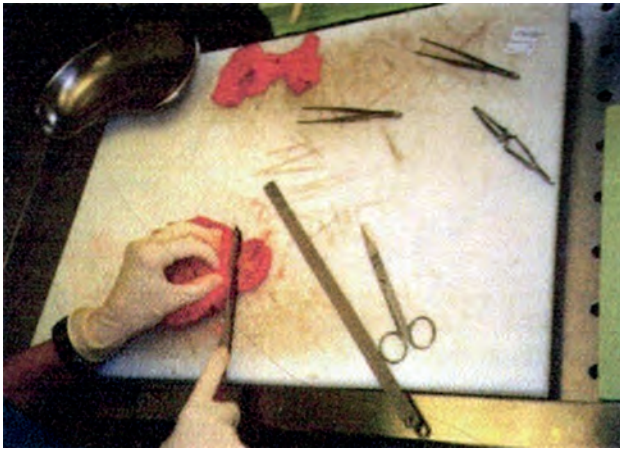
Фигура 2. Латералният край на гърдата, краниалният ръб на коожния разрез, областта на тумора и границата между ниво I и II са маркирани с конци. Оперативният препарат е съставен от коожно-подкоожно-жлезна маса с аксиларна мастно-лимфна тъкан. Двама оцветени сентинелни лимфни възела са маркирани със стрелки

интраоперативно установимо ангажиране на пекторалната фасция от туморния процес е по-целесъобразно тя да се запази, което е от полза при реконструиране на гърдата с имплант. При запазване на fascia pectoralis планът на дисекция е между фасцията на гърдата и пекторалната фасция в пространството, наречено ретромамарна бурса. Тъй като лимфно-мастната тъкан на аксилата бива отстранена в блок с гърдата, най-често латералният край на елипсовидната коожно-мастно-жлезна маса продължава с аксиларната лимфно-мастна тъкан с размери 10 – 15/7 – 8 cm (Фиг. 2).

Ако лимфно-мастната аксиларна тъкан се представи отделно от гърдата, латералният ѝ край се бележи с лигатура с конец (Фиг. 2). След като лимфно-мастната тъкан е отделена от нея, следват следните стъпки за обработка на млечната жлеза: (1) маркиране на цялата дорзална маса с багрило – това е необходимо, за да има сигурен ориентир за дорзалната граница, която най-често е оформена от фасцията на гърдата; (2) определяне на размерите на гърдата в три измерения – медуо-латерално, кранио-каудално, дебелина (Фиг. 3); (3) оглед на кожата за външни прояви на малигнен процес (ретракция, язва, подутина); (4) извършване на палпация на препарата за оценка на консистенцията и макроскопската големина и характеристика на опипващи се лезии (тумори, кисти, масто-

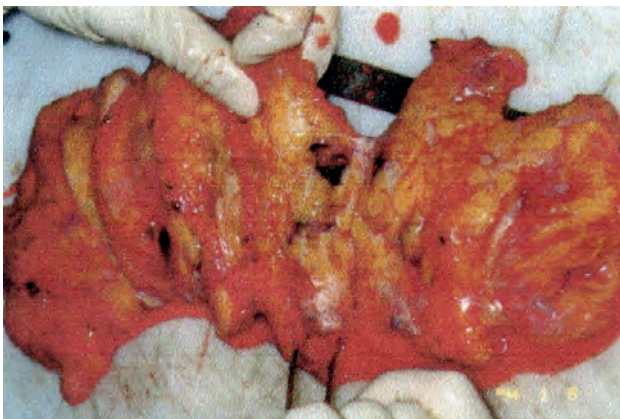


Фигура 3. Измерване на гърда



Фигура 4. Напречно сециране на гърда: вижда се отстранената аксила (горе)

патични участъци и др.); (5) извършване на сециране на препарата, за да се оцени макроскопската структура и характеристика на паренхима на жлезата и лезиите в нея; за целта препаратът се поставя да лежи с вентралната си повърхност (кожата) върху секционната масичка и се извършват серийно напречни срезове до кожата с дебелина 1.5 cm от медиалния към латералния край на гърдата; (6) всеки срез се оглежда и палпира за оценка на наличните паренхимни лезии и структурни промени; (7) оглед на всеки срез поотделно: установяват се характеристиките на тумора – локализация, размер, срезен вид, плътност, разстояние до кожа и фасция; размерът на големите тумори (> 3 cm) се определя макроскопски, а на по-малките от

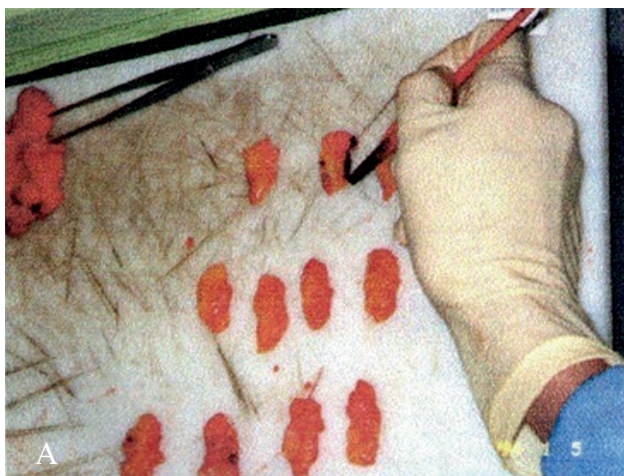


Фигура 5. Експлорация на всеки напречен срез

3 cm – микроскопски; (8) така послойно се оглежда препаратът (Фиг. 5), описват се и се измерват лезиите, както и разстоянието от резекционните ръбове до тях (дорзално – до фасцията, вентрално – до кожата и субкутиса, краниално, каудално и медиално – до очертанията на мастната тъкан, и латерално – до края на жлезната тъкан и началото на аксиларната лимфно-мастна тъкан).

Когато фасцията не е директно инфилтрирана от тумора, се приема, че границата е отрицателна, а когато има инфилтрация и на мускула, обикновено операторът е изрязал в здраво и част от него. Ако кожата е инфилтрирана, тя обикновено е ексцизирана широко в здраво. Когато при серийното сециране се открие участък с макроскопски данни за инфилтрация на резекционните граници, се уведомява операторът за разширяване на обема на операцията. Ако резекционната граница е в непосредствена близост до тумора, се извършва експресно хистологично изследване и отново операторът се уведомява за наличие или липса на инфилтрация. По време на серийното сециране от туморната формация се взема тъканен материал за изследване на хистология, рецепторен статус, HER2 и др. Взема се също материал от жлезния паренхим (съмнителни участъци) и от резекционните ръбове, особено при данни за близост до тумора. Резекционните ръбове при случаи с близост на тумора до тях се изследват на траен препарат, като се оформят парченца с размери 1.2/2.5 cm, на които с багрило се маркира периферната част (най-отдалечената от тумора) (Фиг. 6).

Количеството на разтвора трябва да е 10 пъти повече от материала. Времето за обработка от отстраняването до фиксирането на резекционния материал не бива да надвишава 1 час. Фиксацията продължава от 6 до 72 часа, задължително в неутрален буферизиран формалинов разтвор pH 7 – 7.2. Формулата за получаване на 10% не-



Фигура 6. А – оцветяване на резекционните ръбове, парченцата са с големина 1,2/2,5 см и включват част от тумора с покриващата го жлезномастна тъкан, оцветяване с четка на периферния ръб; Б – парченцата (тумор с резекционен ръб) са групирани по местоположение и са поставени в кошнички

утрален буфериран формалинов разтвор е: (1) Formaline 40% – 100 ml; (2) Na phosphate monobasic, monohydrate – 4 g; (3) Na phosphate, dibasic, anhydrous – 6,5 g; (4) Aqua destilata ad to 400 ml. При импрегнацията в парафин температурата не трябва да надвишава 56°C. Парафиновите блокчета трябва да се съхраняват при температура 15 – 25°C. Използването на 10% неутрален буфериран формалин съгласно препоръките на ASCO/CAP (*Moatamed*) отговаря и на изискванията за обработка на туморната тъкан за изследване на HER2-статуса (С. Поповска Парадигма 2014).

Обработка на лимфно-мастната тъкан

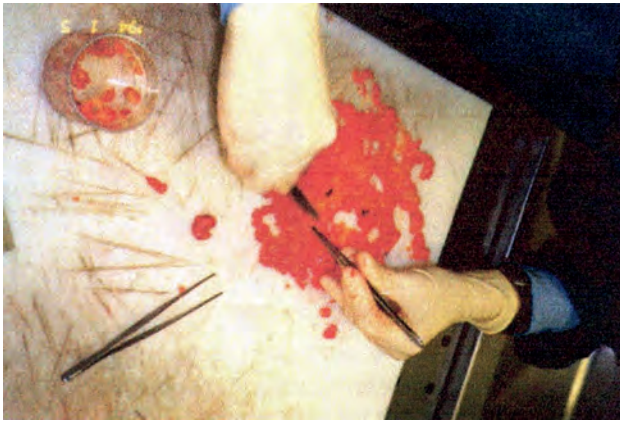
При обработката на лимфно-мастната тъкан е от особено голямо значение да не остане неоткрит лимфен възел. В предиктивен и прогностичен аспект броят на метастатичните лимфни възли е важен фактор.⁷ Това е съобразено и в TNM-класификацията (pN1: 1 – 3 броя метастатични възела; pN2: 4 – 10 броя).^{8,9} При отчитането на N-категорията патологоанатомът отбелязва броя на метастатичните лимфни възли и техния общ брой (напр. pN0_(0/17), pN1_(2/17)), въпреки че pTNM-класификацията не поставя изискване за минимален брой изследвани лимфни възли.^{8,9} В клиничен план групирането на метастатичните възли в ниво I и II не е решаващо, но за метастазите в ниво III е със специална роля за прогнозата и терапията. Лимфно-мастната тъкан се предава от оператора за макро- и микроскопско изследване с маркирана каудална граница (към гърдата) и граници между първо, второ и трето ниво, ако е отстранено (Фиг. 2).

Обработката на препарата може да стане на свеж материал или на фиксиран препарат.

Макроскопска обработка на лимфно-мастната тъкан на свеж материал. Непосредствено след отстраняването му препаратът се обработва върху секционната масичка, снабдена с необходимите инструменти (Фиг. 7). Поставя се ориентиран от основата (към гърдата = каудален край) към



Фигура 7. Инструментарият за лимфна дисекция



Фигура 8. Послойно сециране на мастнолимфната тъкан на аксилата. Отстранени са 28 лимфни възела (в чашката)



Фигура 9. Сециране на голям лимфен възел през хилуса на надлъжната му ос

краниалния край (върха). Започва се сециране с ножичка и пинсета откъм краниалния край, като мастната тъкан се разслоява внимателно и се търсят лимфните възли (Фиг. 8). Откритите възли се отделят и поставят в отделни съдове за отделните нива, а обработената мастна тъкан етапно се отстранява (Фиг. 8). Отчита се общият брой и броят на суспектните за метастази възли, както и техните размери. Следва фиксиране на възлите в 10% неутрален формалинов разтвор и рутинно микроскопско изследване на възлите.

Обработка на фиксирана във формалин лимфно-мастна тъкан. Непосредствено след отделянето на лимфно-мастната тъкан тя се поставя в 10% неутрален формалинов разтвор. След 24-часово фиксиране материалът се обработва, като върху секционната масичка се извършват серийни срезове (през 5 mm) и се откриват открояващите се от мастната тъкан лимфни възли, като се внимава да не се наруши целостта им.

Хистологично изследване на лимфните възли¹⁻³

Приема се, че сецирането на по-големите лимфни възли (> 4 – 5 mm) през хилуса по надлъжната им ос удовлетворява рутинната практика (Фиг. 9). По-малките лимфни

възли (< 4 – 5 mm) се изследват без предварително сециране. Съществува практика в една кошничка да се поставят симетричните половинки на три големи възела (Фиг. 10). Изследват се половинките в едната кошница и при липса на метастаза се изследват и половинките в другата кошница.

Обработка на сентинелни лимфни възли

Специално внимание заслужават сентинелните лимфни възли (СЛВ). Това са тези възли, които са първи по анатомичния път на лимфоотичане и метастазиране и затова в тях първо се явяват метастазите



Фигура 10. Половинките на три големи лимфни възела са поставени в две кошнички

МАКРОСКОПСКА ОБРАБОТКА НА ОПЕРАТИВЕН МАТЕРИАЛ...

(Фиг. 2).^{1-3, 7, 10, 11} Те се отстраняват интраоперативно след предварително оцветяване или маркиране с радиоактивни фармацевтици. Важно е да се обърне особено внимание върху макро- и микроскопското изследване на тези лимфни възли. Тук е оправдано прилагане на повече срезове и имунохистохимично изследване при липса на метастази.

Актуалност добива и въпросът с откриването на изолирани туморни клетки и клетъчни струпвания. Приема се, че това е предмета статичен етап от развитието на заболяването. Липсата на стромна реакция потвърждава, че това не е метастаза. Прогностичната им роля е в процес на проучване. Те се откриват чрез имунохистохимично (ИХХ) и молекулярнобиологично (МБ) изследване. В литературата се среща обозначаването им с „i“ – ИХХ-метод (евентуално изолирани туморни клетки). Среща се и обозначаване със суфикса „i“ (микрометастази), но това обозначаване може да доведе до объркване с термина *микрометастази* в смисъла на метастази с размери, по-малки от 2 mm – те вече са истински метастази, но с по-благоприятна прогноза. Показанията за приложение на ИХХ-методи за изследване трябва да бъдат обсъждани индивидуално при всеки пациент съвместно с хирурга и патологоанатома.

Обработката на СЛВ е важен момент, от чиято прецизност зависи точното стадирание на заболяването, както и обемът на лимфната дисекция. Особеното е, че се извършва изследване само на 1 – 2 лимфни възела, което е неприложимо за целия лимфен басейн от 15 – 30 възела. Това позволява на тези възли да се извършват многобройни серийни срезове за оцветяване с хематоксилин-еозин. Така се открива всяка микрометастаза и голяма част от микрометастазите. Допълнително могат да бъдат извършени ИХХ-изследвания, чрез които се откриват неоткрити с Н&Е микрометастази и изолирани туморноклетъчни струпвания.

Макроскопско изследване на СЛВ.^{1, 2, 10, 11}

Големината на лимфния възел се определят в три измерения. Прави се оглед за оценка на метастази. Изследва се консистенцията му чрез палпиране. Според големината им се обработват по различен начин: (1) големите СЛВ (> 5 mm) се срязват с нож на филийки с дебелина около 2 mm; (2) средните СЛВ (4 – 5 mm) се разполовяват на две филийки; (3) по-малките СЛВ (< 5 mm) могат да бъдат срязани на две или поставяни в парафиново блокче без предварително срязване.

Микроскопско изследване на СЛВ.^{1, 2, 10, 11}

Всички блокчета се изследват със серийни срези през 250 μ m (8 стъпки), като на всяка стъпка се правят по 2 среза от по 5 μ m. Единият срез се изследва чрез оцветяване с Н&Е, а другият (дублирацията) се запазва за ИХХ-изследване. При този начин на обработка се откриват метастази с диаметър 0.25 mm (250 μ m) в 100% от случаите и в 50% от случаите – метастази с диаметър < 0.1 mm (100 μ m). Ако чрез серийното хистологично изследване не се установят метастази, се прави ИХХ на „резервния“ срез от всяка четна стъпка, като се обхващат всички филийки.

Експресно изследване на СЛВ. Извършва се по време на операция и е от решаващо значение за нейния обем. Лимфният възел се разполовява, прави се отпечатък за цитологично изследване и на двете повърхности. На криостат чрез серийни срезове през 250 μ m до изчерпване на материала се изследва само едната половина. От другата се прави трапен препарат, който се изследва също серийно хистологично, но и имунохистохимично при липса на метастази при оцветяване с Н&Е.

Макроскопска обработка на оперативния препарат при запазващи гърдата операции

Особеното тук е, че жлезният материал с намиращия се в него тумор е отделен от лимфно-мастната тъкан, освен в случаите, при които туморът е в съседство с аксила-

та (горно латерален квадрант), и е възможно чрез един и същ кожен разрез да се отстрани лимфно-мастната тъкан в единен препарат с жлезната тъкан. За предпочитане обаче е и в тези случаи жлезният материал да е първи и отделен, тъй като е необходимо колкото може по-бързо да се направи важната за понататъшния ход на операцията преценка на резекционните ръбове по отношение на макроскопската и евентуално – микроскопската туморна разпространеност.

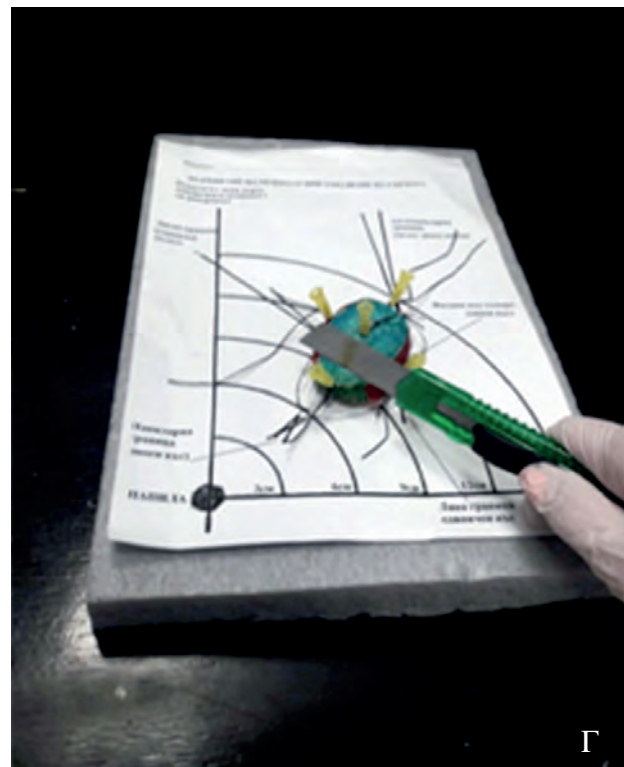
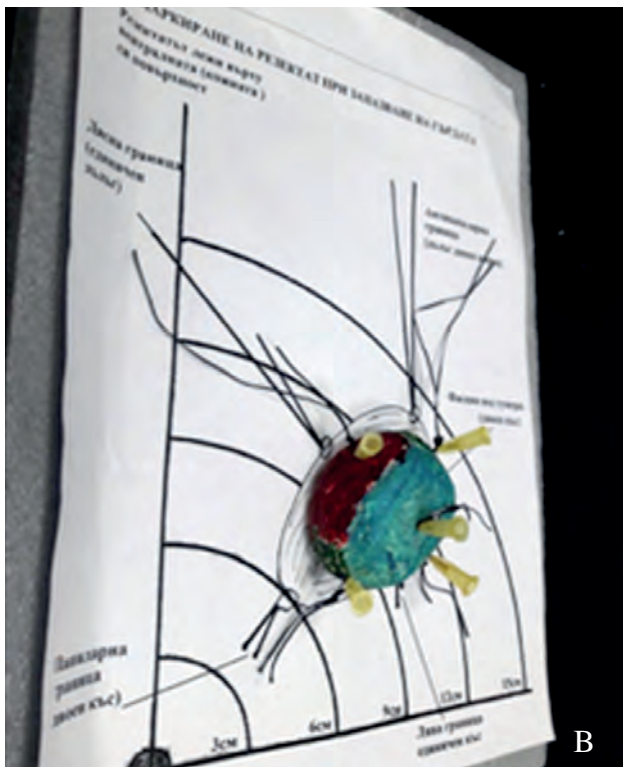
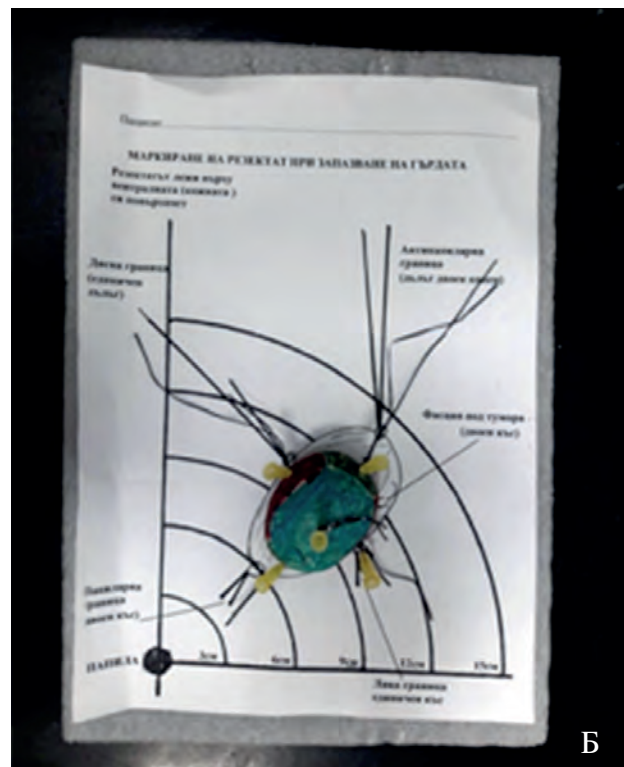
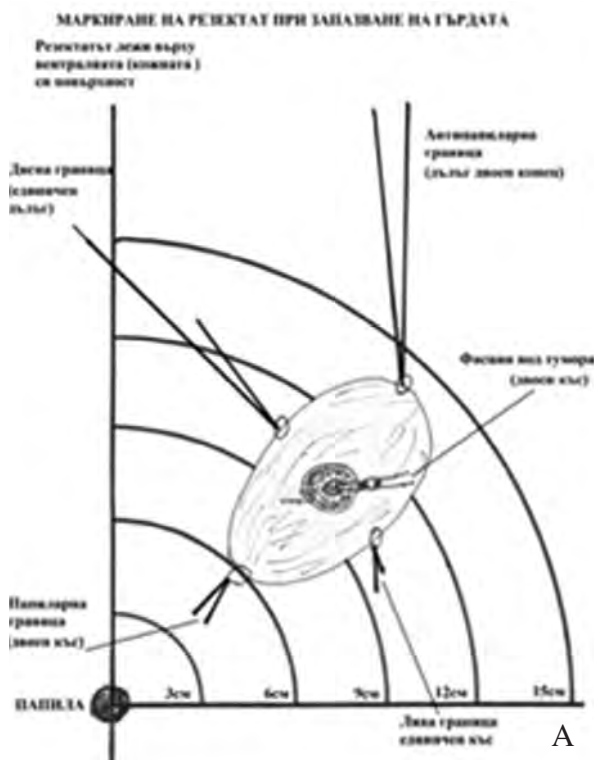
Задача. Макроскопската обработка на оперативния материал при запазващи гърдата операции има важната задача да подпомогне оценката на резекционните граници. Това придава на обработката специфични особености, подчинени на целта да се направи интраоперативна и в планов порядък преценка дали резекционните линии отговарят на изискванията за радикалност (чисти граници при инвазивния и отдалеченост на поне 2 mm при неинвазивния карцином).

Стратегии. В клиничната практика са се наложили три основни технически стратегии за оценка на резекционните граници, всяка от които се стреми да постигне максимална икономичност на отстраняване на здрава тъкан при постигането на чисти граници, критерий за което е снижаване на честотата на реоперациите след получаване на резултатите от трайния препарат.¹²⁻¹⁸ При единия метод резектатът след туморектомията се срязва на множество срезове и се прави макроскопска, евентуално в съчетание и с експресна микроскопска, оценка на състоянието на резекционните ръбове и се извършва догонваща ексцизия на определени региони със съмнителна или доказана нерадикалност. Този метод е най-често използван в клиничната практика. Другите методи използват своеобразно „обелване“ на резектата или на стените на кухината, формула се след туморектомията.

Тук представяме възприетия от нас метод на туморектомия с отдалеченост на 1.5 cm от тумора с последваща макроскопска обработка на резектата с радиерни срезове и догонваща реексцизия на участъци, отдалечени на по-малко от 0.5 cm от тумора или с доказана микроскопска туморна инвазия. Много важен елемент от целия процес е доброто дефиниране на границите на препарата с цел точна ориентация при необходимост от интраоперативно или на втори етап „догонващо“ доизрязване на граници. Удачно е в момента, в който се оформи дадена граница, по време на операцията тя да бъде маркирана чрез прошивен конец, на който се придава съответната конфигурация (напр. дълъг двоен за аксиларна граница и т.н.). Това ще осигури добро ориентиране след поставянето на материала върху секционната поставка. Той ляга върху нея с вентралната си повърхност. За предпочитане е върху секционната поставка да се постави и фигуративен модел на ориентирите (маркерите), върху който се поставя самият резектат. На *Фиг. 11* е представен вариант на ориентиране и маркиране на оперативния материал (резектат).

Стабилизирането (фиксирането) на резектата върху секционната поставка става с игли, набодени по периферията на макропрепарата. Оформят се три резекционни повърхности: (1) вентрална повърхност; върху нея ляга материалът; често тя има и кожна съставка от елипсовидно ексцизирана кожа върху проекцията на тумора; (2) дорзална повърхност; тя е най-повърхностната (лицева) част на лежащия върху поставката резектат, но в анатомичен план представлява препекторалната част от ексцизираната жлезна структура; обичайно е да е покрита с фасция, но при големи гърди и тумори, лежащи по-отдалечено (> 1.5 cm) от фасцията на гърдата,

МАКРОСКОПСКА ОБРАБОТКА НА ОПЕРАТИВЕН МАТЕРИАЛ...



Фигура 11. Вариант за ориентиране и маркиране на оперативния материал при запазваща гърдата операция: А. схема на ориентираните; Б. върху схемата е поставен резектатът (модел) и фиксиран към секционната поставка с игли; резекционните ръбове са оцветени; в. вижда се лявата резекционна граница; Г. започва напречно срязване на филийки

ексцизията около тумора може да не стига до нея и въпреки това да се постигне чиста резекционна граница; (3) странична повърхност; това е страничното ограничение на триизмерния резектат; в топографоанатомичен план съобразно изискванията на нашия протокол се маркират четири странични граници (папиларна-антипапиларна лява-дясна).

Следваща стъпка е да се оцветят горзалната и странична повърхност на препарата с багрило. Използват се патент блу, мастило и други оцветители. Удачно е повърхността на резектата да е подсушена добре с компрес и багрилото да се наложи чрез напоени с оцветителя тупфери. Като допълнителен елемент за по-добро ограничаване на проникването на багрилото в дълбочина е върху оцветената повърхност да се добави ацетон или разтвор на *Brown*. Това се прави, за да се намали до минимум рискът от проникване на багрилото в дълбочина при напречното срязване на препарата на филийки и така да се оформят „фалшиви“ граници и псевдоположителни резултати. Съществува и вариант на оцветяване на отделните граници с различни по цвят багрила за още по-добро дефиниране на резекционните повърхности.

Следва обработка на препарата по подобен на мастектомията начин (Фиг. 11). Тук срезове се правят по-тънки (0.5 cm). Определянето на размера на тумора за големи тумори (> 3 cm) се извършва макроскопски, а за по-малките – микроскопски.

Подходи. В клиничната практика са възприети два подхода на интраоперативна оценка на резекционните ръбове: само по макроскопски параметри и оценка с помощта на интраоперативно експресно изследване (гефрир).

Оценката на резекционните ръбове само по макроскопски параметри се базира на емпиричните данни, че при граници, от-

далечени на по-малко от 0.5 cm, има риск за наличие на микроскопска туморна ангажираност и затова се предприема реексцизиране на жлезния паренхим в този регион. Периферната стена на реексцизираната тъкан се представя като нова граница.

Оценката на резекционните граници чрез интраоперативно експресно изследване на всички граници (гефрир) е с доказани предимства за снижаване на честотата на реексцизиите след получаване на резултатите от трайния препарат.¹⁵⁻¹⁸ Вариантът на селективно извършване на експресно изследване само на ръбовете, отдалечени на по-малко от 5 mm от тумора, съчетава двата метода. Независимо от наличието на известни различия в оценката на термината *негативна резекционна линия*, понастоящем преобладаващо е мнението това да е *no ink on tumor* за инвазивните и на 2 mm при неинвазивните карциноми. От тумора се взема материал за хистологични и други изследвания (хормонален рецепторен статус, HER2 и др.) както при мастектомията.

Макроскопската обработка на оперативен препарат при запазващи гърдата операции при неопипващи се образнодиагностично установени и биопсично (тънкоиглена биопсия, core cutting-биопсия) верифицирани карциноми следва същия принцип както при туморектомията. Разликата се явява в етапа на ексцизията, защото няма палпаторна макроскопска находка и лезията бива локализирана с котва или с други методи (радионуклиден, магнитен и др.) (*Lovric, Dua, Gray, Bloowques*). Резектатът бива ориентиран и маркиран по протокола на структурата. Извършва се и рентгенография на препарата при рентгенопозитивна лезия. Следват напречното срязване и експресното интраоперативно изследване на всички граници, тъй като липсват отчетливи макроскопски палпаторни и визуални ориентири.

МАКРОСКОПСКА ОБРАБОТКА НА ОПЕРАТИВЕН МАТЕРИАЛ...

Приложение

ЕГН:.....; ИЗ №:.....

ОПЕРАТИВЕН ПРОТОКОЛ И ПАТОАНАТОМИЧЕН ФИШ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Име:..... възраст..... ръст..... тегло.....
 Клинична диагноза..... сТ..... cm; N.....; M.....
 Палпатерна характеристика: P....., Ехомамография: BIRADS:; ЯМР: BIRADS:
 Мамография: BIRADS: Цитология: C... Core needle: B... ER... PgR... HER2... Ki-67... G... CA 15-3... BRAC 1/2 ДА/НЕ
 Предишни операции на гърдата ДА/НЕ
 Фамилност ДА/НЕ; Менструален статус..... Давност на заболяването:.....
 Проведена предоперативна химиотерапия: ДА/НЕ Курсове.....; Повлияване: RECIST.....

Операция (вид)..... дата.....

Екип.....

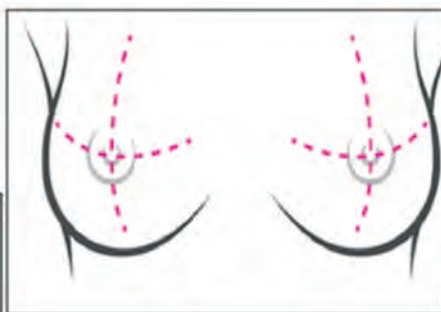
инструментатор..... анестезиолог..... анестезия(вид).....

Оперативен протокол №.....

- маркиране на SLN (вид и начин на маркиране (описателно):.....
- оперативен разрез.....
- находка.....
- извършено.....
- лимфна дисекция по обем: биопсия на сентинелни лимфни възли, I, II, III ниво, друга.....
- интраоперативно изследване: - гефрир.....
- от печатък цитология.....

Локализация на тумора (подчертай и нанеси върху схемата)

1. Централна; 2. Горен вътрешен квадрант;
3. Долен вътрешен квадрант; 4. Горен външен квадрант;
5. Долен външен квадрант; 6. Мултифокалност; 7. Мултицентричност



Клиничен статус на аксилата (подчертай и нанеси върху схемата)

- рентгенологично/ехографски N(-) N(+) броя
- палпация през кожата; N(-) N(+) броя
- палпация под fascia axillaris; N(-) N(+) броя

Обем на гърдата (lg = 1cc) :.....

Изпратен материал за патологоанатомично изследване:

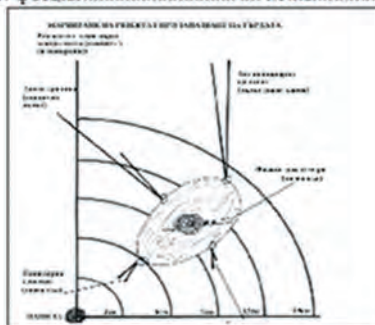
1) Тумор: размери:.....; разстояние до: фасция..... кожа.....

2) Резекционни ръбове:.....

3) SLN (описание на размери, локализация, цвят).....

4) Аксиларни възли (описание).....

5) Мамилоареоларен комплекс.....



6).....

Макроскопско описание на тумора (големина, характеристика) – 1. Твърд, сивкав с ивици (инвазивен дуктален); 2. Твърд, сивкаво-бял, гладка срезна повърхност без ивици (лобуларен); 3. Мек, полупрозрачен, ронлив (папиларен); 4. Мек, сивкав, месест, добре ограничен (медуларен); 5. Мек желеподобен (муцинозен); 6. Сивкави малки меки възелчета на белезникава твърда основа (дуктален *in situ*)

Микроскопско изследване на тумора (описателно)

Макро- и микроскопско изследване на резекционни ръбове (с инфилтрация или близост в mm)

Перитуморна инвазия – лимфносъдова/неврална (подчертай)

G1 G2 G3 (загради)

ER..... (норма.....); PgR (норма.....)

HER2 (норма.....); други

Макро- и микроскопско изследване на лимфни възли (по нива, общ брой, от тях с метастази, вид на метастазите, размери – описателно)

Сентинелни ЛВ по пореден номер (големина, макроскопски метастатичен вид, размери на метастазата (mm), размери на туморни клетъчни сгрупвания, място на метастазите по филийки и стъпки, ИХХ)

pTNM **СТАДИЙ**

Патологоанатом: 1.

2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поповска С., Йовчев Й., Минков Г. Стандарти за патоморфологично изследване на рака на млечната жлеза; Димитров Г. Рак на млечната жлеза, Парадигма 2014; 159-171
2. Делийски Т. ред. Хирургия на млечната жлеза; изд. Проф. Марин Дринов, 2012
3. Поповска С., Иванов И. Ръководство за HER2 диагностика при рак на гърдата, Парадигма 2014
4. Boughey JC, Keeney GL, Radensky P, et al. Economic implications of wide-spread expansion of frozen section margin analysis to guide surgical resection in women with breast cancer undergoing breast-conserving surgery. *J Oncol Pract* 2016; 12(4): e413-22
5. Osborn JB, Keeney GL, Jakub JW, et al. Cost-effectiveness analysis of routine frozen-section analysis of breast margins compared with reoperation for positive margins. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(11): 3204-9
6. Esbona K, Li Z, Wilke LG. Intraoperative imprint cytology and frozen section pathology for margin assessment in breast conservation surgery: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(10): 3236-45
7. Седлоев Т., Делийски Т. Хирургично аксиларно стадиране; Национален експертен борд, Клинично поведение при карцином на гърда МОРЕ 2013, Варна
8. AJCC. Cancer Staging Handbook Sevent Edition Springer, 2010
9. AJCC. Cancer Staging Atlas Sevent Edition Springer, 2012
10. Делийски Т. Биопсия на сентинелните лимфни възли, изд. ВМИ-Плевен, 2004
11. Делийски Т. Анатоомофизиологични, клинични хирургични и патологоанатомични аспекти на аксиларната дисекция на сентинелните лимфни възли при рак на млечната жлеза. Дис. труд ДМН, 2007
12. Moran MS, Schnnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(3): 704-16
13. Morrow M, van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society of Radiation Oncology- American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2016; 34(33): 4040-6
14. Reyna Ch., S. DeSnyder. Intraoperative Margin Assessment in breast cancer Management. In Hunt K (Edt). Changing Paradigms in Breast cancer Diagnosis and Treatment, Elsevier, 2018
15. Lovrics PJ, Goldsmith CH, Hodgson N, et al. A multicentered, randomized, controlled trial comparing radioguided seed localization to standart wire localization for nonpalpable, invasive and in situ breast carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(12): 3407-14
16. Dua SM, Gray RJ, Keshtgar M. Strategies for localization of impalpable breast lesions. *Breast* 2011; 20(3): 246-53
17. Gray RJ, Pockaj BA, Karstaedt PJ, et al. Radioactive seed localization of nonpalpable breast lesions is better than wire localization. *Am J Surg* 2004; 188(4): 377-80
18. Bloomquist EV, Ajkay N, Patil S, et al. A randomized prospective comparison of patient-assessed satisfaction and clinical outcomes with radioactive seed localization versus wire localization. *Breast J* 2016; 22(2): 151-7

**МОЛЕКУЛЯРНИТЕ ПОДТИПОВЕ ДНЕС –
ИМА ЛИ НУЖДА ОТ НЕЩО ПОВЕЧЕ?**

**доц. д-р Иван Иванов, гм^{1,2}
проф. д-р Савелина Поповска, гмн²**

¹УМБАЛ Д-р Георги Странски – Плевен

² Медицински университет – Плевен

МОЛЕКУЛЯРНИТЕ ПОДТИПОВЕ ДНЕС – ИМА ЛИ НУЖДА ОТ НЕЩО ПОВЕЧЕ?

доц. д-р Иван Иванов, дм^{1,2}
проф. д-р Савелина Поповска, дмн²

¹УМБАЛ Д-р Георги Странски – Плевен

² Медицински университет – Плевен

ОБЗОР

От класическата морфологична класификация през молекулярните субтипове до интегративните клъстери таксономична категоризация на хетерогенната група на карциномите на гърда (КГ) се променя динамично през последните десетилетия. Целта е обособяване на категории от тумори със сходна прогноза и терапевтични таргети. Към настоящия момент индивидуализираният комплексен мултидисциплинарен подход е ключът към успешната диагностика и последващо лечение на мамарните карциноми.

Увод

Темата за молекулярните подтипове при карцином на гърда (КГ) и възможността те да заместят класическите морфологични параметри при определянето на прогнозата и предвиждането на отговора към лечение е обект на дискусии през последните години.¹

Цел на настоящия обзор е да представи в синтезиран вид състоянието на проблема, като се поставят акценти върху предимствата и недостатъците на класическата морфология и молекулярните тестове.

Морфологични характеристики на карциноми на гърда

Първият и най-съществен въпрос, на който трябва да се отговори при диагно-

стиката на лезии на гърда, е дали тя е малигнена и дали е инвазивна. На база комплексни морфологични критерии и с помоща на имунохистохимични маркери диференциалната диагноза между КГ и лезиите, които ги имитират, е посилна задача, макар и в някои случаи изключително трудна. Лезии като микрогландуларната аденоза и комплексните склерозиращи лезии, колонизирани от *in situ* карциноми, са само два от многото примери.^{2,3} Ако се пренебрегне морфологичното изследване на тъканите и се премине към молекулярните методи на изследване и класификация на КГ, неизбежно ще има случаи, които ще създават „диагностични проблеми“, защото реално не са злокачествени неоплазми.

От съвременна перспектива КГ е хетерогенно заболяване. То може да бъде

разделено в различни категории на база съответни критерии. Въз основа на своите морфологични характеристики КГ се разделят на морфологични варианти, голяма част от които определят съответна прогноза.² При малки по размер тумори и „чист“ хистологичен вариант след оперативно отстраняване на тумора тубуларните и крибриформните КГ се характеризират с преживяемост, сходна с тази на общата популация.^{2, 3} Споменатите морфологични варианти не са сред най-често срещаните. Най-честият морфологичен вариант на КГ е NST (наричан до неотдавна дуктален). Този морфологичен вариант се характеризира с разнообразна прогноза в зависимост от своята степен на злокачественост.

Съгласно модифицираните от *Elston* и *Ellis* критерии на *Bloom* и *Richardson* градирането (определянето на степен на злокачественост) на инвазивните NST е базирано на брой митози на 10 зрителни полета при „голямо увеличение“ (400x), степен на ядрен полиморфизъм и модел на туморен растеж. Градирането на инвазивните NST-карциноми стратифицира тази хетерогенна група на тумори с висока, ниска и междинна степен на малигненост.^{2, 4} Известно е, че G1 туморите при статус N0 рецидивират рядко (в контекста на неприменена химиотерапия, ХТ) и не се нуждаят от нея; G3 туморите при N0 статус рецидивират често (в контекста на неприменена ХТ) и се нуждаят от нея; междинната степен на малигненост (G2) не определя склонността към рецидивирание.⁵

Освен хистологичните характеристики на тумора в клиничната практика се използват и туморният размер и статусът на лимфните възли. Размерите на туморите – pT-категория, и статуса на лимфните възли – pN-категория, са едни от най-силните прогностични рискови фактори при КГ, които към момента са без съответен моле-

кулярен маркер (аналог).^{2, 6}

Наличието на мултифокални/мултицентрични КГ е уместно да се отбелязва и оценява при изследването на биопсични материали. Съгласно проучване на *Tot T et al.* мултифокалността и дифузното разпределение на инвазивните КГ да са свързани с негативна прогноза независимо от молекулярния субтип на тумора.⁷ Нещо повече – мултифокалните/мултицентрични КГ са свързани с повишен риск от локални и далечни рецидиви (без значение от вид/обем на операцията).⁸ Лимфносъдовата инвазия е негативен, независим прогностичен фактор при КГ (обобщено от *Song YJ et al.*).⁹

Въпреки всичко, казано дотук, вземането на решение за адювантна ХТ при една част от КГ е затруднено, ако трябва да бъде взето единствено на база морфологични белези на тумора. Нещо повече – след въвеждането в практиката на изследването на стероиден рецепторен статус и HER2 става възможно идентифицирането на „мишени“ за прицелна терапия на карциномите, както и обособяването на групи от тумори с различна прогноза.

Стероидни рецептори и HER2

Проучванията показват, че HER2-позитивният статус при инвазивния КГ е свързан с наличие на метастази в лимфни възли, висока степен на малигненост на тумора и е неблагоприятен прогностичен фактор, като същевременно HER2-позитивният статус е добър предиктивен фактор за отговор към таргетна терапия с анти-HER2-агенти.¹⁰⁻¹¹ При инвазивен КГ нивата на ER α -експресия са свързани с по-добра петгодишна обща преживяемост (ОП), ОП и отговор към ендокринна терапия.^{12, 13} За съжаление обаче туморите с три позитивни тагета – ER, PgR и HER2, далеч не са толкова уязвими за прицелна терапия с антиестрогени и анти-HER2-агенти. Наличи-

МОЛЕКУЛЯРНИТЕ ПОДТИПОВЕ ДНЕС – ИМА ЛИ НУЖДА ОТ НЕЩО ПОВЕЧЕ?

ето на двупосочна връзка между HER2-пътя на растеж и този на стероидните рецептори може да бъде в основата както на резистентност към антиендокринна, така и към анти-HER2-терапия.¹⁴ Както се вижда, взети поотделно, изследваните чрез имунохистохимичен метод (ИХХ) ER, PgR и HER2 не дават ясна и еднозначна представа за прогнозата и предикцията за отговор към терапия. Необходимостта от стратификация на КГ в таксономични единици с ясен клинично значим смисъл води до възникването на концепцията за молекулярно типизиране на КГ.

Молекулярни субтипове и имунохистохимични сурогати

Единият от вариантите за определяне на молекулярни субтипове на КГ е експресионно профилиране чрез измерване на транскриптома с помощта на микроарей хибридизация.¹⁵ При изследване туморна тъкан от пациенти с КГ с помощта на комплексен ДНК-микроарей са установе-

ни определени модели на генна експресия.¹⁶ На база на тези модели на генна експресия и съответната им клинична прогноза КГ са разделени в пет „вътрешни субтипа“: (1) луминален А; (2) луминален В; (3) подобен на нормална гърда; (4) HER2-свърхекспресиращ и (5) базален.¹⁷ При последващи анализи е установено, че подобния на нормална гърда тип не е репродуцируем, като дори се допуска възможността да се касае за нормални тъканни проби от гърда.¹⁸

При последващи проучвания към основните молекулярни субтипове са предложени и допълнителни категории: (1) нисък на клаудин субтип (*claudin-low*), (2) апокринен молекулярен субтип и (3) нов вариант на луминален.¹⁹ За четири от споменатите молекулярни субтипове (луминален А, луминален В, HER2-свърхекспресиращ и базален) са определени сурогатни ИХХ-маркери.²⁰ Молекулярни сурогатни подтипове се определят най-често на база имунопозитивност за ER, PgR, HER2 и пролиферативен индекс, определен с Ki-67 (Табл.1).^{21, 22}

Таблица 1. Сурогатна класификация на ИХХ-субтипове на карцином на гърдата^{21, 22}

	ER	PgR	HER2	Ki-67
Луминален А тип	+	+	-	< 14%
Луминален В тип (с висока пролиферативна активност)	+	+/-	-	> 14%
Луминален В тип (тройно позитивен)	+	+/-	+	без значение
HER2-свърхекспресиращ	-	-	+	без значение
Тройно негативен	-	-	-	без значение

Към споменатите маркери може да се добавят и CK5, AR, p53, EGFR, като позитивността им разделя базалните от тройно негативните тумори.¹⁹ Молекулярните субтипове са значимо свързани с преживяемост без болест (ПББ), модел на рециди-

виране и засягане на лимфни възли.^{21, 22} От друга страна, Ki-67 заема важно място при определяне на сурогатните субтипове на КГ, като същевременно определянето на конкретни прагови стойности и унифицирана методика при изследване е цел, трудно

постижима към момента.^{23, 24} Като основни проблеми, възпрепятстващи приложение на сурогатни маркери, се изтъкват използването на различна терминология, липса на стандартизирани биомаркери и стойности, при които те се приемат за позитивни.¹⁹

Мултигенни тестове

Освен горепредставените молекулярни сурогатни подтипове, в практиката все по-широко приложение намират и мултигенните тестове. Индикациите за тяхното

приложение и информацията, която носят техните резултати, имат известни различия. Обичайно пациенти с NST (дуктални) карциноми, лобуларни карциноми и други морфологични типове ER-позитивни, HER2-негативни карциноми с междинна степен на малигненост (G2) (и пролиферативен индекс около праговите стойности за висок) биха имали най-голяма полза.^{6, 20, 25, 26} Някои от мултигенните тестове, индикациите за тяхното приложение и клиничния им смисъл, са представени на Табл. 2.

Таблица 2. Мултигенни тестове и тяхното практическо приложение²⁰⁻²⁶

	ACES	MammaPrint	Oncotype DX	Prosigna (PAM50)
Методика/ технология	Комплексен алгоритъм	Технология на микрочипове (базирана на 70 гена)	RT-PCR (RNA) (21 гена)	Класификационен алгоритъм, базиран на PAM50
Групи подходящи за теста пациенти	<ul style="list-style-type: none"> ➢ ER-позитивни ➢ с висок риск (определен чрез <i>Oncotype DX</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ ER-позитивни, HER2-негативни ➢ I – II клиничен стадий ➢ 0 – 3 позитивни лимфни възли ➢ Възраст < 61 години 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ ER-позитивни, HER2-негативни ➢ I – II клиничен стадий ➢ 0 – 3 позитивни лимфни възли 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ ER-позитивни, HER2-негативни ➢ I – II клиничен стадий ➢ 0 – 3 позитивни лимфни възли ➢ В менопауза ➢ хормонална терапия
Клиничен смисъл	<ul style="list-style-type: none"> ➢ определя риск от рецидив след проведена ендокринна и ХТ (при инвазивни карциноми) 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ определя риска от рецидив за период от 10 години след поставянето на диагнозата (при инвазивни карциноми) 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ определя риск от рецидив / предвижда отговора към ХТ (при инвазивни карциноми) ➢ определя риск от рецидив / прогресия към инвазивен тумор (при дуктален карцином <i>in situ</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ определя риск от рецидив за период от 10 години след диагноза при пациенти, провеждали ендокринна терапия в продължение на 5 години (при инвазивни карциноми)
Резултат и интерпретация	бинарен (висок/нисък)	бинарен (висок/нисък)	точкова система 0 до 100 (стратифицирана в три категории на риск)	комплексна интерпретация (стратифицирана в три категории)

Стремежът за все по-прецизирана таксономична система, базирана на биологията на туморите и даваща ясна представа за необходимия терапевтичен подход, е в основата на съвременните проучвания.

Интегративни клъстери

Изследването *METABRIC* обхваща значителен брой пациенти (2000), като са проучени алтерациите, свързани с броя на генните копия при туморите и данни от генната експресия. Събраните данни са обобщени в контекста на клиничния изход от заболяването след съответна статистическа обработка. В резултат на изследването *METABRIC* са обособени десет интегративни клъстерни подтипа, които представляват най-подробната молекулярно базирана класификация на КГ към момента.^{27, 28} Предимството на интегративните клъстери пред класически дефинираните молекулярни субтипове е възможността да идентифицират тумори с различни геномни промени в даден молекулярен подтип, които са свързани с различна прогноза. Например ER-позитивните тумори (с луминални А и В характеристики) се разпределят в 7 от интегративните клъстери. Ако се разчита единствено на утвърдените молекулярни субтипове, невинаги ще е възможно разграничаването на пациенти с добра от тези с лоша прогноза. Казаното може да бъде илюстрирано с примера на *Фиг. 1*, където са демонстрирани 7-ми и 2-ри интегративни клъстери. Към момента интегративните клъстери нямат реално приложение в рутинната практика.

Без определянето на морфологичните белези на лезията, нейната инвазивност и клиничен стадий прогностичната стойност дори на интегративните клъстери е без съществен клиничен смисъл за конкретния пациент.



Фигура 1. ER-позитивни тумори, стратифицирани чрез техния молекулярен тип и допълнително стратифицирани според критериите за съответни интегративни субтипове²⁷

Заклучение

Според изложението молекулярните подтипове при КГ са една от стъпките към прецизирането на диагностичния и терапевтичен подход при тази група неоплазми. Маркер и важни и актуални, с реално приложение в съвременната практика, в този си вид те не отговарят на всички нужди на съвременната диагностика и лечение.

Морфологичното типизиране на лезиите на гърда е важна стъпка в диагностичния процес. При него се поставя хистопатологичната диагноза, определят се рисков фактори, които към момента са без аналог сред молекулярните тестове (pT, pN). Използването на наличните имунохистохимични и молекулярни методи следва точната морфологична диагностика, като цели индивидуализиране на терапевтичния подход при всеки един пациент.

Индивидуалното и прецизирано поведение при диагностиката и последващото лечение на КГ изисква мултидисциплинарен последователен системен подход. Определянето на морфологичните, имунохистохимични и молекулярни характеристики на КГ, както и тяхното стадирание, са в основата на последващите терапевтични решения при конкретния пациент.

ЛИТЕРАТУРА

1. <https://oncologypro.esmo.org/content/download/88572/1620682/file/ESMO-Preceptorship-on-Breast-Cancer-Lisbon-Septe>. 19. 08. 2018 г.
2. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. IARC, Lyon, 2012
3. Tavassoli FA, Eusebi V. Tumors of the mammary gland. AFIP Atlas Ser 4, Fasc 10; 2009: 173-216
4. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410
5. Harbeck N, Thomssen C. A new look at node-negative breast cancer. *The Oncologist* 2011; 16(suppl 1): 51-60
6. Győrffy B, Hatzis C, Sanft T, et al. Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. *Breast Cancer Research* 2015; 17:11. DOI 10.1186/s13058-015-0514-2
7. Tot T, Pekár G, Hofmeyer S, et al. Molecular phenotypes of unifocal, multifocal, and diffuse invasive breast carcinomas. *Patholog Res Int.* 2011; 2011: 480960
8. Neri A, Marrelli D, Megha T, et al. "Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases". *BMC Surgery* 2015; 15: 1
9. Song YJ, Shin SH, Cho JS, et al. The role of lymphovascular invasion as a prognostic factor in patients with lymph node-positive operable invasive breast cancer. *J Breast Cancer.* 2011; 14(3): 198-203. doi: 10.4048/jbc.2011.14.3.198
10. Nappi O, Carrillo G. Prognostic and predictive factors of breast carcinoma: Beyond hormonal receptors and HER2. *EJC Supplements* 2008; 6(14): 1-3
11. Mendes D, Alves C, Afonso N, et al. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer – a systematic review. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 140
12. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (16): 2784-2795
13. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Pathol.* 2008; 21 (Suppl. 2): S8-S15. doi: 10.1038/modpathol.2008.34
14. Vici P, Pizzuti L, Natoli C, et al. Triple positive breast cancer: A distinct subtype? *Cancer Treatment Reviews* 2015; 41 (2): 69-76
15. Hicks J, Krasnitz A, Lakshmi B, et al. Novel patterns of genome rearrangement and their association with survival in breast cancer. *Genome Res* 2006; 16: 1465-1479
16. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000, 17; 406(6797): 747-52
17. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS* 2001; 98(19): 10869-10874
18. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *The Oncologist* 2006; 11 (8): 868-877
19. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical surrogates for molecular classification of breast carcinoma: A 2015 update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2016; 140(8): 806-814
20. Dai X, Li T, Bai Z, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res* 2015; 5(10): 2929-2943
21. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast.* 2016 29:181-5. doi: 10.1016/j.breast.2016.07.016
22. Stickeler E. Prognostic and predictive markers for treatment decisions in early breast cancer. *Breast Care (Basel).* 2011; 6(3): 193-198. doi: 10.1159/000329471
23. Feeley LP, Mulligan AM, Pinnaduwa D, et al. Distinguishing luminal breast cancer subtypes by Ki67, progesterone receptor or TP53 status provides prognostic information *Modern Pathology* 2014; 27: 554-561. doi:10.1038/modpathol.2013.153
24. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: Recommendations from the international Ki67 in breast cancer working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(22): 1656-1664
25. Sinn P, Aulmann S, Wirtz R, et al. Multigene assays for classification, prognosis, and prediction in breast cancer: a Critical Review on the background and clinical utility. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013; 73(9): 932-940. doi: 10.1055/s-0033-1350831
26. <http://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/endopredict-test>. Линк, актуален към 19. 08. 2018 г.
27. Russnes HG, Lingjærde OC, Børresen-Dale A-L, et al. Breast cancer molecular stratification from intrinsic subtypes to integrative clusters. *Am J Pathol* 2017; 187(10): 2152-2162
28. Curtis C, Shah SP, Chin S-F, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486: 346e352

**ИНТРАОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ
ЗАПАЗВАЩА ГЪРДАТА ОПЕРАЦИЯ –
ПОЛЗИ И РИСКОВЕ**

**проф. д-р Татяна Хаджиева, гмн¹
доц. д-р Теофил Седлоев, гм²
д-р Захари Захариев³**

¹Клиника по лъчелечение, УМБАЛ *Св. Иван Рилски*, София

²Клиника по хирургия, УМБАЛ *Царица Йоанна–ИСУЛ*, София

³Клиника по лъчелечение, УМБАЛ *Царица Йоанна–ИСУЛ*, София

ИНТРАОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЗАПАЗВАЩА ГЪРДАТА ОПЕРАЦИЯ – ПОЛЗИ И РИСКОВЕ

проф. д-р Татяна Хагжиева, дмн¹

доц. д-р Теофил Седлоев, дм²

д-р Захари Захариев³

¹Клиника по лъчелечение, УМБАЛ Св. Иван Рилски, София

²Клиника по хирургия, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ, София

³Клиника по лъчелечение, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ, София

ОБЗОР

Представени са данни от медицината, основана на доказателства, за интраоперативното лъчелечение като самостоятелен метод – алтернатива на продължителното облъчване на гърдата, и като предварителен метод за свърхдозирание след операция. Прилагат се два вида лъчения – ускорени електрони от линеен ускорител (ИОЕЛЛ) и източник на киловолтно лъчение (ИОЛЛ – kV). Най-голям обем данни върху над 2000 болни проучват прилагането на ИОЛЛ като предварително свърхдозирание. Те показват незначително повишаване на локалните рецидиви в сравнение с конвенционалното облъчване на цялата гърда (ОЦГ), с еднаква обща преживяемост. Докладва се малко по-висок процент късна фиброза, когато е направено предварително ИОАЛЛ в сравнение с ОЦГ и конвенционално свърхдозирание. Подробно са изложени резултатите от двете рандомизирани проучвания – италианско (ELIOT) и английско (TARGET A), които целят доказване на алтернативно ИОЛЛ вместо ОЦГ. Обсъждат се и критиките към тези проучвания, които са в дозиметричен аспект, и поради недостатъчно проследяване за проява на късни рецидиви. Изтъкват се основни предимства на ИОЛЛ: избягване на евентуална реопулация на останалите туморни клетки за периода между хирургия и ЛЛ; директна визуализация на туморното ложе за прецизно аплициране на гозата; отличен козметизис; удобство за пациента поради кратко облъчване по време на операция и др. Детайлно са представени допустимите критерии на NCCN, NICE, ESMO ASTRO, ESTRO за провеждане на ИОЛЛ. Все още няма достатъчно продължително проследяване за проява на късни рецидиви. По тази причина международните ръководства засега не препоръчват рутинно провеждане на самостоятелно ИОЛЛ както чрез бързи електрони, така и чрез рентгеново лъчение от 50 KV; NICE ги препоръчва само в клинични проучвания. В България има начална практика и опит

за интраоперативно лъчелечение с нисковолтна рентгентерапия, представена от два вида апаратура – в УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ и в УМБАЛ Александровска. Подчертава се, че ИОЛЛ следва да се извършва в лечебни заведения с мултидисциплинарен експертен подход и опит с тези техники (хирург-мамолог, лъчетерапевт, физик) при строго спазване на международно приетите критерии за подбор и лечение на пациенти с ранен карцином на гърда.

Увод

Доказан факт е, че следоперативното лъчелечение (ЛЛ) при карцином на гърда (КГ) намалява четирикратно рецидивите, което води и до спасяване на една жена от смърт.¹ Патохистологичният анализ на цяла гърда показва, че до 90% в остатъчната гърда се намират туморни клетки в 4-сантиметрова зона от макроскопските оперативни граници.² Рискът от локален рецидив (ЛР) възниква около 10% до 10 години и продължава да се увеличава с годините. Интраоперативното лъчелечение (ИОЛЛ) при органосъхраняващи операции е иновативен метод за лечение на ранен КГ, който може да се прилага като алтернатива на конвенционално фракционирано следоперативно перкутанно ЛЛ или скърдожаж към него.

Механизъм на действие. Радиобиологични основания

Осигуряване на висока доза с минимални реакции. Рационалността на ИОЛЛ е осигуряване на висока доза в зоната на най-рискова туморна персистенция след туморното отстраняване. Радиобиологичната аргументация е представена от линейния квадратичен модел на J. Fowler, определящ за КГ α/β стойност от 4 Gy, което води до по-висока радиобиологична изоефективност на високата еднократна доза.³ Класическият скърдожаж добавя към облъчването на цялата гърда още 10 – 16 Gy в зоната, белязана с маркери по време на отстраняването на тумора,

или свърхдозирването може да се провежда с интерстициална брахитерапия.⁴ Допълнителни предимства на високата еднократна доза са: т.нар. директен ефект върху кръвоносните съдове на тумора и имуномодулиращ ефект извън мишената (bystander effect), задвижван от Т- и В-лимфоцити вследствие антигени, излъчвани от загинали туморни клетки.^{5, 6} Поставяне на тубуса на апарата по време на операцията директно *ad oculi* в кухнята на премахнатия тумор елиминира „географската несигурност“ на ОЦГ.

Инхибиране на туморната пролиферация в периода за рековалесценция след операция. Провеждането на ЛЛ по време на операция избягва туморната репопулация, проявяваща се в хода на дългото конвенционално фракционирание на дозата (5 седмици) и инхибиране на стимулацията ѝ от раневите секрети.

Кислороден ефект. Добрата оксигенация на туморното ложе след операция е допълнителен фактор, повишаващ радиобиологичната ефективност, но доказването на този феномен подлежи на допълнителни изследвания.

Всички тези клетъчни и трансклетъчни реакции на облъчените тъкани върху остатъчните клоногенни клетки все още остават неизяснени и влиянието им върху туморния контрол подлежи на детайлни проучвания. Именно поради това концепцията за частично облъчване на гърда, вкл. и чрез ИОЛЛ, има своите аргументи за или против и продължава да бъде обект на обсъждане.^{8, 9} Извършването на ИОЛЛ като самостоятелно

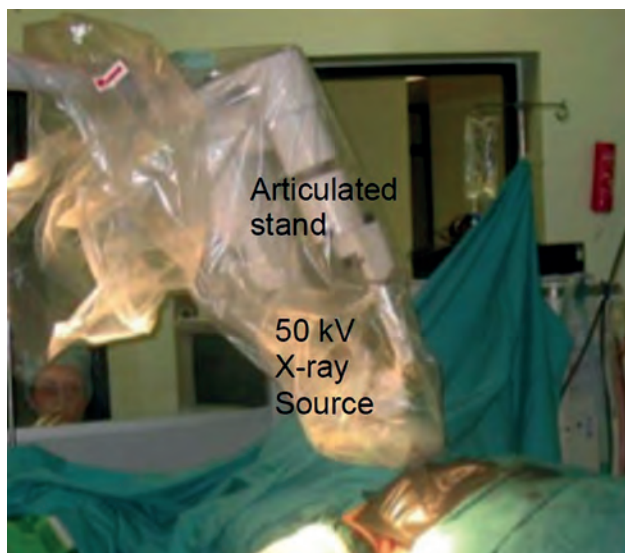
ИНТРАОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЗАПАЗВАЩА ГЪРДАТА ОПЕРАЦИЯ

лен метод събужда същите противоречия и само дългосрочни рандомизирани проучвания могат да докажат еднаква честота на рецидиви в сравнение с облъчване на цяла гърда (ОЦГ) след дългосрочно последяване, тъй като локални рецидиви се установяват и след 10 години, а болшинството от пациентите с ИОЛЛ са проследявани само 4 – 5 години.¹⁰

Техника и апаратура

Според източниците на йонизиращо лъчение ИОЛЛ включва няколко техники, които се прилагат по време на операция: (1) ИОЛЛ с ускорени електрони (4 – 18 MeV) – ИОЕЛЛ; (2) ИОЛЛ с нисковолтна рентгенотерапия (50 kV) – ИОЛЛ kV; (3) ИОЛЛ с брахитерапия.

Киловолтната уредба се състои от миниатюрен източник на нисковолтни рентгенови лъчи с изотропен сектор. Налични са няколко тубуси под формата на сфера, които се избират съобразно кухнята на отстранения тумор. Кухината на тумора се обхваща със сутури, които се пристягат, за да се доближат тъканите до избрания тубус (Фиг. 1, 2). Облъчването трае 20 – 45 минути, като се реализира 20 Gy на повърхността на апликато-



Фигура 1. Общ изглед на апаратура за киловолтна ИОЛЛ (ИОЛЛ – kV) в операционна зала



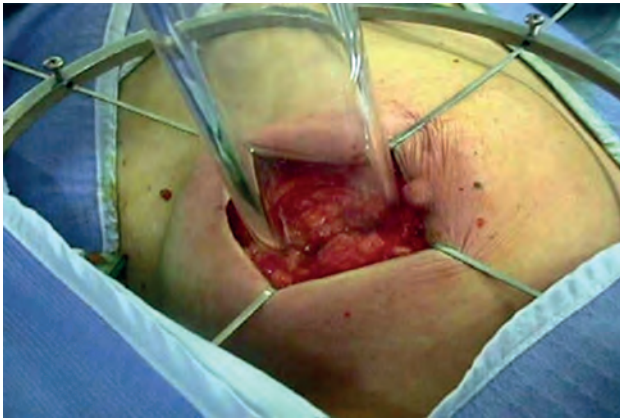
Фигура 2. Разполагане на подходящ тубус интраоперативно в кухнята на гърдата

ра и намалява в дълбочина на 1 cm до 5 – 7 Gy. Предимството е в реализиране на висока еднократна доза в остатъчните туморни клетки и ниска доза в околните нормални структури.

Уредбата, базирана на ускорител на електрони, дава възможност да се прилагат различни енергии на лъчението с различна прониквателна способност в тъканите (4 – 18 MeV). След изваждане на тумора кухнята се обхваща със сутури, които се пристягат, за да доближат тъканите до стъкления тубус с размери от 4 – 8 cm (Фиг. 3, 4).



Фигура 3. Мобилен ускорител на електрони за интраоперативно ЛЛ (ИОЕЛЛ) в операционна



Фигура 4. Разполагане на подходящ колиматор в кухнята на премахнатия тумор



Фигура 5. Поставяне на комбинирана защита (оловна и алуминиева) за намаляване на облъчването на нормалните тъкани

Дебелината на тъканите, подлежащи на облъчване, може да се измерва с интраоперативен ехограф за планиране на дозата и избор на енергия на електронното лъчение. Това създава ясна дозиметрична и обемна представа за разпределението на дозата и е предимство пред киловолтната система. За намаляване на дозата в околните тъкани се поставя оловна и алуминиева защита (Фиг. 5).

Дозиметричните характеристики на двата метода за ИОЕЛЛ се различават по степен на постигане на хомогенност на дозата и възможност за асиметрия на облъчвания обем.⁴²

В зависимост от лъчелечебната стратегия ИОЛЛ се използва като самостоятел-

но ЛЛ и като свърхдозирание, ако се налага ОЦГ. Това се прилага като планирана процедура или след инцидентно установяване на високорискови групи въз основа на оперативен материал.

Интраоперативно лъчелечение като метод за свърхдозирание преди облъчване на цяла гърда

Интраоперативно лъчелечение с ускорени електрони (4 – 18 MeV). Най-голям обем данни са събрани за ИОЕЛЛ като свърхдозирание, извършено по време на операция преди ОЦГ. Някои автори считат, че само тези публикации имат дългосрочно утвърдени резултати. Проучване BIO-Boost е докладвано като ISORT Europe Pooled Analysis. Макар и ретроспективно, то е извършено в множество центрове в Австрия, Германия, Италия и Франция – членове на европейската група за ИОЛЛ. Проучени са 1109 неселектирани болни от всички рискови групи, като са приложени идентични методи и дози за ИОЛЛ и конвенционално ОЦГ. Проведеното ИОЛЛ е с дози 10 Gy, последвано от облъчване на цялата гърда с дози 50 – 54 Gy с единична фракция от 1.7 – 2 Gy. Шестдесет процента от пациентите са имали поне един негативен прогностичен белег за рецидив (тумор над 2 cm, G3, под 45 години, лимфни метастази).¹³ Със среден период на проследяване от 72.4 месеца (0.8 – 239) са регистрирани само 16 рецидива, с ЛТК от 99.2% (Табл. 1).

Три по-малки проучвания с общ брой около 500 пациенти съобщават за 96 – 100% ЛТК при пациенти, провели ИОЕЛЛ с 9 – 10 Gy, проследявани от 25 – 79 месеца след ОЦГ (Табл. 1, 2).¹⁴⁻¹⁶ Тези данни съответстват на сходни резултати от проучвания за ОЦГ на болни с подобни рискови показатели.

Поставен е въпросът дали след прилагане на по-кратки схеми за ОЦГ ефектът

ИНТРАОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЗАПАЗВАЩА ГЪРДАТА ОПЕРАЦИЯ

от ИОЕЛЛ е приемлив. През 2011 г. започва проучване, провеждано от ISORT, комбиниращо триседмично ОЦГ с 40.5 Gy в 15 фракции, предшествано от 10 Gy ИОЕЛЛ при пациенти, нуждаещи се от двата метода. В периода на проследяване от 15 месеца няма нито един рецидив и кожна токсичност *степен 3*; две пациентки са с метастатичен рецидив.¹⁷ Ретроспективен matched-pair анализ на 188 пациенти със свръхдозаж през кожа с електрони (6 × 2 Gy) е сравнен с 190 болни от серията на ВЮ-Boost (с ИОЕЛЛ); на десета година рецидивите в групата с ИОЛЛ са 1.6% срещу 7.2% при тези, провели свръх-

дозирание с перкутанно ЛЛ с електрони.

Резултатите показват значително ниска честотата на рецидиви при прилагане на ИОЕЛЛ.¹⁹ Не е прието да се комбинира свръхдозирание с ИОЛЛ към съкратено ОЦГ (триседмично, с 15 – 16 фракции, с 2.5 – 2.67 Gy облъчване). Според експертни становища (ASTRO, NCCN, NICE, ESMO) рискови за рецидив групи, налагащи прилагане на свръхдозирание, са пациенти под 50 години, G3, висок Ki-67-индекс.²⁰⁻²³ Актуализираните критерии за ИОЛЛ, вкл. и за частично ЛЛ на гърда, са изложени в съвременените препоръки на ASTRO от 2017 г.²⁴

Таблица 1. Проучвания с ИОЛЛ като предварително свръхдозирание в сравнение с проучвания за облъчване на цялата гърда (ОЦГ) със свръхдозирание

Проучване	Брой болни	Техника ИОЛЛ	Доза ИОЛЛ Gy	Доза ОЦГ Gy	Проследяване (месеци)	ЛТК ИОЛЛ %	ЛТК ОЦГ %
Fastner13	1109	ИОЕЛЛ	10	50 – 54	72.4	99.2	-
Reitsamer14	156	ИОЕЛЛ	9	51 – 56	25.8	100	-
Reitsamer15	378	ИОЕЛЛ	9	51 – 56	25.8	100	95.7
Wong16	52	ИОЕЛЛ	10	48	79	96	-
Joseph17	35	ИОЛЛ kV	5	45	89	-	-
Vaidya25	299	ИОЛЛ kV	20	45 – 50	60.5	98.3	-

ИОЕЛЛ – с електрони; ИОЛЛ kV – с киловолтно лъчение; ЛТК – локален туморен контрол; (-) – няма данни; ОЦГ – облъчване на цялата гърда

Таблица 2. Сравняване на двете рандомизирани проучвания за самостоятелно ИОЛЛ

Проучване	Брой болни	Техника ИОЛЛ	Доза ИОЛЛ (Gy)	Доза ОЦГ (Gy)	Проследяване (години)	Лок. Рец ИОЛЛ %	Лок. Рецидив ОЦГ %
ELIOT ²⁶	1305	ИОЕЛЛ	21	50 + 10 boost	5.8	1.5*	0.4
TARGET A ²⁸	3451	ИОЛЛ kV	20	40 – 56 ± 10 – 16 boost	2.4	3.3	1.3

ИОЕЛЛ – с електрони; ИОЛЛ kV – с киловолтно лъчение; ОЦГ – облъчване на цялата гърда

Интраоперативно лъчелечение с киловолтно лъчение (ИОЛЛ kV). В проучване TARGIT B при 197 болни след 18 – 20 Gy ИОЛЛ е приложено ОЦГ (46 – 50 Gy/2Gy); след 37 месеца се установяват 3% рецидиви,

еднакви на 3-та и 5-а година.²⁵ Това са пациенти от проучването TARGIT A, които поради откриване на допълнителни рискови фактори след операцията се нуждаят от допълнително ОЦГ.

Интраоперативно лъчелечение като самостоятелно лъчелечение без облъчване на цяла гърда

Всъщност по-важна алтернатива е самостоятелното приложение на ИОЛЛ като предимство пред продължителното облъчване чрез стандартно продължително перкутанно лъчелечение на цялата гърда. Тук проблемът е дали ИОЛЛ има едъкъв ефект на частичното перкутанно облъчване на гърда пред ОЦГ – все още дискутабилен проблем.

ИОЛЛ с ускорени електрони – проучване ELIOT. Самостоятелно ЛЛ с ускорени електрони (ИОЕЛЛ на ELIOT) е проведено в Европейския институт по онкология, Милано (European Institute of Oncology, Milan) върху 1305 пациенти над 48-годишна възраст с тумори под 2.5 cm с единична доза 21 Gy в туморното ложе. То е сравнено с цялостно облъчване на гърда (ЦОГ) – 50 Gy в 25 фракции и 10 свърхдозирание. Установени са по-висока честота на локалните рецидиви – 4.4% срещу 0.4% при ОЦГ ($p = 0.0001$). Анализът на пациентите започва на 5-та година след приключване на лечението. Средното време на проследяване е 5.8 години като общата преживяемост (ОП) е еднаква – 96.8% и 96.9%.²⁶ По-високата честота се детайлизира чрез анализ на туморните характеристики на пациентите. При тумори от 2 cm локалните рецидиви (ЛР) са 10.9% при 4 позитивни лимфни възела – ЛР 15%, при G3 – ЛР 11.9%, при естроген-негативни тумори – ЛР 14.9%, при тройно негативни тумори – ЛР 18.9%; при пациенти с нито един рисков фактор ЛР са 1.5%. Критичният анализ на Silverstein показва, че ако пациентите се анализират съгласно ASTRO-консенсуса за подходящи и неподходящи пациенти за частично облъчване, то само 295 (16%) са подходящи за това лечение с 1.5% рецидиви, а 45% са неподходящи с 8.8% ЛР.²⁷

ИОЛЛ с киловолтно лъчение (TARGIT A). Това е рандомизирано проучване, прилагащо самостоятелно ИОЛЛ 50 kV, сравнено с ОЦГ. Обхванати са 3451 болни от 33 центъра в 11 страни в продължение на 12 години.²⁸ Те са рандомизирани предоперативно: 1721 пациентки получават ИОЛЛ в доза 20 Gy или 1720 болни с ОЦГ, получили 45 – 50 Gy (2 Gy дневна фракция) със свърхдозирание 10 – 16 Gy след зарастване на раната или адювантна химиотерапия. Проучването е оценено като нон инфериорити: локалните рецидиви са 3.3% за ИОЛЛ срещу 1.3% за ОЦГ ($p = 0.31$), петгодишната преживяемост без рецидив (ПБР) с ИОЛЛ е 93.9%, еднаква с тази след ОЦГ – 92.5% ($p = 0.35$).²⁸ Пациентите са разделени в две групи: тези, чиито рискови фактори са оценени преди операцията, развиват на 5-та година 2.1% ЛР в сравнение с ОЦГ – 1.1%, докато тези, оценени след операция, развиват 5.7% ЛР към 1.7% след ОЦГ. Точно 21% от пациентите, получили ИОЛЛ, са се нуждаели от добавяне на ОЦГ поради данни за риск след операцията.²⁸

При наличие на патологични фактори, рискови за рецидив, към ИОЛЛ се добавят още 50 Gy след 3 – 5 седмици. Тези пациенти са оценени от проучването TARGIT B. Смъртността е еднаква в групата с ИОЛЛ – 2.6% към тази с ОЦГ – 1.9% ($p = 0.56$).

Прави впечатление, че пациентите с ИОЛЛ имат по-ниска специфична онкологична смъртност – 1.4% срещу 3.5% поради по-ниска неонкологична смъртност ($p = 0.0086$).²⁸

Съществуват други анализи, които оспорват тези твърдения поради статистически спекулации.²⁹ Оценени са кожните реакции от степен 3 и 4, 13 от 1721 болни, които са статистически достоверно по-високи в групата с ИОЛЛ – срещу 4 от 1720 след ОЦГ ($p = 0.029$).²⁸ Възражението на Herpel и Wazer е, че краткият срок на наблюдение (2.4 години) е недостатъчен, за да се

проявят локални рецидиви²⁹; известно е, че изязвата на позитивен ефект от следоперативното ЛЛ върху преживяемостта се проявява чак след 10 – 15 година¹. Повече време е необходимо, за да се установи и късна токсичност.²⁹

При сравняване на еднакви рисков групи двете проучвания имат сходни характеристики: нискорисковите групи на ELIOT имат 1.5% ЛР, а тези на TARGIT A – 3.3%. Критичен анализ, сравняващ проучване ELIOT и TARGIT A, цели да прецени контингентна пациенти, който следва да бъде включван рутинно в практиката.^{31, 32} Методът на ИОЛЛ следва да има сходни критерии за приложение като тези за частично облъчване на гърда, стандартизирани от ESTRO и ASTRO^{20-24, 33}; към тях се прибавя и показателят на ELIOT за нисък риск: болни над 60 години, под 2 cm, G1/G2, Ki-67 под 20%, луминален А, лобуларен карцином, само след оценка с магнитнорезонансна томография (МРТ) при препоръчван апликатор минимум 6 cm.²⁶

В заключение визирианият анализ счита, че ИОЛЛ 50 kV се нуждае от по-продължително проследяване при стриктно спазени протоколи, докато прилагането на електрони (ИОЕЛЛ) е приемливо при спазване на горните критерии. Изводът след втората оценка на ELIOT (след стриктна селекция на болни преди операция) посочва като подход всички пациенти да се третират с ИОЕЛЛ, а след хирургична оценка да получават и ОЦГ.³⁵ Това е технически трудно поради наслагване на обемите при ОЦГ. Най-добре е да се селектират онези болни, които биха имали нискорискови пациенти съобразно критериите на частичното облъчване.³¹ Остават проблемите с постоперативно диагностициране на граничните зони. По стандарт тези пациенти подлежат на ре-операция, но при възрастни пациенти позитивните гранични зони имат значително по-малко значение за рецидиви.³⁶

Интраоперативно лъчелечение след химиотерапия (ХТ)

Докладвани са пациенти, при които се е наложило провеждане на 3 – 6 курса атрациклини след ИОЛЛ, което отлага ОЦГ. При 81 пациенти от кохортата на BIO-Boost са регистрирани само два рецидива, съответстващо на 98.5% ЛРК след проследяване от 59 месеца.¹³ Това демонстрира висока ефективност на свърхдозирането чрез ИОЕЛЛ в общата мултимодална стратегия.

Токсичност на интраоперативното лъчелечение

С изключение на известно забавяне на зарастването на раната и инциденти от инфекции, ИОЛЛ няма сигнификантна токсичност. Козметичните реакции са анализирани в три съобщения в обща кохорта от 84 – 122 болни.³⁶⁻³⁹ Авторите прилагат различни схеми за оценка, но общо липсват значими разлики. В субанализ на проучване TARGIT-A, комбиниран с ОЦГ, за три години се установява по-висока честота на фиброза (37.5%) в сравнение със самостоятелно ОЦГ (18.4%) и 5.9% само след ИОЛЛ.⁴⁰ Стойността от 37.5% е значително по-висока от честотата на фиброза след свърхдозиране с перкутанно ЛЛ в голямото проучване на EORTC 30⁴¹; използвани са различни системи за козметична оценка, но все пак в сравнение с конвенционалните техники козметичните резултати са много по-добри. Докладва се, че фиброзата е по-лоша, когато интервалът между ИОЛЛ и ОЦГ е под 30 дни.⁴⁰ Безспорно ИОЛЛ предлага най-ниска доза на кожата и околните тъкани над 1 cm и е подходящо решение при последващи пластични операции. Докладвани са минимален процент къси лъчеви реакции: фиброза – 1.8%; тежка

фиброза – 0.1%; липонекроза – 4.2%; хематоми – 5.5%; едем на гърда – 1.3%; болка в гърда – 0.7%; инфекция на раната – 1.3%.³⁵

Брахитерапия като интраоперативно лъчелечение

Интраоперативната брахитерапия с висока мощност на дозата има предимства поради наличие на апаратура в много центрове и мобилност на апарата в операционна. От една страна, това налага известна радиационна защита. Недостатък обаче е намалената дълбочина на проникване на дозата, ограничаваща се от 0.5 – 1 cm. Аплицира се еднократна доза от 12.5 Gy на 1 cm от поставен балон в кухината на оперативния разрез с *Iridium-192*.⁴² Темата е извън обекта на обсъждане.

Дозиметрия на ИОЛЛ

Във връзка с дозиметричните съображения е проучена хомогенността на облъчване в кухината на премахнатия тумор при трите метода – ИОЕЛЛ, ИОЛЛ 50 kV и брахитерапия с ¹⁹²Ir. Установено е, че ИОЕЛЛ осигурява най-хомогенно разпределение на дозата, последвано от нисковолтната ИОЛЛ kV и най-накрая – от брахитерапия.⁴² Възможно обяснение е, че апликаторът при ИОЕЛЛ има възможност за създаване на полигонално дозово разпределение за разлика от останалите две техники, при които дозата се разпределя под форма на сфера, което не съответства изцяло на вариациите в размера на туморната кухина.⁴² Дозите в околните органи са изключително ниски – контралатералната гърда получава под < 0.3 Gy, хомолатералната – 1.8 Gy, контралатералният бял дроб – < 0.3 Gy, сърцето – 1 Gy, гръбначният мозък – < 0.3 Gy. За сравнение дозите, които се получават дори при перкутанното частично облъчване, са 2 – 5 пъти

по-високи. Измервана е дозата в организма на пет небременни жени, провели ИОЛЛ, и случай с една бременна; средната доза в субдиафрагмална област отвън е 5.5 mGy, в областта на таза е под 1 m Gy, в супрапубична зона е 1.6 mGy и средна доза в яйчници е 1.48 mGy и 1.44 mGy; очакваната доза на фетуса е 0.84 mGy (0.004% от предписаната). Заключението е, че е възможно да се провежда ИОЛЛ във втори триместър на бременност, като се отложи ОЦГ след раждане.³³

Обобщено, ИОЛЛ има следните ползи: (1) провеждането на облъчване по време на операция предотвратява евентуална реопулация на останалите туморни клетки за периода между хирургия и ЛЛ; (2) позволява директна визуализация на туморното ложе за прецизно аплициране на дозата с основно значение при реконструкция на гърдата с отличен козметизис; (3) ниска кожна доза с основно значение за козметизис на гърдата; (4) удобство за пациента поради кратко облъчване по време на операция без продължително перкутанно ЛЛ след нея; (5) възможност за осъществяване на по-висока доза над тази, която се получава от облъчване през кожа; (6) възможност за повторно облъчване на рецидиви. Не е категорично доказано, че TARGIT A води до по-ниска неонкологична смъртност поради по-ограниченото облъчване. Поради недостатъчен срок на проследяване международните ръководства все още не препоръчват рутинно провеждане на ИОЛЛ както чрез прилагане на бързи електрони, така и чрез рентгеново лъчение от 50 kV. Според NICE самостоятелното ИОЛЛ във Великобритания следва да се включва само в клинични проучвания.⁴⁵ Трябва да се провежда адаптиран към риска подбор на пациенти като алтернатива на ОЦГ. Относно предписването му като свърхдозирание преди ОЦГ също има опасения, че ако се прилага заедно с умерено хиперфракционирано ЛЛ (новият стандарт), води до

ИНТРАОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЗАПАЗВАЩА ГЪРДАТА ОПЕРАЦИЯ

по-висока честота на фиброза в сравнение със следоперативно нормофракционирано перкутаното ЛЛ със свърхдозирание.³⁴ Осъ-

временените препоръки на ASTRO от 2017 г. за частично облъчване на гърда включват и ИОЛЛ³⁴ (Табл. 3, 4, 5).

Таблица 3. Пациенти, подлежащи на ИОЛЛ²⁴

Фактори	Критерии
Възраст	≥ 50 години
BRACA-1/2-мутации	Липса
Размер на тумор	≤ 2 cm
T-стадий	Tis или T1
Резекционни линии	Отрицателни, поне пог 2 mm
G	Всяко
LVS1	Без
ER-статус	Позитивен
Мултицентричност	Само уницентрични
Мултифокалност	Клинично унифокални с общ размер ≤ 2 cm
Хистология	Инвазивен дуктален и групи благоприятни подтипове муцинозен, тубеларе или колоиден
Чист дуктален карцином in situ (DCIS)	≤ 2.5 cm, с нисък до интермедиерен ядрен грейд, с негативни резекционни граници ≥ 3 mm
Екстензивна интрадуктална компонента	Без
Допълнително лобуларен карцином in situ LCIS	Разрешена
N-стадий	pNo (i-,i+) след аксиларна дисекция или или негативна сентинелна биопсия
Неоагловантна химиотерапия	Не се допуска

*Промени от 2014 г. в сравнение с критерии от последната версия на консенсуса 2009 г.

Таблица 4. Пациенти, подлежащи на ИОЛЛ след внимателна преценка²⁴

Възраст	40 – 49 г., ако критериите за подходящи пациенти са изпълнени ≥ 50 г при само един от факторите по-долу и без изключващи критерии*
Размер на тумор	≤ 2.1 – 3 cm
T-стадий	T2
Резекционни линии	Близки пог 2 mm
LVS1	Ограничена (фокална)
ER статус	Негативен
Мултифокалност	Клинично унифокални с общ размер 2.1 – 3 cm
Хистология	Инвазивен лобуларен
Чист дуктален карцином in situ (DCIS)	≤ 3 cm
Екстензивна интрадуктална компонента	≤ 3 cm

*Промени от 2014 г. в сравнение с критерии от последната версия на консенсуса 2009 г.

Таблица 5. Неподходящи пациенти за ИОЛЛ извън клинични проучвания при наличие на един от изброените критерии²⁴

Фактори	Критерии
Възраст	Пог 40 години*
BRCA1/2-мутации	Наличие
Размер на тумор	Наг 3 cm
T-стадий	T3 – T4
Резекционни линии	Позитивни
LVS1	Екстензивна лимфоваскуларна инвазия
Мултицентричност	Налична
Мултифокалност	Микроскопски позитивна наг 3 cm или клинично видима мултифокалност
Чист дуктален карцином <i>in situ</i> (DCIS)	Наг 3 cm
Екстензивна интрадуктална компонента	Наг 3 cm
N-стадий	pN1-3 и ако не проведена аксиларна дисекция
Неоадювантна химиотерапия	Проведена

*Промени от 2014 г. в сравнение с критерии от последната версия на консенсуса 2009 г.

Изводи

1. При хирургия, запазваща гърда, се препоръчва самостоятелно интраоперативно лъчелечение с ускорени електрони или с нисковолтна рентгенотерапия при пациенти според критериите на ASTRO, консенсус 2017: възраст ≥ 50 g; без BRCA1/2-мутации; с тумор (T или Tis) ≤ 2 cm; негативни резекционни линии поне 2 mm; всяко G; без LVS1, позитивен ER-статус; уницентрични, клинично унифокални с общ размер ≤ 2 cm; хистология инвазивен дуктален карцином и групи благоприятни подтипове; чист DCIS с големина ≤ 2.5 cm, с нисък до интермедиерен ядрен грейд, с негативни резекционни линии ≥ 3 mm; без екстензивна интрадуктална компонента; може да имат лобуларен карцином *in situ*; с pNo след аксиларна дисекция или негативна сентинелна биопсия.

2. Самостоятелно интраоперативно лъчелечение при хирургия, запазваща гърда, следва да се препоръчва внимателно при следните показатели: при възраст 40 – 49 години, ако критериите за подходящи пациенти на възраст ≥ 50 години са изпълнени и

при липса на неподходящи критерии и само един от следните фактори: размер на тумора 2.1 – 3.0 cm (T2); близки резекционни линии < 2 mm; локална LVS1; ER-негативен; клинично унифокални с общ размер 2.1 – 3.0 cm, инвазивен лобуларен карцином; чист DCIS ≤ 3 cm, екстензивна интрадуктална компонента ≤ 3 cm.

3. Категорично не се препоръчва самостоятелно интраоперативно лъчелечение при: пациентки пог 40 години; при наличие на BRCA1/2-мутации; тумори наг 3 cm (на инвазивна компонента); позитивни резекционни линии; екстензивна LVS1; клинично установена мултицентричност или общ размер наг 3 cm; чист DCIS наг 3 cm, екстензивна интрадуктална компонента > 3 cm; pN1, pN2, pN3, ако не е извършена аксиларна дисекция; ако е приложена неоадювантна химиотерапия.

4. Може да се обсъжда препоръчване на интраоперативно лъчелечение с ускорени електрони или с нисковолтна рентгенотерапия като предварително свърхдозирание, последвано от облъчване на цяла гърда, при следоперативни данни за открита екстен-

ИНТРАОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЗАПАЗВАЩА ГЪРДАТА ОПЕРАЦИЯ

зивна интрадуктална компонента, тумор над 2 cm, 1 – 3 лимфни възела, G3.

5. В България има условия и начална практика за интраоперативно лъчелечение с нисковолтна рентгентерапия, представена от два вида апаратура. Събран е опит в УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ, и в УМБАЛ Александровска.

6. Интраоперативно лъчелечение следва да се извършва в лечебни заведения с мултидисциплинарен експертен подход и опит с тези техники (хирург мамолог, лъчетерапевт, физик) при строго спазване на международно приетите критерии за подбор и правила за лечение на пациенти с ранен КГ.

7. Интраоперативното лъчелечение е част от комплексното лечение на КГ и следва задължително да се включи в Националния рамков договор.

ЛИТЕРАТУРА

1. McGale, C. Taylor, C. Correa et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet* 2014; 383, 9935, 2127-2135
2. Faverly DR, J. H. Hendriks and R. Holland. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001; 91: 647-659
3. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *British Journal of Radiology* 1989; 62; 740; 679-694
4. Antonini N, H. Jones, J. C. Horiot et al., "Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882," *Radiotherapy and Oncology* 2007, vol. 82, no. 3, pp. 265-271
5. Fuks CZ, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell* 2003; 8: 89-91
6. Herskind C and F. Wenz, "Radiobiological comparison of hypofractionated accelerated partial-breast irradiation (APBI) and single-dose intraoperative radiotherapy (IORT) with 50-kVX-rays, *Strahlentherapie und Onkologie* 2010, vol. 186, no. 8, pp. 444-451
7. Siva S, MacManus MP, Martin RF, Martin OA. Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett.* 2015 Jan 1; 356(1): 82-90
8. Herskind C and F. Wenz, "Radiobiological comparison of hypofractionated accelerated partial-breast irradiation (APBI) and single-dose intraoperative radiotherapy (IORT) with 50-kV X-rays. *Strahlentherapie und Onkologie* 2010, vol. 186, no. 8, pp. 444-451
9. Sautter-Bihl M-L, F. Sedlmayer, W. Budach et al., "Intraoperative radiotherapy as accelerated partial breast irradiation for early breast cancer: beware of one-stop shops?" *Strahlentherapie und Onkologie* 2010; 186, 12: 651-657
10. Bartelink H, C. Bourcier and P. Elkhuisen, "Has partial breast irradiation by IORT or brachytherapy been prematurely introduced into the clinic?" *Radiotherapy and Oncology* 2012; 104, 2: 139-142
11. Nairz O, H. Deutschmann, M. Kopp et al., "A dosimetric comparison of IORT techniques in limited-stage breast cancer" *Strahlentherapie und Onkologie* 2006; 182, 6: 342-34
12. Freedman GM, P. R. Anderson, A. L. Hanlon, D. et al., "Pattern of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005; 61, 5: 1328-1336
13. Fastner G, F. Sedlmayer, F. Merz et al., "IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISORT pooled analysis, *Radiotherapy and Oncology* 2013; 108, 279-286
14. Reitsamer R., Peintinger F., Sedlmayer F., Kopp M., Menzel C., Cimpoa W., et al. Intra-operative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1607-10
15. Reitsamer R, Peintinger F., Kopp M., Menzel C., Kogelnik HD, Sedlmayer F. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. A sequential intervention study. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 38-44

16. Wong WW, Pockaj BA, Vora SA Six-year outcome of a prospective study evaluating tumor bed boost with intra-operative electron irradiation followed by whole-breast irradiation for early-stage breast cancer. *Breast J* 2014; 20: 125-30
17. Sedlmayer F, Reitsamer R., Fussl C., et al. Boost Iort in Breast Cancer: Body of Evidence. *International Journal of Breast Cancer* 2014; 2014: 6
18. J. S. Haviland, J. R. Owen, J. A. Dewar et al., "The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials, *The Lancet Oncology* 2013; 14, 11: 1086-1094
19. Fastner G, R. Reitsamer, M. Kopp et al. Intraoperative (IOERT) versus external electron boost in breast conserving operated breast cancer patients. 10-year results of a matched pair analysis. *Strahlentherapie und Onkologie* 2011;187, 73-74
20. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 59-68
21. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
22. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg80/chapter/guidance#radiotherapy>.
23. Senkus E, Kyriakides S., Ohno S. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v8-v30
24. Correa C, E. Harris, M. Leonardi et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: *Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement* 2017; 7, 2: 73-79
25. Vaidya JS. Targit-B Trial [cited 2014 8/10/2014]. Available from: www.jayantvaidya.org/breast_cancer_surgeon/TARGIT-B_trial.html
26. Veronesi U, Orecchia R., and Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial *Lancet Oncol* 2013;14 (13): 1269-77
27. Silverstein MJ, Fastner G., and Maluta S., et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials Part 1-ELIOT *Ann Surg Oncol* 2014; 21(12): 3787-92
28. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M., et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the Targit-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383 (9917): 603-13
29. Hepel J., Wazer DE. A flawed study should not define a new standard of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 91(2): 255-257
30. Vaidya JS. Targit-B Trial [cited 2014 8/10/2014]. Available from: www.jayantvaidya.org/breast_cancer_surgeon/TARGIT-B_trial.html
31. Silverstein MJ, Fastner G., and Maluta S., et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials Part 1-ELIOT *Ann Surg Oncol* 2014; 21(12): 3787-92
32. Silverstein MJ, Fastner G., and Maluta S., et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials Part 2-TARGIT *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3793-3799
33. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83: 806-13
34. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *J Am Coll Surg.* 2009; 209: 269-77
35. Orecchia R., Leonardi M., Maisonneuve P, Morra A., Lazzari R., Cattani F, et al. Intraoperative Radiotherapy with electrons (ELIOT) for early breast cancer: the European Institute of Oncology experience. *Transl Cancer Res.* 2014; 3: 59-64
36. Jobsen J., van der Palen J., Ong F, Meerwaldt J. The value of a positive margin for invasive carcinoma in breast-conservative treatment in relation to local recurrence is limited to young women only. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57: 724-31
37. Fussl C, F. Merz, A. Fussl et al., "Evaluation of cosmetic Long-term results in early breast cancer after intraoperative Radiotherapy (IORT) as part of breast-conserving Therapy [Abstract], *Strahlentherapie und Onkologie* 2012;188, 189

ИНТРАОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЗАПАЗВАЩА ГЪРДАТА ОПЕРАЦИЯ

38. Ciabattoni, G. Fortuna, V. Ciccone et al., "IORT in breast cancer as boost: preliminary results of a pilot randomized study on use of IORT for Stage I and II breast cancer [Abstract], *Radiotherapy & Oncology* 2004; 73, supplement 1, 35-36.
39. Reitsamer R, F. Peintinger, F. Sedlmayer et al., "Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients, *European Journal of Cancer* 2002; 38, 12: 1607-1610
40. Kraus-Tiefenbacher U, L. Bauer, T. Kehrer, B. Hermann, F. Melchert, and F. Wenz, "Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer-acute toxicity, *Onkologie* 2006; 29,3: 77-82
41. Sperk E., Welzel G., Keller A., Kraus-Tiefenbacher U., Gerhardt A., Sutterlin M., et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 253-6
42. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3259-65
43. Jones R., Libby B., Showalter SL, et al. Dosimetric comparison of (192) Ir high-dose-rate brachytherapy vs. 50 kV x-rays as techniques for breast intraoperative radiation therapy: conceptual development of image-guided intraoperative brachytherapy using a multilumen balloon applicator and in-room CT imaging. *Brachytherapy* 2014;13(5): 502-507
44. Leonardi M. Cecconi A, Orecchia R. Electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) in pregnant women with breast cancer: From in vivo dosimetry to clinical practice breast care 2017; 12: 396-400
45. National Institute for Health and Care Excellence. Breast cancer (early) – intrabeam radiotherapy system [ID618]. [Updated 1 October 2014; cited 16 October 2014.] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag353/documents>

////////////////////////////////////

**КОЙ ИМА ПОЛЗА ОТ АДЮВАНТНА ЕНДОКРИННА
ТЕРАПИЯ – С КАКВО И КОЛКО ДЪЛГО?**

////////////////////////////////////

д-р Красимир Койнов

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ *Сердика*, София

КОЙ ИМА ПОЛЗА ОТ АДЮВАНТНА ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ – С КАКВО И КОЛКО ДЪЛГО?

д-р Красимир Койнов

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ *Сердика*, София

ОБЗОР

Ендокринната терапия (ЕТ) при пациенти с ранен карцином на гърда (КГ) се утвърди като високоефективен лекарствен метод и се прилага успешно в клиничната практика вече повече от четири десетилетия. Основни медикаменти, участващи в това адювантно лечение, са антиестрогена *tamoxifen* и ароматазните инхибитори *anastrozole*, *letrozole* и *exemestane*. През последните две десетилетия сме свидетели на изключително голям брой проведени клинични проучвания с тези медикаменти за оценка на ефективност, последователност на приложение и продължителност на лечение с цел определяне на оптимални параметри при използване на ендокринна терапия. Получените резултати и натрупаният богат изследователски материал даде възможност за създаване на определени стандарти на терапевтично поведение и формулиране на препоръки за приложение на ЕТ при различни подгрупи пациенти с хормоночувствителен ранен КГ. Този процес обогати разбиранията ни за лечение на това злокачествено заболяване и доведе до значително подобрене на крайните лечебни резултати.

Увод

Ендокринната терапия (ЕТ) е един от основните лекарствени методи за лечение на хормоночувствителен карцином на гърда (КГ). Прилага се при пациенти с метастатично заболяване след проведена радикална терапия и в неoadювантен аспект. Хормоните естроген и прогестерон, продуциращи се главно в яйчиците, са първичен регулатор на растежа и диференциация на тъканите на гърдата. Тези хормони осъществяват клетъчните си ефекти чрез свързване и активиране на специфични нуклеарни рецептори – естроген рецептори (ERs) и про-

гестерон рецептори (PgRs).¹ Активирането им води до осъществяване на транскрипционни и мембранно-локализирани сигнални процеси.

Основи и проучвания

Основите на ЕТ при КГ са поставени от *George T. Beatson*, който пръв открива потенциалната роля на естрогените за гърдата. На 15 юни 1895 г. той извършва оофоректомия на пременопаузална жена с неоперабилен КГ, постигайки пълна ремисия и 4-годишна преживяемост.² През 1967 г. *Harper* и *Walpole* откриват *tamoxifen*, кой-

то предизвиква революция в лечението на КГ, постигайки значително намаление на смъртността. По-късно в клиничната практика навлизат нов тип хормонални препарати за лечение на постменопаузални жени с ранен КГ – ароматазни инхибитори (АИ-и), които още повече подобряват общата преживяемост.

Tamoxifen. Изследван е в изключително много клинични проучвания и са налице достатъчно силни доказателства за адювантното му приложение при ранен КГ.⁴ Представлява нестероиден антиестроген, регистриран от FDA през 70-те години на миналия век за лечение на постменопаузални жени с метастатичен КГ.⁵ През 1985 г. се регистрира адювантното му приложение при постменопаузални жени с ER-положителен КГ, с позитивни аксиларни лимфни възли.⁶ Впоследствие проучвания на Nolvadex Adjuvant Trial Organization (NATO) анализират радикално оперирани 1285 пациенти с ранен КГ, рандомизирани да получават *tamoxifen* за 2 години или да останат без терапия.⁷ Резултатите показват, че 2-годишно приложение на адювантмен *tamoxifen* е свързано с намаление на рецидивите и смъртността, като подобреното на общата преживяемост (ОП) е независимо от менопаузален, хормонален и нодален статус. Проучване NSABP B-14 оценява 2644 жени с хормонално положителен ранен КГ, с негативни аксиларни лимфни възли, рандомизирани да получават 5 години *tamoxifen* или плацебо след проведено радикално оперативно лечение.^{8,9} Резултатите от това проучване показват сигнификантна полза по отношение на преживяемост без болест (ПББ) за жени, третирани с *tamoxifen*, спрямо тези на плацебо.⁹ Удълженото проследяване на тези пациенти след 10 години показва продължаване на ползата за ПББ в групата на *tamoxifen* спрямо тази на плацебо – 69% срещу 57%, както и значима полза по отношение на ОП – 80% за групата с *tamoxifen* спрямо 76% за гру-

пата с плацебо.¹⁰ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) анализира 194 рандомизирани контролирани проучвания и установява, че 5-годишно приложение на адювантмен *tamoxifen* при пациенти с ранен ER-позитивен КГ редуцира смъртността от КГ с 31% и е по-ефективно спрямо 1- или 2-годишно лечение.¹¹ Нещо повече – последващ мета-анализ на EBCTCG с по-дългогодишно проследяване на пациенти установява, че 5-годишно приложение на адювантмен *tamoxifen* сигнификантно редуцира честотата на рецидиви през първите 10 години и намалява смъртността от КГ с приблизително една трета през първите 15 години.¹² В резултат на тези многобройни положителни проучвания 5-годишното приложение на *tamoxifen* стана стандарт за адювантна ЕТ, особено при менопаузални жени с ранен КГ.

Въпреки това продължителността на приложение на *tamoxifen* винаги е обект на дебати, особено при удължаване на лечението над 5 години.⁴ NSABP анализира получени резултати в проучване B-14 при 10-годишно проследяване и отчита ефекта от още 5 години *tamoxifen* спрямо плацебо.¹⁰ Значима полза се установява по отношение на ПББ (69% срещу 57%; $p = 0.001$; RR 0.66; 95% CI 0.58-0.71) при 10-годишно проследяване между групите с плацебо и *tamoxifen*, но резултатите не показват допълнителна полза между 5- и 10-годишните групи с прием на *tamoxifen* (94% срещу 96% 4-годишна преживяемост; $p = 0.08$).¹⁰ Проучване Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) включва 12894 жени с ранен КГ, приключили 5-годишно лечение с *tamoxifen* и рандомизирани да продължат лечението с *tamoxifen* за още 5 години или да го спрат на 5-та година.¹³ Резултатите показват полза за 10-годишното приложение на *tamoxifen* с редуциране на честотата на рецидиви и смъртност.¹³ Тези данни се потвърждават от получените резултати на друго голямо клинично проуч-

КОЙ ИМА ПОЛЗА ОТ АДЮВАНТНА ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ

ване – Adjuvant Tamoxifen – To Offer More? (aTTom), което включва 6953 жени, рандомизирани да спрат адювантния *tamoxifen* на 5-та година или да го продължат до 10-та година.¹⁴ Отчита се намаление на рецидивите и смъртността с удължаване на лечението с *tamoxifen* до 10-та година.¹⁴

Въз основа на резултатите от многобройните проучвания *tamoxifen* понастоящем се препоръчва като стандартно лечение при пременопаузални жени с хормонопозитивни тумори, със или без овариална супресия/аблация, в продължение на 5 години или удължаване на лечението до 10 години. При пременопаузални жени с хормон-позитивни тумори и контраиндикации за *tamoxifen* се препоръчва АИ, комбиниран с овариална супресия/аблация или само овариална супресия/аблация при контраиндикации за АИ. Също така при постменопаузални жени с хормонопозитивни тумори и с контраиндикации или непоносимост към АИ се препоръчва адювантна ЕТ с *tamoxifen* за 5 до 10 години.

Ароматазни инхибитори (АИ-и). При постменопаузални жени естроген не се продуцира повече от яйчниците, а предимно от извънжлезни структури посредством ензима ароматаза. Той се открива в различни тъкани – подкожна мастна тъкан, черен дроб, мускули, също така е изолиран и от клетки на КГ.¹ Инхибиране на ароматазата е изследвано задълбочено като нов лекарствен подход на ендокринна терапия при пациенти с КГ. Първите две генерации АИ-и са ефективни в лечение на КГ, но са свързани със значителни странични ефекти поради блокирането на други стероидни хормони като кортизол и алдостерон. Трета генерация АИ-и са с повишена специфичност за ароматаза и се разделят на стероидни (тип I) или нестероидни (тип II). Стероидните инхибитори предизвикват необратимо инхибиране на ензимната активност, докато нестероидните са обратими компетативни

инхибитори. Първоначално АИ-и са изследвани при пациенти с напреднал КГ, като доказват по-добра ефективност спрямо стандартната терапия по това време – *megestrol acetate* при постменопаузални жени с напреднал КГ, прогресирал на *tamoxifen*.¹⁵ Резултати от последващи клинични проучвания демонстрират предимство за АИ-и спрямо *tamoxifen* при лечение на постменопаузални жени с напреднал КГ.

След доказване на ефективност на АИ-и при жени с метастатичен КГ това лечение бе обект на проучвания в адювантен аспект. Известно е, че при много пациенти, лекувани с *tamoxifen*, заболяването прогресира вследствие лекарствена резистентност или се развиват странични явления като ендометриален карцином или венозна тромбоемболична болест. Проучване Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (АТАС) сравнява *anastrozole* с *tamoxifen* за 5 години при 9366 постменопаузални жени с ранен КГ.¹⁶ След среден период на наблюдение от 68 месеца *anastrozole* сигнификантно удължава ПББ (575 срещу 651 събития; HR 0.87; 95% CI 0.78-0.97; $p = 0.01$), време до рецидив (402 срещу 498 дни; HR 0.79; 95% CI 0.70-0.90; $p = 0.0005$), време до далечни метастази (324 срещу 375 дни; HR 0.86; 95% CI 0.78-0.97; $p = 0.04$), честота на контролатерален КГ (35 срещу 59 случая; 42% RR редуция; $p = 0.01$). Докладват се по-малко странични ефекти и спиране на лечението с *anastrozole*. Все пак след среден период на проследяване 120 месеца се отчитат значимо повече костни фрактури за *anastrozole* срещу *tamoxifen* (451 срещу 351 събития; OR 1.33; 95% CI 1.15-1.55; $p < 0.0001$). Рискът от венозни тромбоемболични събития, ендометриален карцином и топли вълни е по-нисък за пациенти, третираны с *anastrozole*.¹⁷

Letrozole е друг тип II АИ, сравнен директно с *tamoxifen* в клинично проучване на Breast International Group (BIG) 1-98. Това е

фаза III, двойно сляпо клинично проучване, което рандомизира 8010 пациенти на *tamoxifen* за 5 години, *letrozole* за 5 години, *tamoxifen* за 2 години, последван от *letrozole* или *letrozole* за 2 години, последван от *tamoxifen*.¹⁸ След среден период на проследяване от 25.8 месеца първоначалният анализ сравнява двете групи с начален *letrozole* спрямо двете групи с начален *tamoxifen*. Резултатите показват подобрена честота на 5-годишната ОП за групата с начален *letrozole* спрямо групата с начален *tamoxifen* (съотв. 84.0% и 81.4%). Регистрирани са повече случаи на тромбоемболизъм, ендометриален карцином и вагинално кървене в групата с *tamoxifen*, както и значимо по-висока честота на костни фрактури с *letrozole* спрямо *tamoxifen* (5.7% срещу 4%; $p < 0.001$).¹⁸

Въз основа на резултатите от тези клинични проучвания FDA регистрира препаратите *anastrozole* и *letrozole* за начално адювантна терапия на хормоночувствителен ранен КГ. Проучване Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) е фаза III рандомизирано клинично проучване, сравняващо директно ефективността и поносимостта на *letrozole* с *anastrozole*.¹⁹ Получените резултати от включените в това проучване 4136 постменопаузални жени с хормоночувствителен КГ с позитивни аксиларни лимфни възли показват, че *letrozole* не е значимо по-добър от *anastrozole* по отношение ефикасност и поносимост, въпреки предходни фармакодинамични проучвания, демонстриращи по-ефективна супресия на естрадиол с *letrozole*.¹⁹

В допълнение EBCSG проведе метаанализ на рандомизирани проучвания за АИ-и спрямо *tamoxifen* при пациенти с ранен КГ.²⁰ Огромна популация от 31920 постменопаузални жени с ER-положителен ранен КГ са разпределени в отделни терапевтични подгрупи, между които се извършва сравнение. Подгрупите са: 5 години АИ (група 1), 5 годи-

ни *tamoxifen* (група 2), 2 – 3 години *tamoxifen*, последван от АИ до 5 години (група 3), и 2 – 3 години АИ, последван от *tamoxifen* (група 4). В групи 1 и 3 се установява редукция на рецидивите през първата година, но впоследствие тази разлика изчезва след включване на всички пациенти на АИ. Сравнителните данни показват по-голяма редукция на рецидиви при пациенти, приемащи АИ независимо от времето на лечението; това потвърждава, че АИи намаляват честотата на рецидиви с около 30% спрямо *tamoxifen*.

Резултати от две рандомизирани клинични проучвания (TEXT и SOFT) показват, че *exemestane* (тип I АИ) плюс овариална супресия сигнификантно редуцира честотата на рецидиви в сравнение с *tamoxifen* плюс овариална супресия.^{21, 22} В проучване TEXT, ПББ е 92.8% за групата с *exemestane* плюс овариална супресия спрямо 88.8% за групата с *tamoxifen* плюс овариална супресия (HR 0.66; 95% CI, 0.55–0.80; $p < 0.001$). Липсва значима разлика между двете групи пациенти по отношение ОП (HR 1.14; 95% CI, 0.86 – 1.51; $p = 0.37$).²¹ В проучване SOFT при среден период на проследяване 67 месеца 5-годишната честота на ПББ е 86.6% за групата с *exemestane* плюс овариална супресия и 84.7% за групата с *tamoxifen* плюс овариална супресия (HR 0.83; 95% CI, 0.66 – 1.04; $p = 0.10$).²² Подгрупов анализ показва, че при пациентите с висок риск, които са провели адювантна химиотерапия, са получени по-добри резултати от добавяне на овариална супресия. Тяхната вероятност да са без заболяване на 5-та година е 78% за *tamoxifen* самостоятелно, 82.5% за *tamoxifen* плюс овариална супресия и 85.7% за *exemestane* плюс овариална супресия.²² В подгрупата жени без проведена адювантна химиотерапия не се установява значима полза от овариална супресия, тъй като жените само на *tamoxifen* са с 95% шанс да останат без заболяване за 5 години.²¹ Въз основа на резултатите от

КОЙ ИМА ПОЛЗА ОТ АДЮВАНТНА ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ

тези две клинични проучвания NCCN включи овариална супресия плюс ароматазен инхибитор за 5 години като препоръчителна адювантна хормонотерапия при жени с хормон-рецептор положителен КГ, с висок риск от рецидив. Следователно при пременопаузални жени с хормон-позитивни тумори с висок риск (млада възраст, нисък патологичен грейд и лимфно въвличане) се препоръчва 5-годишна адювантна ендокринна терапия с овариална супресия плюс ароматазен инхибитор (*exemestane*).

От друга страна, АИ-и са проучени в няколко големи клинични проучвания като последователно или превключващо лечение след 2 – 3 години *tamoxifen*. Комбиниран анализ на проучване 8 на Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) с проучване Arimidex-Nolvadex 95 (ARNO 95) изследва *anastrozole* за 3 години след 2 години адювантен *tamoxifen*.²³ Включени са 3224 постменопаузални жени с хормоночувствителен ранен КГ, които са получили 2 години *tamoxifen* и са рандомизирани да получават 1 mg *anastrozole*, 20 mg *tamoxifen* или 30 mg *tamoxifen*. След среден период на наблюдение от 28 месеца се установява 40% намаление на риска от събития с *anastrozole* (67 събития с *anastrozole* спрямо 110 с *tamoxifen*; HR 0.60; 95% CI 0.44 – 0.81; $p = 0.0009$).²³ Проучване Intergroup Exemestane Study (IES) оценява *exemestane* за последователно лечение след *tamoxifen* в адювантен аспект.²⁴ Включени са 4742 постменопаузални жени с естроген-позитивен или естроген-неизвестен КГ без прояви на заболяване след 2 – 3 години адювантен *tamoxifen*, които се рандомизират да бъдат превключени на *exemestane* или да продължат на *tamoxifen* до общо 5 години. След среден период на проследяване от 30.6 месеца се установява 32% намаление на риска, което отговаря на абсолютна полза по отношение на ПББ от 4.7% на 3-та година от рандомизацията в групата с *exemestane*.

Проучване TEAM сравнява 2.5 – 3-годишно лечение с *tamoxifen* с последващо превключване на *exemestane* до 5 години, срещу 5-годишен *exemestane* при 9779 постменопаузални пациенти. Резултатите отчитат идентична 10-годишна ПББ, като страничните явления от страна на ендометриум и съдове са повече в секвенциалната група, докато артериална хипертония и хиперлипидемия се срещат по-често в групата с *exemestane*.²⁵

Резултати от клинично проучване MA-17 при 5187 постменопаузални жени с хормон-позитивни тумори, провели 4.5 – 6-годишно лечение с *tamoxifen* и след това продължили с *letrozole*, показва по-малко контралатерални рецидиви при превключване, но без разлика по отношение на преживяемост.²⁶ В клинично проучване ABCSCG ба постменопаузални болни с хормонопозитивни тумори, провели 5-годишно лечение с *tamoxifen*, са рандомизирани да получат 3 години *anastrozole* или да спрат. Отчита се значителна редукция на риск от рецидив при болни, преминали на лечение с *anastrozole*.²⁷ Проучване DATA включва 1912 постменопаузални пациенти, разпределени в две групи: 3-годишен адювантен *anastrozole* срещу 6-годишен, след предходящ *tamoxifen* за 2 – 3 години. Резултатите не отчитат значима разлика в 5-годишната ПББ, но отчитат разлика по отношение на профила на поносимост, като артралгии, миалгии и остеопороза са по-чести в групата с 6-годишно лечение.²⁸ В проучването ABCSCG-16²⁹ са включени 3484 жени с хормон-рецептор положителен ранен КГ, които са рандомизирани да получават 2 или 5 години *anastrozole* след начално хормонално лечение от 5 години (*tamoxifen* или АИ). Резултатите показват, че няма значима разлика между двете групи пациенти по отношение на СЗП и преживяемост. Регистрирани костни фрактури са по-чести в годините 3 до 5 след рандомиза-

ция, което предполага, че по-продължителното приложение на *anastrozole* е вероятен рисков фактор за фрактури.

Препоръките при пременопаузални пациенти, завършващи 5-годишен прием на *tamoxifen* и с критерии за настъпила менопауза, включват разширяване на ЕТ с АИи (доказана полза до 7.5 години) при поне едно от следните условия: нодално-позитивна болест или 5-годишна адювантна терапия с превключване от *tamoxifen* към АИ.

При постменопаузални жени с хормонопозитивни тумори се препоръчва адювантна ЕТ със следните равностойни избору: АИ за 5 години; *tamoxifen* за 2 – 3 години, последван от АИ до 5-та година, или АИ за 2 – 3 години, последван от *tamoxifen* до 5-та година; *tamoxifen* за 4.5 – 6 години, последван от АИ за 2 години.

Заклучение

Резултатите от проведени многобройни клинични проучвания демонстрират ползи от последователно приложение на АИи и *tamoxifen*, но все още няма пълна яснота по отношение на оптимална последователност и продължителност на адювантната ЕТ. Различният дизайн на клинични проучвания, изследващи ефективността на АИи, не позволяват директно сравняване, но показват предимство на АИ-и пред адювантно лечение с *tamoxifen* по отношение честота на рецидиви. Понастоящем се приема, че ароматазните инхибитори (*anastrozole*, *letrozole* и *exemestane*) са сравними по своя противотуморен ефект и профил на безопасност, което се потвърждава и от публикуваните крайни резултати на проучване FACe.¹⁹ Все още няма яснота дали начална, превключваща или удължена терапия с АИ-и е оптималната стратегия. Препоръчаната продължителност на лечение също е дискутабилна, както и комбинацията с химиотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bland KI, Copeland EM. The Breast E-Book: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Elsevier 2009
2. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896; 148 3803: 162-165
3. Harper MJ, Walpole AL. A new derivative of triphenylethylene: effect on implantation and mode of action in rats. *J Reprod Fertil* 1967. February; 13 1: 101- 119
4. Jankowitz RC, Davidson NE. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer: how long is long enough? *Oncology* (Williston Park) 2013. December; 27 12: 1210-1216, 1224
5. Robert NJ. Clinical efficacy of tamoxifen. *Oncology* (Williston Park) 1997. February; 11 2 Suppl 1: 15-20
6. Consensus conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1985. December 27; 254 24: 3461-3463
7. Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. *Br J Cancer* 1988. June; 57 6: 608-611
8. Mamounas EP. NSABP breast cancer clinical trials: recent results and future directions. *Clin Med Res*. 2003. October; 1 4: 309-326
9. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med*. 1989. February 23; 320 8: 479-484
10. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1996. November 6; 88 21: 1529-1542
11. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005. May 14-20; 365 9472: 1687-1717
12. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors

КОЙ ИМА ПОЛЗА ОТ АДЮВАНТНА ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ

- to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011. August 27; 378 9793: 771-784
13. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013. March 9; 381 9869: 805-816. Erratum in: *Lancet*. 2013 Mar 9; 381(9869): 804
 14. Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom Collaborative Group; aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6, 953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013. May; 31 15 suppl 5
 15. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Cancer*. 1998; 83: 1142-1152
 16. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005. January 1-7; 365 9453: 60-62
 17. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. ATAC/LATTE investigators. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010. December; 11 12: 1135-1141
 18. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005. December 29; 353 26: 2747-2757. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 May 18; 354(20): 2200
 19. Smith I, Yardley D, Burris H, et al. Comparative efficacy and safety of adjuvant letrozole versus anastrozole in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, node-positive early breast cancer: final results of the randomized phase III femara versus anastrozole clinical evaluation (FACE) trial. *J Clin Oncol*. 2017. April 1; 35 10: 1041-1048
 20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015. October 3; 386 10001: 1341-135. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1
 21. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107-118
 22. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436-446
 23. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. ABCSG and the GABG. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005. August 6-12; 366 9484: 455-462
 24. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004. March 11; 350 11: 1081-1092. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004 Dec 2; 351(23): 2461. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19; 355(16): 1746
 25. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 321-331
 26. Dowsett M, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509-518
 27. Jakesz R, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1845-1853
 28. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11): 1502-1511
 29. Gnant M, Steger G, Greil R, et al. A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – Results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS3-01. Presented December 7, 2017

////////////////////////////////////

**ВИСОКОДОЗОВА ИНТЕНЗИВНОСТ
ИЛИ ДЕЕСКАЛАЦИЯ НА АДЮВАНТНАТА
ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

////////////////////////////////////

д-р Красимир Койнов

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ *Сердика*, София

ВИСОКОДОЗОВА ИНТЕНЗИВНОСТ ИЛИ ДЕЕСКАЛАЦИЯ НА АДЮВАНТНАТА ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

д-р Красимир Койнов

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ *Сердика*, София

ОБЗОР

Адjuвантна терапия е показана след проведено радикално лечение при пациенти с ранен карцином на гърда (КГ), при които съществува риск от рецидив на заболяването и развитие на далечни метастази. Целта на адjuвантната терапия е да предотврати бъдеща прогресия на заболяването и да доведе до пълно излекуване. Когато това не е възможно, адjuвантната терапия цели отлагане във времето на повторно развитие на заболяването чрез удължаване на интервала без болест. Стремeжът към подобряване на крайните лечебни резултати често е свързан с повишаване на интензивността на лечението чрез включване на по-голям брой медикаменти, повишаване на техните дози или скъсяване на интервалите между курсовете. Този процес на ескалация на лечението често е успешен и води до промени в лечебния алгоритъм, разбира се след доказване на неговата ефективност и целесъобразност в съответни клинични проучвания. От друга страна, в постоянно развитие е процес на търсене на облекчаващи пациента нови схеми и комбинации, които постигат същата или по-добра ефективност, но за сметка на по-ниска токсичност, по-кратко лечение и по-добра икономическа изгода. Това е процесът на деескалация, който също допринася за прогрес в лечението на пациентите с ранен КГ. Наред със стандартните схеми на химиотерапия (ХТ) интерес през последните две десетилетия представлява приложението на таргетна терапия (ТТ), особено при пациенти с HER2-позитивен КГ, при които се отчита най-значителният напредък в лечението на това заболяване.

Увод

През последните десетилетия бе постигнат значителен напредък в лечението на карцином на гърда (КГ), който доведе до съществено подобрение на лечебните резултати, свързани с удължена обща преживяе-

мост (ОП).¹ Този прогрес се дължи и на подобрената адjuвантна терапия, прилагаща се след радикално лечение. Постигането на по-добри резултати обикновено е свързано с ескалация на лечението, която включва увеличаване на броя на медикаментите, прилагане на по-високи дози или удължаване на

продължителността на лечението. Наред с повишаване на ефективността е необходимо да се обърне внимание и на поносимостта и качеството на живот на болните. За тяхното подобрене обикновено се налага деескалация на лечението, която трябва да постигне намаляване на морбидността, без да се компрометира преживяемостта на пациентите.

Проучвания и доказателства

Адювантната химиотерапия (ХТ) при КГ вероятно се явява по-неприятна и токсична спрямо другите злокачествени заболявания.² Преобладават адювантните клинични проучвания, които изследват ескалация на лечението, докато проучванията с деескалация са много малко на брой.

Антрациклините са водещи препарати в адювантното лечение повече от три десетилетия, но тяхното приложение е свързано със значителен риск от дозо-свързана и време-зависима кардиотоксичност и развитие на левкемия. В Европа стандартното лечение включва *epirubicin* в дозировка от 90 – 100 mg/m² за 6 курса или повече. Дозирването на *epirubicin* се основава единствено на данните от клиничното проучване FASG05, което сравнява *epirubicin* 50 mg/m² спрямо 100 mg/m² за 6 курса в комбинация с *5-fluorouracil* и *cyclophosphamide*.³ Резултатите от това проучване показват, че доза от 50 mg/m² е субоптимална и са налице значителни ползи за доза от 100 mg/m² по отношение на 10-годишната преживяемост без болест (ПББ) и ОП. Следователно налице е линеарна зависимост за доза/ефект между 50 mg/m² и 100 mg/m², като междинни дози могат да бъдат ефективни както по-високите дози. В потвърждение на това са резултатите от проучване с *doxorubicin*, в което доза от 60 mg/m² е ефективна колкото дозите 75 mg/m² или 90 mg/m², приложен през 3 седмици за 4 курса, и със значително

по-ниска токсичност.⁴ Същевременно резултатите от малко фаза II клинично проучване, сравняващо FEC90 с FEC75, показват видима редукция на риска от рецидив на заболяването с FEC90 – 3.8% спрямо 20% при среден период на наблюдение 3 години.⁵ Следователно, за да се отговори на въпроса за оптималната доза, е необходимо провеждането на голямо рандомизирано проучване, тъй като по-ниската доза е свързана със значително по-малка ранна и късна токсичност.²

Продължителността на терапията с антрациклини също е важен въпрос. Обикновено се прилагат 6 курса лечение, ако няма последващо приложение на таксани. Резултати от голямото клинично проучване CALGB40101 показват, че 4 курса стандартна ХТ с АС (*doxorubicin* + *cyclophosphamide*) през 3 седмици е ефективна колкото 6 курса по отношение както на ПББ, така и по отношение на ОП.⁶ В това проучване се сравнява също и АС с *paclitaxel* и получените резултати показват сигнификантно предимство на АС.⁷ Все пак разликата е била съвсем малка – 3% за ПББ и 1% за ОП. В рамките с АС са регистрирани 7 смъртни случая от остра миелоидна левкемия и 2 смъртни случая вследствие на сърдечни събития в сравнение с нито един смъртен случай в рамките с *paclitaxel*. Следователно по-кратка ХТ с АС (4 курса) трябва да се предпочита пред по-продължителна при пациенти с умерен риск. Като друга алтернатива може да се предложи и седмичен *paclitaxel*, който е по-слабо токсичен спрямо АС и в съвсем малка степен по-слабо ефективен.⁷

Поставя се въпросът дали антрациклините въобще са необходими при наличие на таксани. Отговор на този въпрос дават резултатите от обединен анализ на 3 клинични проучвания, които сравняват таксани и *cyclophosphamide* спрямо АС и таксани. В този анализ са включени 4242 пациенти с

HER2-негативен КГ с висок риск на заболяването. Добавянето на антрациклини сигнификантно подобрява 4-годишната инвазивна ПББ в малка степен (90.7% срещу 88.2%), но не се установява ефект по отношение на 4-годишната ОП (95% срещу 94.7%).⁸ Не се отчитат ползи при пациентите с ER-положително заболяване или със заболяване с негативен нодален статус. Петима пациенти, третирани с антрациклини, развиват левкемии спрямо нито един от лекуваните с таксани. Съображенията във връзка с тези резултати предполагат избягване на антрациклини при пациенти с ER-положително заболяване или със заболяване с негативен нодален статус, както и при възрастни пациенти с висок риск от кардиотоксичност.

Препаратът *5-fluorouracil* е един от съставните компоненти на адоувантната комбинацията CMF. Резултатите от клинично проучване, сравняващо ЕС (*epirubicin + cyclophosphamide*) – *paclitaxel* спрямо FEC (*5-fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide*) – *paclitaxel* при 2091 пациенти показват, че добавянето на *5-fluorouracil* не подобрява 5-годишната ПББ (78% срещу 79%) или 5-годишната ОП (91% срещу 92%), а същевременно е свързано със значително по-висока честота на степен 3 – 4 неутропения, фебрилитет, гагене и повръщане.⁹ Следователно трябва да се спре рутинното прилагане на *5-fluorouracil* в адоувантната ХТ на пациенти с ранен КГ.

Клиничното проучване FinnX рандомизира 1500 пациенти да получават 3 курса *docetaxel* 80 mg/m², последвани от 3 курса ХТ с FEC, със или без *capecitabine* 900 mg/m² два пъти дневно от 1-ви до 14-и ден през 3 седмици. Добавянето на *capecitabine* не подобрява ОП, но води до значимо удължаване на преживяемостта без рецидив (ПБР) при пациенти с тройно негативен КГ (HR 0.53, 95% CI, 0.31-0.92 $p = 0.02$).¹⁰ Във връзка с тези резултати в проучване CREATE-X се

рандомизират 910 пациенти с HER2-негативен КГ, при които не е постигната патологична пълна ремисия (pCR) и са с положителен нодален статус след неоадоувантна ХТ, да получават или *capecitabine* (2500 mg/m² дневно в дни 1 – 14 за 3 седмици) до 8 курса, или са без следоперативна терапия. Резултатите показват сигнификантно подобрение на 5-годишната ПББ (74.1% срещу 67.7%, HR 0.70, $p = 0.00524$) и ОП (89.2% срещу 83.9%, HR 0.60, $p < 0.01$) за *capecitabine*, като най-изразен е ефектът при 296 пациенти с ER-негативни тумори.¹¹ Данните от тези проучвания предполагат, че добавянето на *capecitabine* може да бъде от полза за лечението на пациенти с тройно негативен КГ, особено в случаите, когато с неоадоувантна ХТ не се постига pCR. За да се докажат тези ползи, е необходимо провеждането на потвърдително клинично проучване.

Четири големи рандомизирани клинични проучвания сравняват дозово-плътна спрямо конвенционална ХТ.^{9, 12-14} Първото клинично проучване, което показва предимство на дозово-плътната химиотерапия, е CALGB-9741.¹¹ Чрез намаляване на интервала между антрациклин- и таксан-базираната ХТ от всеки 3 на всеки 2 седмици се постига сигнификантно подобрение на ПББ (HR 0.74, $p = 0.010$) и ОП (HR 0.69, $p = 0.013$) при пациенти с ранен КГ с положителен нодален статус. Получените резултати от друго клинично проучване GIM-II потвърждават данните от CALGB-9741.¹² В GIM-II са рандомизирани 2091 пациенти в 4 групи: 4 курса *epirubicin/cyclophosphamide* (90/600 mg/m²), последвани от 4 курса *paclitaxel* 175 mg/m², прилагани през интервали от 2 седмици (дозово-плътна) или 3 седмици (конвенционална) плюс/минус *5-fluorouracil* към ЕС (FEC). Добавянето на *5-fluorouracil* не повлиява получените резултати, но 5-годишната ПББ (HR 0.77; $p = 0.004$) и честотата на ОП (HR 0.65; $p = 0.001$) са значимо по-добри в

рамото с дозово-плътната ХТ. Честотата на 5-годишната ОП е 94% в рамото с дозово-плътна ХТ спрямо 89% в стандартното рамо. Четири други клинични проучвания не показват превъзходство на дозово-плътната химиотерапия пред конвенционалната.¹³⁻¹⁶ Това може да се обясни с различните рискови профили на лекуваните популации пациенти.¹⁷

Висока дозова интензивност може да се постигне или чрез покачване на единичната доза на курс (по-висока доза), или чрез намаляване на интервалите между курсовете (по-висока дозова плътност). При използване и на двата начина за постигане на висока интензивност се създават интензивни дозово-плътни режими – както е режимът, включващ комбинацията *epirubicin* 150 mg/m², *paclitaxel* 225 mg/m² и *cyclophosphamide* 2500 mg/m², прилагана през интервали от 2 седмици за 3 курса (iddETS).¹⁸ Режимът е сравнен с контролно рамо, включващо 4 курса ЕС (АС), последвано от 4 курса *paclitaxel*. В проучването iddETS са набирани само високорискови пациенти с ≥ 4 положителни аксиларни лимфни възела и е единственото клинично проучване, което докладва продължителна преживяемост.¹⁹ При 10-годишно проследяване на пациентите преживяемостта без събития (ПБС) е сигнификантно по-дълга в рамото iddETS с 56% спрямо 47% при HR 0.74. Отчита се редукция на риска от смърт с 28% (HR 0.72; $p = 0.0007$). Предвид факта, че 42% от пациентите са имали ≥ 10 положителни аксиларни лимфни възела при среден брой от 8 положителни лимфни възела, получената честота на 10-годишна преживяемост от 69% в рамото iddETS представлява най-добрият терапевтичен резултат, постигнат досега при такава високорискова популация пациенти.

Седем рандомизирани клинични проучвания изучават възможностите за по-кратко приложение на адювантен *trastuzumab*

(пог 1 година) при пациенти с HER2-позитивен ранен КГ. В 4 от тях всички приложения на *trastuzumab* се прилагат едновременно с ХТ в експерименталното рамо с цел изследване на лекарствения синергизъм (FinHer, E2198, SOLD, Short-Her), докато в останалите 3 се сравнява 6-месечна с 12-месечна продължителност на *trastuzumab* (Hellenic trial, PHARE, PERSEPHONE).²⁰⁻²⁷ В проучването FinHer пациентите, третирани с 9-седмичен *trastuzumab* плюс *docetaxel* или *vinorelbine*, са имали относителен риск за рецидив на заболяването (0.42, 95% CI 0.21-0.83) сравним с този, постигнат в проучванията B-31, N9831 и HERA с 1-годишното приложение на *trastuzumab*.²⁰⁻²⁷ В проучване SOLD са рандомизирани 2176 пациенти с HER2-позитивен ранен КГ в две рамена: с 9-седмичен *trastuzumab* или с 12-месечен *trastuzumab*; ПББ за 12-месечното рамо е 90.5% в сравнение с 88% за 9-седмичното рамо. Липсва съществена разлика по отношение на преживяемостта без далечни метастази (ПБДМ) и ОП между двете рамена: честотата на 5-годишната ПБДМ е 93.2% за 9-седмичното рамо и 94.2% за 12-месечното, а честотата на 5-годишната ОП – съотв. 94.7% и 95.9%.²⁸ Италианското клинично проучване Short-HER включва 1253 пациенти, рандомизирани да получават или кратко лечение с 3 курса *docetaxel* през 3 седмици плюс *trastuzumab* седмично в 9 курса, последвани от 3 курса FEC, или стандартната ХТ с 4 курса антрациклин-базирана ХТ, последвана от 4 курса *docetaxel* в комбинация с *trastuzumab* през 3-седмични интервали, като приложението на *trastuzumab* продължава до общо 18 цикъла. Честотата на 5-годишната ПББ за пациентите, получили 9 седмичен *trastuzumab*, е 85.4% в сравнение с 87.5% за пациентите на 12-месечен *trastuzumab*. Вторичната цел – ОП – е също сравнима в двете групи пациенти: 95.1% срещу 95.0%. По отношение на кардиотоксичността честотата на стра-

ничните явления е 5.1% за по-краткото лечение спрямо 14.4% за по-продължителното, като тази разлика е високостатистически значима (HR, 0.32).²⁹ Изследователите в това проучване предполагат, че краткото приложение на *trastuzumab* може да бъде добра възможност за лечение на пациенти с нисък риск за рецидив и/или по-висок риск от кардиотоксичност. Френското проучване PHARE набира 3384 пациенти с HER2-позитивен ранен КГ, които са провели най-малко 4 курса ХТ. След приключване на ХТ те се рандомизират или да продължат лечението с *trastuzumab* до 12 месеца, или да го преустановят на 6-ия месец. След среден период на наблюдение от 3.5 години съответно 175 и 219 пациенти са с рецидив на заболяването или са починали, което оформя относителен риск от 1.28 (95% CI 1.05-1.56, $p = 0.29$) в полза на 12-месечното рамо. Следователно резултатите от това проучване не успяват да докажат, че 6-месечното приложение на *trastuzumab* е не по-слабо ефективно спрямо 12-месечното.²⁵ Проучването PERSEPHONE е много близко по своя дизайн с проучването PHARE. Включените 4088 пациенти в 152 центъра във Великобритания са рандомизирани да получават 6-месечно или 12-месечно лечение с *trastuzumab*.²⁷ След 5-годишно проследяване на болните честотата на 4-годишната ПББ е 89.8% за 12-месечното лечение спрямо 89.4% за 6-месечното лечение. Тези резултати отговарят на критериите за не по-слаб ефект (noninferiority) (HR, 1.07; 90% CI, 0.93-1.24; $p = 0.1$). В допълнение броят на пациентите, преустановили лечението поради настъпила кардиотоксичност, е два пъти по-малък при краткото приложение на *trastuzumab*.³⁰

Нерандомизирано клинично проучване (АРТ), проведено в САЩ, третира 406 пациенти с малък (под 3 cm), N0 (или една микрометастаза), ранен HER2-позитивен КГ със седмичен *paclitaxel* 80 mg/m² за 12 седмици в

комбинация с *trastuzumab* през 3 седмици до 1 година. При среден период на наблюдение от 4 години честотата на 3-годишната инвазивна ПББ е 98.7% при регистрирани само 2 случая на далечно метастазирание (0.4%).³¹ Тези резултати са интересни и това лечение бързо се наложи като стандарт за пациенти с малки HER2-позитивни тумори, независимо че в проучването липсва контролно рамо. Нещо повече – вероятно и част от пациентите с по-големи тумори биха имали ползи от тази деескалирана химиотерапия, свързана със значително по-слаба токсичност.

Две големи клинични проучвания изследват по-дълго от 12 месеца приложение на адювантна HER2-таргетна терапия при пациенти с ранен КГ – HERA³² и ExteNET³³. Проучването HERA е единственото, което изследва по-дълго от 12 месеца приложение на *trastuzumab*. Включените общо 3105 пациенти са рандомизирани да получават или 1-годишно, или 2-годишно лечение с *trastuzumab* след приключване на адювантна ХТ. След среден период на наблюдение от 8 години анализът на данните показва, че 367 пациенти във всяка група са с прогресия на заболяването или са починали (HR 0.99, 95% CI, 0.85-1.14). Броят на пациентите с нежелани лекарствени реакции степен 3 – 4 и намаление на фракцията на изтласкване на лява камера е по-голям при 2-годишното лечение спрямо 1-годишното – съответно 20.4% срещу 16.3% и 7.2% срещу 4.1%.³² Тези резултати показват, че 2-годишно приложение на *trastuzumab* не може да се препоръча като стандартно лечение, тъй като 1-годишното е със същата ефективност, по-добре поносимо и икономически по-изгодно.

Препаратът *neratinib* представлява перорален необратим инхибитор на HER1, HER2 и HER4. В проучването ExteNET 2840 жени с HER2-позитивен ранен КГ след приключване на 12-месечния адювантен *trastuzumab* са рандомизирани да получават

neratinib или плацебо в продължение на още 12 месеца. След среден период на наблюдение от 5.2 години в рамките на *neratinib* са регистрирани по-малък брой събития в сравнение с групата с плацебо (116 срещу 163, HR 0.73, 95% CI 0.57-0.92, $p = 0.0083$). Петгодишната инвазивна ПББ е 90.2% за пациентите на *neratinib* и 87.7% за пациентите на *placebo*.³⁴ Подгруповият анализ на данните от проучването показват, че *neratinib* е по-ефективен в подгрупата пациенти с ER-положително заболяване, докато в подгрупата с ER-негативно заболяване не се установява разлика в ефективността. Тези резултати са интересни и показват, че *neratinib* може да бъде ефективен при тумори, разпространени на *trastuzumab*, както и по-ефективен при тумори, зависими от ER-сигнални пътища. *Neratinib* е свързан с ниска кардиотоксичност. Водещият и проблемен страничен ефект е диарията, но тя обикновено се развива в началото на лечението с *neratinib* и може ефективно да се контролира чрез профилактика с *loperamide*.

Приложението на двойна HER2-блокада представлява ескалация на лечението с цел подобряване ефективността на терапията при пациенти с ранен HER2-позитивен КГ. Тя се постига или чрез комбиниране на *trastuzumab* с малка молекула тирозинкиназен инхибитор (*lapatinib*, *neratinib* или *afatinib*), или чрез комбиниране на двете различни анти-HER2 моноклонални антитела (*trastuzumab* и *pertuzumab*). Голямото клинично проучване ALTT0 рандомизира 8381 пациенти в 4 рамена: *trastuzumab* самостоятелно, *trastuzumab* плюс *lapatinib* едновременно, *trastuzumab* и *lapatinib* последователно и *lapatinib* самостоятелно.³⁵ Анализът на данните след среден период на наблюдение от 4.5 години показва, че пациентите на *trastuzumab* плюс *lapatinib* постигат по-ниска честота на рецидиви и смърт от карцином на гърда спрямо пациентите само на

trastuzumab, но разликата не достига статистическа значимост. Пациентите на последователното приложение на *trastuzumab* и *lapatinib* имат сравнима честота на ПББ с тези само на *trastuzumab*. Значително по-малкото клинично проучване NeoALTT0 изследва преживяемостта на пациенти, получаващи *trastuzumab*, *lapatinib* или комбинация от двата препарата за 1 година.³⁶ Отново се постига по-добра ПББ за пациентите на комбинирано лечение спрямо тези само на *trastuzumab*, но разликата не е статистически значима. Следователно данните от тези проучвания показват, че комбинацията *trastuzumab* плюс *lapatinib* изглежда е малко по-ефективна в сравнение с *trastuzumab* самостоятелно, но не се доказват значими предимства по отношение на ПББ и ОП, а и комбинацията е свързана с по-голяма токсичност и повече разходи. Това налага да се приеме, че комбинацията *trastuzumab* плюс *lapatinib* не може да се препоръча като стандартно лечение за пациенти с ранен HER2-позитивен КГ.

Клиничното проучване APHINITY включва 4805 пациенти, които са рандомизирани да получават адювантна ХТ за 18 седмици и 1 година или *trastuzumab* плюс *pertuzumab*, или *trastuzumab* плюс плацебо.³⁷ Основна цел на проучването е честотата на инвазивната ПББ. Анализът на данните демонстрира 19% редукция на риска от рецидив на заболяването с комбинацията ХТ плюс *trastuzumab* плюс *pertuzumab* спрямо ХТ плюс *trastuzumab* плюс плацебо. Най-големи ползи се отчитат в подгрупата пациенти с висок риск, която включва тези с положителни аксиларни лимфни възли, където ползата е 1.8% и тези с хормон-рецептор-негативно заболяване с полза от 1.6%. Не се установяват нови странични явления при комбинацията с *pertuzumab* спрямо рамото с плацебо.

Клиничното проучване KAITLIN е

набрало 1846 пациенти с положителни аксиларни лимфни възли или с негативни аксиларни лимфни възли, но с висок риск ранен HER2-позитивен КГ. Пациентите се рандомизират да получават или адювантен T-DM1 плюс *pertuzumab*, или *trastuzumab* плюс *pertuzumab* плюс таксани (седмичен *paclitaxel* или *docetaxel*) след проведено лечение с антрациклини. Все още няма съобщени резултати от това проучване.³⁸

Заклучение

Въпреки резултатите от проучването ALTTO за липса на сигнификантна полза от комбинацията *trastuzumab* плюс *lapatinib* по отношение на преживяемостта, двойната HER2-блокада остава обещаваща стратегия. Създаването на нови, синергични и добре поносими лекарствени комбинации могат да позволят по-кратка продължителност на лечението. И двата вида проучвания – с ескалиране и деескалиране на лечението, са едновременно важни за оптимизиране на HER2-таргетната адювантна терапия. Очакваните в бъдеще резултати от тези проучвания могат да доведат до промяна на настоящите лечебни стандарти при пациенти с ранен HER2-позитивен КГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends – an update. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2016; 25: 16-27
2. Smith IE and Okines AFC. De-escalating and escalating systemic therapy of early breast cancer. *The Breast* 2017; 34: S5-S9
3. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, Bremond A, Fumoleau P, Namer M, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2686-93
4. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83
5. Kahan Z, Spanik S, Wagnerova M, Jassem J, Skacel T, Elandt K, et al. Healthrelated quality of life (HQOL) and early survival outcome of the randomized adjuvant dose-dense (dd) FEC75 versus FEC90 CECOG study. In: ASCO annual meeting. Chicago: *J Clin Oncol*; 2010. Asbstr e11058
6. Shulman LN, Cirrincione CT, Berry DA, Becker HP, Perez EA, O'Regan R, et al. Six cycles of doxorubicin and cyclophosphamide or Paclitaxel are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: cancer and Leukemia Group B 40101. *J Clin Oncol* 2012;30:4071-6
7. Shulman LN, Berry DA, Cirrincione CT, Becker HP, Perez EA, O'Regan R, et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014;32:2311-7
8. Joanne Lorraine Blum PJF, Yothers Greg, Asmar Lina, Geyer Charles E, Jacobs Samuel A, Robert Nicholas J, et al. Interim joint analysis of the ABC (anthracyclines in early breast cancer) phase III trials (USOR 06-090, NSABP B-46I/USOR 07132, NSABP B-49 [NRG Oncology]) comparing docetaxel + cyclophosphamide (TC) v anthracycline/taxane-based chemotherapy regimens (TaxAC) in women with high-risk, HER2-negative breast cancer. In: ASCO annual meeting. Chicago: *J Clin Oncol*; 2016. suppl; abstr 1000
9. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomized phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1863-72
10. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Kokko R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel, epirubicin, and cyclophosphamide for early breast cancer: the randomized clinical FinXX trial. *JAMA Oncol* 2017 Jun 1;3(6):793-800

11. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017 Jun 1;376(22):2147-59
12. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-1439
13. Swain S, Tang G, Geyer C, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3197-3204
14. Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1724-1733
15. Cameron D, Barrett-Lee P, Canney P, et al. The UK TACT2 Trial: comparison of standard vs. accelerated epirubicin in patients requiring chemotherapy for early breast cancer. *SABCS 2012*;abstr S3-3
16. Burnell M, Levine MN, Chapman JW, et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 28:77-82.
17. Möbus V. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: Standard of care in high-risk patients. *Breast Care* 2016;11:8-12
18. Moebus VJ, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense dose-dense chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2874-2880
19. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al.: Ten-year follow-up analysis of intense dose-dense adjuvant ETC (epirubicin (E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) confirms superior DFS and OS benefit in comparison to conventional dosed chemotherapy in high-risk breast cancer patients with 4 positive lymph nodes. *SABCS 2012*;abstr S3-04
20. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-20
21. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5685-92. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4577>
22. Schneider BP, O'Neill A, Shen F, Sledge GW, Thor AD, Kahanic SP, et al. Pilot trial of paclitaxel-trastuzumab adjuvant therapy for early stage breast cancer: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2198). *Br J Cancer* 2015;113:1651-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.405>. Epub 2015 Dec 1
23. Guarneri V, Frassoldati A, Bruzzi P, D'Amico R, Belfiglio M, Molino A, et al. Multicentric, randomized phase III trial of two different adjuvant chemotherapy regimens plus three versus twelve months of trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (Short-HER Trial; NCT00629278). *Clin Breast Cancer* 2008;8:453-6
24. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakoutoulas P, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol* 2015;26:1333-40. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv213>
25. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:741-8
26. Pivot X, Suter T, Nabholz JM, Pierga JY, Espie M, Lortholary A, et al. Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study. *Eur J Cancer* 2015;51:1660-6.
27. Earl HM, Cameron DA, Miles D, Wardley AM, Ogburn E, Vallier AM, et al. The PERSEPHONE trial: Duration of Trastuzumab with Chemotherapy in women with HER-2 positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl; abstr TPS660)
28. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. A randomized phase III study of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks versus 1 year, combined with

- adjuvant taxane-anthracycline chemotherapy, for early HER2-positive breast cancer. The Synergism Or Long Duration (SOLD) trial. Presented at: 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5-9, 2017; San Antonio, TX. Abstract GS3-04
29. Conte PF, Bisagni G, Frassoldati A, et al. 9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: Results of the phase III multicentric Italian study Short-HER. *J Clin Oncol*. 2017;35 (suppl; abstr 501)
 30. Earl HM, Hiller L, Vallier A-L, et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol*. 2017;36 (suppl; abstr 506).
 31. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134-41
 32. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1021-8
 33. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:367-77
 34. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017. Published Online November 13, 2017, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30717-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30717-9)
 35. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol* 2016;34:1034-42
 36. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, Holmes E, Di Cosimo S, Swaby RF, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol* 2014;15:1137-46
 37. von Minckwitz G, Procter MJ, De Azambuja, et al. APHINITY trial (BIG 4-11): A randomized comparison of chemotherapy (C) plus trastuzumab (T) plus placebo (Pla) versus chemotherapy plus trastuzumab (T) plus pertuzumab (P) as adjuvant therapy in patients (pts) with HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl; abstr LBA500)
 38. A Study of Trastuzumab Emtansine (Kadcyla) Plus Pertuzumab (Perjeta) Following Anthracyclines in Comparison With Trastuzumab (Herceptin) Plus Pertuzumab and a Taxane Following Anthracyclines as Adjuvant Therapy in Participants With Operable HER2-Positive Primary Breast Cancer. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT01966471

//

**КАКВО ОЧАКВАМЕ ОТ ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ
ПРИ ХОРМОН-РЕЦЕПТОР-ПОЗИТИВЕН
КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

//

д-р Ася Консулова, гм

Българско онкологично научно сдружество

КАКВО ОЧАКВАМЕ ОТ ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ХОРМОН-РЕЦЕПТОР-ПОЗИТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

д-р Ася Консулова, дм

Българско онкологично научно сдружество

ОБЗОР

Напредъкът в лечението на метастатичен карцином на гърда (МКГ) доведе до подобряване на преживяемостта, независимо от факта, че целта на това лечение остава палиативна. Туморната биология и нейната динамика в хода на прогресия, разпространеността на болестта и предпочитанията на пациентите са основните фактори, определящи избора на лечение.

Всички специализирани ръководства наблягат на ендокринната терапия (ЕТ) като основен стълб в лечението на хормон-рецептор позитивния HER2-негативен МКГ, като прилагане на химиотерапия (ХТ) се обсъжда само в случаи на висцерална криза или животозастрашаваща метастатична болест с нужда от постигане на бърз терапевтичен ефект. Изборът на ендокринен агент, последователността на ендокринните линии, дали да бъде монотерапия, или в комбинация с CDK4/6, или mTOR-инхибитор зависи от предходно прилаганите ЕТ и постигнатия отговор. По тази причина предходното лечение, а не само линията на лечение насочва избора на последваща линия ЕТ.

Цел на тази статия е обобщение на наличната информация върху победенето, терапевтичния избор и последователността на лечението при хормон-рецептор позитивен HER2-негативен МКГ.

Увод

Карциномът на гърда (КГ) с позитивна експресия на хормонални рецептори съставлява до 70 – 80% от всички КГ. Позитивна имунохистохимична експресия на естрогенен рецептор (ER) ± прогестеронов рецептор (PgR) се определят като предиктивни маркери за постигане на отговор към ендокринна терапия (ЕТ). Тяхната експресия обаче не е константа¹ и все повече се от-

чита нейната динамика при развитие на метастатична болест. В този стадий на болестта провежданото лечение не цели излекуване, а утължаване продължителността на живота и подобряване на качеството му.^{2,3} По правило ЕТ е метод на избор като първа или последваща линия лечение на хормон-рецептор позитивен HER2-негативен метастатичен КГ (луминален).⁴⁻⁷ Допреди няколко години ЕТ се провеждаше като монотерапия, но натрупването на

знания относно естроген-медираната сигнализация и клетъчната дисрегулация довежда до разработване на нови молекули като CDK4/6- или mTOR-инхибиторите, които в днешно време се прилагат широко при лечение на метастатична болест в допълнение към ЕТ. Изборът на ендокринен агент и последователността на ендокринните линии, дали да бъде монотерапия, или в комбинация с CDK4/6- или mTOR-инхибитори, зависи и от достъпа до тези иновативни, но скъпи агенти, от предходно прилаганите ЕТ, от отговора към тях и неговата продължителност, както и от специфичната токсичност.

Наличните към момента CDK4/6-инхибитори са три: *palbociclib*, *ribociclib* и *abemaciclib*, а *everolimus* е mTOR-инхибиторът с най-много данни при МКГ. Добавяне на някоя от тези таргетни молекули към различните видове ЕТ определя оформянето на множество комбинации, чиято оптимална последователност все още не е установена и се налага индивидуален подход според конкретния пациент и неговата болест.

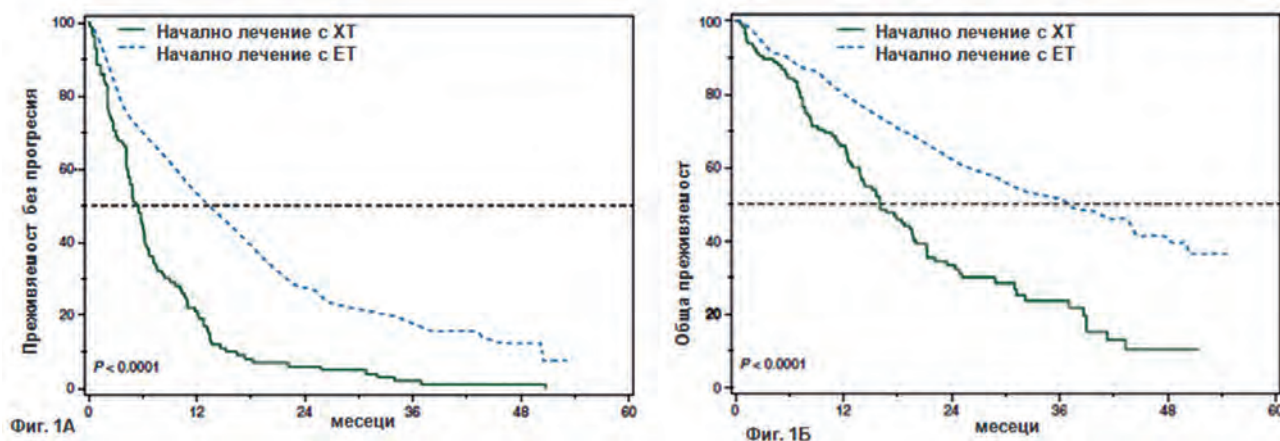
Ендокринно лечение или химиотерапия

Развитието на метастатичен стадий на болестта превръща КГ в хронична, най-често неизлечима болест. В повечето случаи провежданото лечение е с палиативна цел и се търси постигане на баланс между удължаването на преживяемостта с оптимално качество на живот и добавената токсичност от лечение. Това лечение често е продължително или „до живот“ и трябва да се провежда на фона на най-добри поддържащи грижи. Изборът на вид лечение (химиотерапия – ХТ, ендокринна терапия – ЕТ, таргетна терапия – ТТ) зависи от множество фактори като туморна биология, предходващи лечения и постигнат отговор, състояние и предпочитания на пациента, както и от достъпа до конкретните медикаменти. Всички специа-

лизираны ръководства дават предимство на ЕТ пред ХТ, независимо от метастатичната локализация при липса на висцерална криза или животозастрашаваща метастатична болест.⁴⁻⁷ Основа за тези препоръки са множество публикации, сравняващи ефекта от двата терапевтични подхода, при които не се постига разлика в общата преживяемост (ОП). Провеждане на ХТ постига по-висока честота на отговор за сметка на по-значима токсичност като гадене, повръщане и алопеция.⁸ Палиативната цел на системното лечение в метастатичен стадий и невъзможността за излекуване допълнително фаворизират избора на ЕТ пред системната ХТ. Така като стандарт за лечение се препоръчва ЕТ, като се дефинират изключенията, при които има индикации за ХТ, а именно – при нужда от постигане на бърз отговор или липса на достатъчно време за постигане на отговор чрез ЕТ: висцерална криза, животозастрашаваща бързопрогресираща или симптоматична болест.⁴⁻⁷

Независимо от това в световен мащаб ХТ продължава да се провежда и причините за това са много. Висок процент – до 1/4 от пациентите, които са индицирани за ЕТ според международните ръководства, получават начално ХТ⁹⁻¹¹, като това по-често са млади пациентки, които са с по-малко придружаващи болести и са провели повече ХТ в адювантен аспект, по-често с висцерални или мозъчни метастази. При наличие на експресия за хормонални рецептори и след адаптиране за различните прогностични фактори последиците от провеждане на ХТ вместо ЕТ са влошаване на преживяемостта без прогресия (ПБП) и ОП (Фиг. 1 А и Б).¹¹ Средната ПБП и ОП при пациенти, начално лекувани с ХТ, са съответно 5.3 и 16.1 месеца спрямо 13.3 и 36.9 месеца за тези, лекувани с ЕТ, като резултатите са статистически значими и за двата показателя ($p < 0.0001$).

КАКВО ОЧАКВАМЕ ОТ ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ...



Фигура 1. А) Преживяемост без прогресия (ПБП) и Б) обща преживяемост (ОП) след диагностициране на хормон-рецептор позитивен метастатичен КГ и започване на палиативно системно лечение (по Lobbezoo et al.)¹¹

Допълнително след прогресия от първа линия ЕТ, вместо към втора линия ЕТ голяма част от пациентките (> 60%) преминават към системна ХТ.¹⁰ Предпочитания към ЕТ има при липса на висцерализация и наличие единствено на костни метастази.^{8, 10, 11} Това разминаване между световните препоръки и реалната клинична практика отразява нуждата от подобряване на ЕТ. Много други фактори, включително в България, оказват влияние върху този избор: в някои страни прилагането на венозна ХТ, което се осъществява в болнични условия, се заплаща значително по-добре от изписването на орална ЕТ, което е слабо или дори незаплатено (както в България). Това допълнително насочва клиничната рутинна към предпочитане на ХТ пред ЕТ. Множество други фактори като предпочитания на пациентите, лабораторни промени и затруднен достъп до скъпоструващи иновативни лечения също влияят върху това решение. В някои публикации и метаанализи се съобщава, че няма разлика в ПБП и ОП при прилагане на ЕТ или ХТ след регистриране на прогресия на болестта, но трябва да се отбележи, че експресията на хормонални рецептори не е константна и при липса на тяхното потвърждаване поне при първа прогресия на бо-

лестта е възможно провеждане на ЕТ при ХР-негативна болест, което да доведе до „подценяване” на ползата от ЕТ.⁸

Предвид данните за сходна ефективност от ЕТ и ХТ с покачване на токсичността при цитостатично лечение⁸ при наличие на ендокринна чувствителност ЕТ би трябвало да бъде предпочитаната като първа или последваща линия лечение на хормон-рецептор позитивен (луминален) HER2-негативен МКГ, независимо от метастатичната локализация при липса на висцерална криза или животозастрашаваща метастатична болест с нужда от постигане на бърз терапевтичен ефект.⁴⁻⁷ Ограничени висцерални метастази не са контраиндикации за ЕТ. Тези препоръки са отразени в клиничните ръководства и се потвърждават от проучванията от реалния живот.

Не могат да се дадат конкретни препоръки за брой линии ЕТ преди да се премине към химиотерапия, но при постигане на отговор към ЕТ (монотерапия или в комбинация) след прогресия на болестта се счита за уместно продължаване с последващи линии ЕТ с друг/и агент/и с цел отлагане на ХТ и продължаваща полза от ЕТ, което е с ниска токсичност и добра поносимост. При развитие на резистентност към ЕТ или

изчерпване на терапевтичните възможности се преминава към цитостатично лечение. Фактори, които трябва да бъдат взети под внимание за подобно решение, са: отговор и продължителност на предишно лечение, предпочитание на пациента, поносимост към предходна химиотерапия и възможен достъп до специфичните медикаменти на местно ниво. Поддържаща ЕТ след постигане на ефект от ХТ не е изследвана в контролирани клинични проучвания, но се препоръчва поради ниска токсичност и възможност за поддържане на постигнатия ефект.⁵

Ендокринна терапия при HER2-негативна метастатична болест

Видът на ЕТ зависи от овариалната функция на пациентката. При пре- или перименопаузални жени с прогресия на луминален КГ първа стъпка е постигане на овариална супресия (LHRH-агонист или хирургична аблация) и последващо лечение според алгоритъм за постменопаузални пациенти, което води до удължаване на ПБП и ОП.¹²⁻¹⁴

Овариална супресия при жени с МКГ в пре- и перименопауза. Сравнение между хирургична (овариектомия) и химична аблация (чрез *goserelin*) при млади жени показва сходни нива на обективен отговор и ПБП.¹⁵ Лъчелечебната овариална супресия е възможна опция, но с намаляващо клинично значение.¹⁶ Монотерапия с *goserelin* във фаза II проучвания води до отговор 14 – 70%¹⁷, като степента на хормонална експресия има предиктивно значение; комбиниран анализ на 29 фаза II проучвания с този подход на лечение (1982 – 1988)¹⁸ при пре- и перименопаузални жени с КГ в стадий III и IV съобщава за средна ОП около 33.1 месеца.¹⁹ В съвременната онкологична практика монотерапия

с *goserelin* не се препоръчва като самостоятелно приложение, но може да бъде терапевтична алтернатива при непоносимост към ЕТ. При отказ на пациентката за овариална супресия единствена ендокринна терапевтична възможност е лечение с *tamoxifen*. Добавяне на овариална супресия (медикаментозна, хирургична или лъчелечебна аблация на яйчници) към *tamoxifen* подобрява ПБП и ОП^{20, 21} и се препоръчва от всички международни ръководства като първа терапевтична опция^{4-7, 22} с ниво на препоръчителност 1А, ако не е провеждана адювантна терапия с *tamoxifen* или е прекъсната за повече от 12 месеца.¹⁴

В клиничната практика овариална супресия се постига чрез депо формулировката на *goserelin* (3.6 mg)²³ и се достигат менопаузални серумни нива на FSH, LH и естрадиол 2 – 3 седмици след започване на подкожно приложение на препарата.²⁴ Съществува и дългодействаща депо-форма на *goserelin*, която се прилага на 3 месеца (10.8 mg) и е със сходна ефективност.²⁵ Предвид факта, че ароматазни инхибитори (АИ-и) се прилагат само при наличие на абсолютна овариална супресия, се предпочита месечно приложение на *goserelin* 3.6 mg²⁶, тъй като понякога дори чрез него не се постига адекватно потискане на овариалната функция.²⁷ По тази причина при комбинирано лечение с АИ и *goserelin* се започва първо с овариална супресия с *goserelin* и след 6 – 8 седмици при потвърдени менопаузални нива на FSH, LH и естрадиол се започва орален прием на АИ, като се провежда рутинно проследяване на нива на FSH, LH и естрадиол в хода на лечение (на всеки 2 – 3 месеца). Провеждане на ЕТ с *fulvestrant* или в комбинация с CDK4/6-или mTOR-инхибитор също изисква менопаузални нива на естрогенните хормони.²⁸⁻³² Последващото поведение и прогноза при жени в пери- и пременопауза не се различават от тези при менопауза.

КАКВО ОЧАКВАМЕ ОТ ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ...

При диагностициране на HER2-негативен КГ трябва да се имат предвид индикациите за генетично изследване с цел откриване на носителство на герминативни мутации в *BRCA1/2* поради възможността за прицелно лечение с PARP-инхибитори, което не е цел на разглеждане в настоящата публикация.

Ендокринна терапия – монотерапия или в комбинация

Първа и последваща линия ЕТ при HER2-негативна метастатична болест. Ендокринното лечение в метастатичен стадий се провежда със следните ендокринни препарати: антиестрогени (*tamoxifen*, *toremifene*), АИ-и (*anastrozole*, *letrozole*, *exemestane*), селективни антагонисти на естрогенния рецептор (*fulvestrant*). Други възможни ЕТ включват прогестини (*megestrol acetate* и *medroxyprogesterone acetate*) и все още изпитваните в клинични проучвания антиандрогени. По правило ЕТ може да се провежда като монотерапия или в комбинация с CDK4/6- (*palbociclib*, *ribociclib* или *abemaciclib*) или mTOR-инхибитор (*everolimus*).

Засега се приема, че АИ са по-ефективни от *tamoxifen* (макар и в малка степен) и при постменопаузални пациенти, ако не са използвани в аглювантен аспект или е регистрирана прогресия на болестта след повече от 12 месеца, са предпочитана възможност, тъй като се постигат по-добри честота на отговор, ПБП и ОП.³³⁻³⁵ *Tamoxifen* също остава възможен избор за първа линия при липса на резистентност. Нестероидните АИ-и могат да се прилагат след прогресия на стероиден и обратно. Във фаза III проучване като първа линия *fulvestrant* в доза от 500 mg на всеки 4 седмици е с по-добра ефективност спрямо

anastrozole – ПБП е 16 срещу 13.8 месеца (HR 0.797, 95% CI 0.63 – 0.99, $p = 0.0486$).³⁶ При пациенти без висцерална болест ПБП е значително по-добра – 22.3 месеца, докато при тези с висцерализация ПБП е сходна и в двете рамена – 13.8 месеца за *fulvestrant* и 15.9 месеца за *anastrozole* (HR 0.993; 95% CI 0.74 – 1.33).²⁸ Пациенти, предварително лекувани с *tamoxifen*, се повлияват по-добре и затова лечение с *fulvestrant* се счита като най-добра опция за пациенти, предварително лекувани с *tamoxifen* и без висцерализация на метастатичната болест.

Макар и рядко, ЕТ може да се прилага като комбинация от два ендокринни препарата. Комбинирано приложение на *fulvestrant* с нестероиден АИ като първа линия ЕТ е с регистрирана полза при подгрупа пациентки, които не са провеждали предходна аглювантна ЕТ с *tamoxifen*.³⁷ Активността на *fulvestrant* зависи от серумните нива на естрадиол, поради което неговото приложение изисква менопаузални нива на естрадиол и при пре- и перименопаузални пациентки се прилага с овариална супресия.²⁸

Постигнатите резултати от ЕТ вече са подобрени чрез добавяне на втори агент към ЕТ. Множество клинични проучвания в последните десетина години показаха, че добавяне на втори агент към ЕТ, който блокира други сигнални пътища, увеличава ползата и действа синергично с провежданото ендокринно лечение. Все по-често в клиничната практика към първа линия ЕТ (най-често АИ) се добавя CDK4/6- (*palbociclib*, *ribociclib* или *abemaciclib*) или mTOR-инхибитор (*everolimus*). *Fulvestrant* може се прилага като монотерапия като първа или като втора и последваща линия ЕТ в комбинация със CDK4/6-инхибитори или *everolimus*.^{6, 22, 26}

CDK4/6-инхибиторите са нов клас агенти, чиито регистрационни проучвания като добавка към първа и последваща линии ЕТ показват сходни резултати, което пред-

полага класов ефект на тази група медикаменти.^{29, 31, 32, 38-41} Те често са и предпочитания „партньор“ пред mTOR-инхибиторите към първа линия ЕТ поради по-благоприятния си профил на токсичност и поносимост. Специфичната токсичност на mTOR-инхибиторите (като stomatит, неинфекциозен пневмонит, хипергликемия и хиперлипидемия) налагат стриктно проследяване и насочено търсене на потенциална токсичност предвид регистрираните случаи на токсична смърт в проучването BOLERO-2.⁴² Липсват към момента клинични проучвания, които

да сравняват директно ЕТ в комбинация със CDK4/6- или mTOR-инхибитор.

В сравнение с моно-ЕТ добавянето на CDK4/6-инхибитор към *tamoxifen* или АИ подобрява ПБП независимо от вида на ендокринния агент^{29, 30} или менопаузалния статус на пациентките⁵. Комбинациите на АИ с *palbociclib*, *ribociclib* или *abemaciclib* са одобрени като първа линия при луминален HER2-негативен метастатичен карцином на гърда поради значително удължаване на средната ПБП (средно около и над 10 месеца).³ (Табл. 2)

Таблица 2. Преживяемост без болест при първа линия ЕТ ± CDK4/6-инхибитор

Име на проучване	ЕТ	CDK4/6-инхибитор	ПБП за ЕТ (месеци)	ПБП за ЕТ + CDK4/6 (месеци)
PALOMA-2 ³²	<i>letrozole</i>	<i>palbociclib</i>	14.5	24.8
MONALEESA-2 ⁴³	<i>letrozole</i>	<i>ribociclib</i>	16.0	25.3
MONALEESA-7 ⁴⁴	<i>Goserelin + tamoxifen or anastrozole or letrozole</i>	<i>ribociclib</i>	13.0	23.8
MONARCH3 ⁴⁵	<i>anastrozole or letrozole</i>	<i>abemaciclib</i>	14.7	28.1
MONALEESA-3 ⁴¹	<i>fulvestrant</i>	<i>ribociclib</i>	12.8	20.5
BOLERO-4 ⁴⁶	<i>exemestane</i>	<i>everolimus</i>	-	22

Добавяне на *palbociclib* към нестероиден АИ води до удължаване на средната ПБП от 14.5 на 24.8 месеца (HR 0.58; 95% CI 0.46 – 0.72; $p < 0.001$).³² Добавяне на *ribociclib* към АИ води до удължаване на ПБП, като средната ПБП е 25.3, а за монотерапия с АИ е 16 месеца (HR 0.56; 95% CI 0.457 – 0.704; $p = 9.63 \times 10^{-8}$).⁴³ При пре- или перименопаузални жени резултатите са подобни – ПБП е 23.8 месеца за рамото ЕТ + *ribociclib* спрямо 13.0 месеца за моно-ЕТ (HR 0.55; 95% CI 0.44 – 0.69; $p < 0.0001$).⁴⁴ Добавяне на *abemaciclib* към нестероиден АИ води до удължаване на средната ПБП от 14.7 на 28.1 месеца (HR 0.54; 95% CI 0.41 – 0.69; $p = 0.000002$).⁴⁵ До-

бавяне на *ribociclib* към *fulvestrant* също удължава ПБП до 20.5 месеца спрямо монотерапия с АИ – 12.8 месеца (HR of 0.593; 95% CI: 0.48 – 0.732; $p = 4.1 \times 10^{-7}$) като първа линия лечение.⁴¹

И трите регистрирани до момента CDK4/6-инхибитора имат сходен профил на токсичност с основен страничен ефект неутропения (до 70%) с ниски нива на фебрилна неутропения (1.4 – 2.1%) спрямо моно-ЕТ.^{29, 32, 38, 39, 43} Удължаване на QT-интервала е характерно странично явление за *ribociclib* (6.9% срещу 1.2% за моно-ЕТ).²⁹ Диария е по-често срещана при *abemaciclib* (9.5% срещу 1.2% за моно-ЕТ).³⁹ Хематологична токсич-

КАКВО ОЧАКВАМЕ ОТ ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ...

ност като левкопения (24.8% срещу 0% за моно-ЕТ) и анемия (5.4% срещу 1.85% за моно-ЕТ) са по-често срещани при *palbociclib*.³² Индуцираната от CDK4/6-инхибитори неутропения се различава от тази от ХТ; тя е бързо обратима, обикновено е по-лека и по-бързо се компенсира – в рамките на няколко (до 7) дни. Хематологичната токсичност обикновено не се усложнява и лесно може да бъде овладяна чрез стандартните мерки при неутропения или при необходимост – чрез редукция на дозата.⁴⁷ Нивата на неутропения са пропорционални на експозицията и са ранно събитие в хода на лечение със CDK4/6-инхибитори, което предполага модифициране на дозата рано в хода на лечението. Липсва кумулативна токсичност, което е предпоставка за лесно проследяване и контрол на лечението след началното адаптиране на дозата при развитие на токсичност.⁴⁷ Поради ниските нива на неутропения *abemaciclib* се дозира без прекъсване за разлика от *palbociclib* и *ribociclib*, които изискват терапевтична пауза за възстановяване на хематопоезата от предизвиканото костно-мозъчно потискане.^{47, 48} По тези причини изборът между CDK 4/6-инхибиторите зависи основно от достъпа и специфичната им токсичност като лечението при пре- и пери-менопаузални пациентки се провежда по същия начин и е със сходни резултати при добавяне на овариална супресия.⁵ Описаните резултати не могат да бъдат сравнявани директно помежду си, но ясно показват мястото на CDK4/6-инхибиторите в първа линия лечение МКГ. Средната продължителност на отговора е значителна и за трите CDK4/6-инхибитора – около 2 години. Във всички проучвания са проведени подгрупови анализи, включващи пациенти с метастатична болест на различни нива (метастатична костна болест, висцерализация ± костни метастази и др.) или време от края или вида на адювантно лечение, и се

установява полза от добавяне на CDK4/6-инхибитор към първа линия ЕТ за всички подгрупи, особено за високорисковите подгрупи, включващи пациенти с чернодробни или белодробни метастази.^{29, 32, 38, 39, 41, 44, 45, 49} Тези данни отново подчертават мястото на ЕТ като първа линия лечение, отлагаща във времето и изместваща ХТ като основна терапевтична модалност.

Освен CDK4/6-инхибитори, като първа линия лечение е възможна и комбинация между *everolimus* + *exemestane*, която е с доказана ефективност в BOLERO-4, където средната ПБП е 22.0 месеца, а при прогресия – като втора линия при смяна на ЕТ с *exemestane* и запазване на mTOR-инхибицията средната ПБП е 3.7 месеца. Този подход показва бъдещи насоки за развитие на лечението: продължаване на mTOR-инхибицията след прогресия със смяна на ЕТ.⁴⁶

Втора и последваща линия ЕТ при HER2-негативна метастатична болест. Терапевтичните възможности след прогресия на първа линия лечение са множество. Възможни избори като втора и последваща линии лечение са: (1) *tamoxifen* ± *everolimus*; (2) АИ-и ± CDK4/6-инхибитори; (3) *fulvestrant* ± CDK4/6-инхибитори; (4) *fulvestrant* + *everolimus*^{6, 22, 26}; (5) АИ-и ± *everolimus*; (6) *megestrol acetate*.

Добавянето на CDK4/6-инхибитори към *fulvestrant*, както и на mTOR-инхибитор (*everolimus*) към *exemestane* или *tamoxifen*, подобрява ПБП и прогнозата на болестта. *Palbociclib*³¹, *ribociclib*⁴¹, *abemaciclib*^{30, 52} се прилагат и като втора и последваща линия лечение в комбинация с *fulvestrant*⁴⁰, като при пре- и перименопаузални жени лечението се провежда на фона на овариална супресия. Добавянето на *palbociclib* към *fulvestrant* подобрява средната ПБП от 5.6 на 9.5 месеца (HR 0.5; 95% CI: 0.29 – 0.87; *p* = 0.89).³¹ Данните за комбинацията *ribociclib* и *fulvestrant* са от проучването MONALEESA-3, където

Таблица 3. Преживяемост без болест при втора линия ЕТ ± ТТ

Име на проучване	ЕТ	ТТ	ПБП за ЕТ (месеци)	ПБП за ЕТ + CDK4/6 (месеци)
PALOMA-3 ³¹	<i>fulvestrant</i>	<i>palbociclib</i>	5.6	9.5
MONARCH-2 ⁴⁰	<i>fulvestrant</i>	<i>abemaciclib</i>	9.3	16.4
MONALEESA-3 ⁴¹	<i>fulvestrant</i>	<i>ribociclib</i>	12.8	20.5
BOLERO-2 ⁴²	<i>exemestane</i>	<i>everolimus</i>	3.2	7.8
TAMRAD ⁵⁰	<i>tamoxifen</i>	<i>everolimus</i>	4.5	8.6
PrE0102 ⁵¹	<i>fulvestrant</i>	<i>everolimus</i>	5.1	10.4
MONARCH-1 ⁵²	-	<i>abemaciclib</i>	-	6.0

лечението е прилагано като първа и последваща линия ЕТ.⁴¹ Като втора и последваща линия добавяне на *abemaciclib* към *fulvestrant* подобрява средна ПБП от 9.3 на 16.4 месеца (HR 0.553; 95% CI 0.449 – 0.681; $p < 0.0001$)⁴⁰, като резултатите са сходни и за перу- и пременопаузални пациентки в комбинация с овариална супресия³⁰. Като втора и последваща линия е възможна и монотерапия *abemaciclib*, което е одобрена индикация от FDA с честота на обективен отговор 19.7% и средна продължителност на отговор 8.6 месеца, и лечението с *abemaciclib* подобрява средна ПБП на 6.0 месеца и ОП – на 17.7 месеца.⁵² Отново не е уместно директно сравнение между различните проучвания поради различните популации на включени пациенти, както и разлика в линиите на лечение.

Сигналният път *PI3K/Akt/mTOR* участва в развитието на ендокринна резистентност и неговото таргетиране е логично за подобряване чувствителността към ЕТ и прогнозата при метастатичен луминален HER2-негативен КГ.⁵³ Селективният mTOR-инхибитор *everolimus* като втора линия с *exemestane* или *tamoxifen* след прогресия на нестероиден АИ и с *fulvestrant* при резистентност към АИ удължава ПБП и ОП. Добавяне на *everolimus* към *exemestane* в BOLERO-2 подобрява ПБП от 3.2 на 7.8 месеца (HR 0.45; $p < 0.0001$), а ОП – до 31.0 сре-

щу 26.6 месеца при монотерапия с *exemestane* (HR 0.89; 95% CI 0.73 – 1.10; $p = 0.14$).⁴² При предходна експозиция на АИ добавяне на *everolimus* към *tamoxifen* е възможна терапевтична опция, тъй като в проучването TAMRAD комбинацията подобрява ПБП от 4.5 на 8.6 месеца (HR 0.45; $p < 0.0026$).⁵⁰ Като втора линия добавяне на *everolimus* към *fulvestrant* при резистентност към АИ (PrE0102) удължава средната ПБП от 5.1 на 10.4 месеца (HR 0.61, 95% CI 0.40 – 0.92; $p = 0.02$).⁵¹ Специфичната и потенциално летална токсичност на mTOR-инхибиторите налага стриктно проследяване и насочено търсене предвид регистрираните случаи на токсична смърт.⁴²

Към момента липсват проучвания, които сравняват директно различните комбинации – например *everolimus/exemestane* спрямо CDK4/6-инхибитор/*fulvestrant* или *fulvestrant* спрямо АИ/CDK4/6-инхибитор като втора линия лечение. Данните за подобрена ПБП от всяка линия лечение насочват клиничното мислене към ЕТ (а не към ХТ) и ранно добавяне на ТТ поради по-значимата полза. При все това полза от ТТ има и при добавянето ѝ към последващи линии лечение, ако препарат от дадения клас агенти не е прилаган преди това. Изборът на ЕТ се определя от прилаганите по-рано ендокринни агенти, постигнатия ефект и неговата

КАКВО ОЧАКВАМЕ ОТ ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ...

продължителност, туморния товар и много други, като са възможни множество комбинации. Продължаване на прицелна терапия със CDK4/6- или mTOR-инхибитори след регистрирана прогресия към момента не е стандарт и не се препоръчва; не се препоръчва и замяна на един CDK4/6-инхибитор с друг при развитие на прогресия на болестта.^{4,7}

Други ендокринни възможности

При молекулярно-генетично профилиране на пациентки с луминален HER2-негативен МКГ най-често срещаната соматична мутация е в *PIK3CA*.⁵⁴ Инхибиране на сигналния път *PI3K/Akt/mTOR* включва таргетиране и на PI3K и Akt чрез PI3K-инхибитори. В момента се провеждат изпитвания с *buparlisib* (NCT01610284 и NCT01633060). Вече има публикувани данни за *pictilisib* при постменопаузални пациентки. Фаза II проучването FERG1⁵⁵ изпитва добавяне на *pictilisib* към *fulvestrant* спрямо монотерапия с *fulvestrant* след прогресия на АИ. Пре- и перименопаузални жени също са включени с допълнителна овариална супресия. Проведена е и оценка на ефекта от лечение с PI3K-инхибитори и при липса на мутация в *PI3K*. Добавянето на *pictilisib* към *fulvestrant* увеличава ПБП от 5.1 на 6.6 месеца (HR 0.74, $p = 0.096$), като наличието на мутация в *PI3K* няма предиктивна стойност.⁵⁵ Значителната токсичност на PI3K-инхибиторите (като хипергликемия, обриви, гастроинтестинална токсичност или нарушения в настроението) все още ограничава употребата на тези агенти.

Megestrol acetate и *medroxyprogesterone acetate* осъществяват противотуморен ефект чрез потискане на ароматазната активност или увеличаване на обмяната на естрогените. Регистрираните нива на обективен отговор са около 25%, като тези

агенти имат приемлив профил на безопасност.^{56,57} Във фаза II проучване с приложение на *megestrol acetate* при постменопаузални жени с хормон-рецептор позитивен МКГ след прогресия на трета генерация АИ⁵⁸ се постига средна ПБП 3.9 месеца (95% CI, 3.0 – 4.8), което прави тези агенти възможна алтернатива при изчерпване на другите терапевтични възможности за ЕТ.²⁶

Заклучение и бъдещи насоки

Ендокринната терапия е „гръбнакът“ на лечението на хормон-рецептор позитивния HER2-негативен МКГ. Според световните ръководства провеждане на ХТ трябва да се обсъжда само при бързопрогресираща симптоматична или животозастрашаваща метастатична болест.^{4,7} Въпреки това, при немалка част (1 на всеки 4) от пациентките се провежда цитотоксично лечение, независимо от тези препоръки.⁹⁻¹¹ Този факт може да е следствие от множество особености, свързани с пациентката или нейния тумор, както и поради затруднения в достъпа до ЕТ и ТТ или в разминаване на финансирането на различните дейности. Обаче придържането към медицината, основана на доказателства, би осигурило оптимално лечение на тези жени с хормон-рецептор позитивен HER2-негативен МКГ.

При пре- или перименопаузални жени с МКГ първа стъпка в лечението е постигане на овариална супресия, за която се знае (макар и от неактуални „стари“ проучвания), че намалява смъртността и риска от прогресия на болестта.^{20, 21} Провеждане на ЕТ (като монотерапия или в комбинация със CDK4/6- или mTOR-инхибитори) и продължаване с последващи линии ЕТ с друг/и агент/и след прогресия на болестта се счита за уместно с цел отлагане на ХТ и продължаваща полза от ЕТ, което често е с дълга продължителност, приемлива токсичност и добра поносимост. Полза от доба-

вяне на CDK4/6-инхибитор има, независимо от вида на провежданата ЕТ. При развитие на резистентност към ЕТ или изчерпване на терапевтичните възможности цитостатичното лечение остава терапевтична възможност. Преминаване към ЕТ като поддържащо лечение след постигане на ефект от ХТ се препоръчва поради ниска токсичност и възможност за поддържане на постигнатия ефект в метастатичен стадий.⁵

Множество нови молекули са в ход на развитие или изпитване с цел преодоляване на развитието на ендокринна резистентност. Предиктивни биомаркери, които да улеснят избора на подходящи пациенти за тези лечения, също са в процес на развитие. Антиандрогени, PI3K-инхибитори и групи селективни регулатори на естрогенния рецептор (подобно на *fulvestrant*) се изпитват при пациенти с МКГ и отново подчертават ролята на ЕТ като ключова в процеса на лечение на хормон-рецептор позитивен HER2-негативен МКГ.

ЛИТЕРАТУРА

- Hull DF, Clark GM, Osborne CK, et al. Multiple estrogen receptor assays in human breast cancer. *Cancer Res* 1983; 43 (1): 413-416
- Brufsky AM. Long-term management of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Concepts for sequential and combination endocrine-based therapies. *Cancer Treat Rev* 2017; 59: 22-32
- Sammons S, Topping D, Blackwell K. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr Cancer Drug Targets* 2017; 17(7): 637-649
- NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast cancer. Version 1.2018. 2018
- Cardoso FS, Costa A, Papadopoulos E, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 1-24
- Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34(25): 3069-3103
- Thill M, Liedtke C. AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with advanced and metastatic breast cancer: Update 2016. *Breast Care* 2016; 11(3): 216-222
- Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 2: CD002747
- Swallow E, Zhang J, Thomason D, et al. Real-world patterns of endocrine therapy for metastatic hormone-receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) breast cancer patients in the United States: 2002-2012. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1537-1545
- André F, Neven P, Marinsek N, et al. Disease management patterns for postmenopausal women in Europe with hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1007-1016
- Lobbezoo DJA, Van Kampen RJW, Voogd AC, et al. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: A study of the Southeast Netherlands breast cancer consortium. *Ann Oncol* 2016; 27(2): 256-262
- Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994; 5(4): 337-342
- Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31(2): 137-142
- Klijn JGM, Mauriac L, Van Zijl J, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: A randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(11): 903-911
- Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: An intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 994-999

КАКВО ОЧАКВАМЕ ОТ ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ...

16. Al Asiri M, Tunio MA, Abdulmoniem R. Is radiation-induced ovarian ablation in breast cancer an obsolete procedure? Results of a meta-analysis. *Breast Cancer Targets Ther* 2016; 8: 109-116
17. Robertson JF, Blamey RW. The use of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists in early and advanced breast cancer in pre- and perimenopausal women. *Eur J Cancer* 2003; 39(7): 861-869
18. Blamey RW, Jonat W, Kaufmann M, et al. Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28(4-5): 810-814
19. Blamey RW, Jonat W, Kaufmann M, et al. Survival data relating to the use of goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A(10): 1498
20. Michaud LB, Jones KL, Buzdar AU. Combination endocrine therapy in the management of breast cancer. *Oncologist* 2001; 6(1083-7159 SB-IM): 538-546
21. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343-353
22. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast* 2017; 3: 203-217
23. Williams MR, Walker KJ, Turkes A, et al. The use of an LH-RH agonist (ICI 118630, zoladex) in advanced premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1986; 53(5): 629-636
24. Kaufmann M, Jonat W, Kleeberg U, et al. Goserelin, a depot gonadotrophin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. German Zoladex Trial Group. *J Clin Oncol* 1989; 7(8): 1113-1119
25. Masuda N, Iwata H, Rai Y, et al. Monthly versus 3-monthly goserelin acetate treatment in premenopausal patients with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(2): 443-451
26. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017; 28 (1): 16-33
27. Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the suppression of ovarian function trial (SOFT): The SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol* 2016; 34(14): 1584-1593
28. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388 (10063): 2997-3005
29. Tripathy D, Colleoni M, Franke F, et al. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. In San Antonio Breast Cancer Symposium 2017. Abstr. GS2-05
30. Neven P, Rugo HS, Tolaney SM, et al. Abstract 1002: Abemaciclib for pre/perimenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: Abstract 1002
31. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *Lancet Oncol* 2016; 17(4): 425-439
32. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925-1936
33. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18(22): 3748-3757
34. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(30): 4883-4890
35. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane database Syst Rev* 2009; (4): CD003370

36. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: Overall survival analysis from the phase II first study. *J Clin Oncol* 2015; 33(32): 3781-3787
37. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; (367): 435-444
38. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (18): 1738-1748
39. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(32): 3638-3646
40. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(25): 2875-2884
41. Slamon D, Neven P, Chia SL, et al. Abstract 1000: Ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL) in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Results from MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36: Abstract 1000
42. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(6): 520-529
43. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 1541-1547
44. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(7): 904-915
45. Goetz MP, Martin M, Di Leo A, et al. Abstract CT040. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for patients with HR+, HER2-advanced breast cancer - Results from the preplanned final PFS analysis. Presented at: American Association for Cancer Research Annual Meeting; April 14-18, 2018; Chicag. AACR. *Cancer Res* 2018; 78(13): Abstr. CT040
46. Royce M, Bachelot T, Villanueva C, et al. Everolimus Plus Endocrine Therapy for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2018; e180060
47. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist* 2017; 22(9): 1039-1048
48. Malumbres M, Sotillo R, Santamaria D, et al. Mammalian cells cycle without the D-type cyclin-dependent kinases Cdk4 and Cdk6. *Cell* 2004; 118(4): 493-504
49. Sawka CA, Pritchard KI, Shelley W, et al. A randomized crossover trial of tamoxifen versus ovarian ablation for metastatic breast cancer in premenopausal women: A report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial MA.1. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44(3): 211-215
50. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: A GINECO study. *J Clin Oncol* 2012; 30(22): 2718-2724
51. Kornblum N, Manola J, Klein P, et al. Abstract S1-02: PrECOG 0102: A randomized, double-blind, phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor (HR)-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) resistant to aromatase inhibitor (Proc 2016 San Antonio Breast Cancer Symp 2016; San Antonio, TX Philadelphia. *Cancer Res* 2017; 77(4): Abstract nrS1-02
52. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23(17): 5218-5124
53. Dhillon S. Everolimus in combination with exemestane: A review of its use in the treatment of patients with postmenopausal hormone receptor-positive, her2-negative advanced breast cancer. *Drugs* 2013; 73(5): 475-485

КАКВО ОЧАКВАМЕ ОТ ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ...

54. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490(7418): 61-70
55. Krop IE, Mayer IA, Ganju V, et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 811-821
56. Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of overview analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 1996; 14 (7): 2000-2011
57. Willemse PH, van der Ploeg E, Sleijfer DT, et al. A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26(3): 337-343
58. Bines J, Dienstmann R, Obadia RM, et al. Activity of megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer after nonsteroidal aromatase inhibitor failure: a phase II trial. *Ann Oncol* 2014; 25(4): 831-836

НОВОСТИ И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА ПРИ МЪЖЕ

д-р Ася Консулова, гм¹
д-р Мариела Василева, гм²

¹Българско онкологично научно сдружество
²Медицински университет – София

НОВОСТИ И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА ПРИ МЪЖЕ

д-р Ася Консулова, дм¹

д-р Мариела Василева, дм²

¹Българско онкологично научно дружество

²Медицински университет – София

ОБЗОР

Малигнените солидни тумори са по-чести при мъжкия пол с малки изключения – такъв пример е карциномът на гърда (КГМ) при мъже, който съставлява под 1% от всички карциноми при мъжкия пол и е < 1% от всички новодиагностицирани случаи с КГ при двата пола. Като рядка болест, съществуват много неясноти относно етиология, биология, рискови фактори, както и диагностично и терапевтично поведение. Почти няма проспективни данни за тази болест и поведението често се ръководи от екстраполации от данни от медицината, основана на доказателствата, при менопаузални жени с КГ.

Цел на тази статия е да обобщи наличната информация върху епидемиологията, биологията, генетиката, рисковите и прогностичните фактори, клиничното представяне и хода на болестта при КГМ, както и анализ на наличните данни за България. Акцентирано е върху необходимостта от проспективни многоцентрови и международни колаборативни проучвания, които да изведат информация от по-голям брой клинични случаи с тази нозологична единица. Направен е и опит за създаване на терапевтичен алгоритъм, основавайки се на доказателствената медицина.

Увод

Карциномът на гърда у мъже (КГМ) е рядка болест, която често се разглежда като сходна на карцином на гърда (КГ) при жени в менопауза. Преди инициерирането на Международната програма за КГМ (International Male Breast Cancer program)¹ публикациите в научната литература се базират основно на данни от ретроспективни проучвания, отделни клинични случаи или

изпитвания случай-контрола с малък брой пациенти.² Данните за КГМ в България и към момента произлизат от Националния раков регистър и са анализирани само в една публикация, обхващаща ретроспективно периода 2001 – 2010 г. като сравнение с КГ при жени.³

Значението на генетичните промени и особените хистологични характеристики на КГМ не е напълно изяснено. Няма и програми за популационен скрининг. Диагностичното

поведение и лечебните стратегии са базират основно на екстраполации от данни от клинични проучвания при жени с КГ и липсват ясни терапевтични алгоритми за поведение както при ранен, така и при метастатичен КГМ.

Епидемиология

Повечето карциноми са по-чести при мъжкия пол^{4,6} с редки изключения като КГМ, който изпълнява критериите за рядка болест – < 1% от всички случаи на КГ и при двата пола. Съотношението жени – мъже с КГ е

122: 1.⁷ Регистрира се увеличаване на честотата на КГМ с 1.1% годишно според епидемиологичните проучвания^{6, 8}, като този риск нараства прогресивно стабилно с напредване на възрастта с пик около седмата декада от живота на мъжете^{9, 10}. Средната възраст на поставяне на диагнозата при мъже е по-голяма от тази при жени.^{2, 11, 12} Най-общо, около 30% от КГМ се откриват при мъже на възраст над 70 години.^{1, 13} Разпределението по възраст за разлика от КГ при жени е унимодално.¹¹ Епидемиологичните данни относно КГМ са обобщени в Табл. 1.

Таблица 1. Епидемиологични факти за КГМ

% КГМ от всички случаи при двата пола ^{2, 14}	1%
% от солидните тумори при мъже ^{6, 14}	< 1%
Съотношение жени – мъже ⁷	122: 1
Средна възраст на поставяне на диагнозата мъже/жени ¹⁰	67/62 години
КГ при мъже над 70 години ^{1, 13, 15}	≈ 30%
Честота на КГМ през 1975 г. (на 100.000) ^{2, 8, 15}	0.85
Честота на КГМ през 2011 г. (на 100.000) ^{2, 8, 15}	1.43
Увеличение на честотата на КГМ ^{6, 8} годишно	1.1%
Увеличение на честотата на КГМ ^{6, 8} общо за периода 1975 – 2011 г. ¹⁶	26%

Честотата на КГМ варира според географското положение. Честотата в САЩ, Европа и България е сходна (около 1.0 – 1.2/100000). Най-ниска честота на 100000 мъжко население на КГМ се описва в Тайланд (0.16), следвана от Япония (0.17), Сингапур (0.19) и Колумбия (0.24)⁷, което може да се дължи на протективния ефект на диетичния режим или начина на живот.¹⁷ Значителната географска вариабилност, както и много високите нива на КГМ в Уганда (5) и Замбия (15) вероятно са следствие от ендемични инфекциозни болести като примерно билариоза, хронични вирусни инфекции като

хепатит В или С, водещи до хронична чернодробна увреда и цироза с последващо относително нарастване нивата на естрогените и покачване на честотата на КГМ.¹⁸ Високата заболяемост от КГМ в Израел се дължи на факта, че населението на тази държава се състои предимно от хора от еврейската раса в висока честота на евреите Ешкенази (Ashkenazi), която е единствената етническа група с по-висока честота на носителство на рискови гени като *BRCA1/2* и повишен риск от КГ и за двата пола.^{7, 19-21} Данните относно честотата на КГМ по света са обобщени в Табл. 2

НОВОСТИ И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА ПРИ МЪЖЕ

Таблица 2. Заболеваемост от КГМ

Честота на КГМ през 1975 г. (на 100.000) ^{2, 8, 15}	0.85
Честота на КГМ през 2011 г. (на 100.000) ^{2, 8, 15}	1.43
Увеличение на честотата на КГМ ^{6, 8} годишно	1.1%
Увеличение на честотата на КГМ ^{6, 8} общо за периода 1975 – 2011 г. ¹⁶	26%
Честота на КГМ на 100000 в България ³	1.2
Честота на КГМ на 100000 в Тайланд ⁷	0.16
Честота на КГМ на 100000 в Израел ^{7, 19-21}	1.24 – 2.3
Честота на КГМ на 100000 в Уганда ^{22, 23}	5
Честота на КГМ на 100000 в Замбия ^{22, 23}	15
Честота на КГМ на 100000 в Европа ⁴ и в САЩ ¹²	1.0

Няма скринингови програми на популационно ниво сред мъжете²⁴ и едновременно със слабата информираност относно съществуването и особеностите на тази болест при мъже поставянето на диагноза допълнително се забавя и се осъществява в по-напреднали стадии на болестта; по-честото метастатично засягане на аксиларни лимфни възли (АЛВ)² и диагностицирането в по-напреднала възраст спрямо жените⁹ е причина за влошаване на преживяемостта при КГМ.^{2, 25} Въпреки това преживяемостта се подобрява в последните години, но със значително по-бавни темпове спрямо жените.¹

Данните за за КГМ в България за периода 2002 – 2012 г. според данните от Българския раков регистър са обобщени в Табл. 3. В България годишно се диагностицират 40 – 45 нови случая, като фактическата заболяемост през 2012 г. е близка до средната за Европа и света – 1.2 на 100000 мъже.³ При мъжете КГ се диагностицира на по-късна възраст и в по-късен стадий, наличие на далечни метастази е по-често спрямо жените, като неадекватно стадиране както на първичния тумор в гърда (сТх или рТх) и аксила (сNx или рNx), така и на далечната дисеминация (сMx) е по-често срещано при мъжете.

Таблица 3. Епидемиологични данни за КГМ в България според Българския раков регистър за периода 2002 – 2012 г.3

Показател	КГ при мъже	КГ при жени
% от всички случаи	1.2 %	98.8%
% увеличение на новодиагностицираните случаи	25%	12%
Средна възраст при диагноза	67	61
% пациенти, диагностицирани над 60 години	70%	54%
% пациенти, диагностицирани в стадий III и IV	41%	27%
% пациенти, диагностицирани в метастатичен стадий	12.1%	6%
Липса на адекватно стадиране при диагноза	9.5%	3%

При сравнение на 10-годишните данни от Международната програма за КГМ (2001 – 2010)¹ с тези за България (2002 – 2012)³ е по-висок процентът на диагностицирани в авансирал или метастатичен стадий, както и на неадекватно определените Nx и Mx. Честотата на КГМ и възрастта при диагноза са сходни.

Рискови фактори

Установяване на специфични рискови фактори за развитие на КГМ е трудно предвид редкостта на тази болест. Както и при жените, някои фактори на околната среда или вредна експозиция, генетични или хормонални фактори може да са от значение за развитие на КГМ. Рисковите фактори за развитие на КГМ са обобщени в Табл. 4 и се обсъждат по-долу.

Таблица 4. Рискови фактори за развитие на КГМ

Непроменливи рискови фактори	Променливи рискови фактори
Възраст	Затлъстяване
Етническа принадлежност	Ендокринни нарушения (гинекомастия, тестикларна дисфункция, транссексуалност)
Демографски фактори	Хронична чернодробна недостатъчност /цироза
Генетични фактори	Хронична вредна експозиция и фактори на околната среда
Фамилна анамнеза	Йонизиращи лъчения и радиация
	Екцесивна хронична консумация на алкохол

Непроменливи фактори. Възраст, етническа принадлежност и демографски фактори. Възрастта и расовата принадлежност са известни рискови фактори за развитие на КГМ. Независимо от възрастта, КГМ е по-чест при индивиди от черната раса спрямо бялата (1.8 срещу 1.1 на 100000)¹¹ и има лоши прогностични характеристики като по-напреднал стадий при диагноза (по отношение на размер на T и N) и по-висока степен на диференциация (G). В САЩ съотношението жени – мъже е около 100/1 при индивиди от бялата раса и съответно 70/1 при черната раса²⁶; след адаптиране за възраст честотата на 100000 мъже е най-висока сред чернокожи мъже (1.65), средна при бялата раса (1.31) и най-ниска при латиноамериканци (0.68) и азиатската раса (0.66). Доживотният риск за развитие на КГ е над 100 пъти по-висок при жени (1:8)

спрямо този при мъже (1:1000).¹² КГ при чернокожи мъже се открива в по-млада възраст и в по-напреднал стадий в сравнение с другите раси.²⁷ Еврейската раса е единствената етническа група с по-висока от средната честота (1.24 до 2.3/100.000 годишно).^{7, 19-21}

Генетични рискови фактори и фамилна анамнеза. Наличие на фамилна анамнеза за случай с КГМ, установени мутации в *BRCA1/2*, полиморфизми в *CYP17*, мутации в тумор-супресорните гени *CHEK2* и *PTEN* са описани като фактори, увеличаващи риска от развитие на КГМ; при все това, нито един от тези гени не е с доказана проспективно причинно-следствена зависимост.^{28, 29} **Наличието на фамилна анамнеза за КГМ е сериозен рисков фактор на индивидуално ниво и покачва риска от развитие на КГМ 2 – 5 пъти в зависимост от броя на засегнатите родственици³⁰, което предполага, че има неу-**

НОВОСТИ И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА ПРИ МЪЖЕ

точнени наследствени фактори, които също покачват риска за развитие на КГМ. Мутации в *BRCA1* и особено в *BRCA2* се свързват

с покачване на риска от КГМ (Табл. 5) и са отговорни за около 10% от всички случаи с КГМ.³¹⁻³³

Таблица 5. Риск за развитие на КГМ при носителство на патологична мутация в *BRCA1*³⁴⁻³⁷

Доживотен риск за КГМ при носителство на <i>BRCA1</i>	1 – 5%
Доживотен риск за КГМ при носителство на <i>BRCA2</i>	5 – 10%
Доживотен риск за КГ при жени при носителство на <i>BRCA1</i>	50%
Доживотен риск за КГ при жени при носителство на <i>BRCA2</i>	85%
Кумулативен риск за развитие на КГМ при носители на <i>BRCA1</i> на 70 години	1.2%
Кумулативен риск за развитие на КГМ при носители на <i>BRCA2</i> на 70 години	6.8%

На 70-годишна възраст кумулативният риск при носителство на *BRCA1* се увеличава 12 пъти, а при носителство на *BRCA2* – съотв. 42 пъти.³⁵ *BRCA2*-свързаните КГМ често са с по-висока степен на диференциация (G3) и се диагностицират в по-напреднал стадий отколкото *BRCA2*-свързаните КГ при жени. Всички тези данни, взети заедно, подкрепят тезата, че мутациите в *BRCA2* са по-силен рисков фактор за развитие на КГМ, който е и с по-агресивен клиничен ход.^{35, 38} В Табл. 6 са избороени някои други гени, за които е известно покачване на риска за развитие на КГМ.

Таблица 6. Други гени, свързани с риск за развитие на КГМ

Полиморфизми в <i>CYP17</i> ³⁹
<i>CHEK2</i> и трункуран вариант <i>CHEK2*1100delC</i> ⁴⁰
<i>PTEN</i> ⁴⁴
<i>p53</i> ⁴⁰
<i>MMR</i> ⁴⁴
<i>PALB2</i> ^{50,51}

При носителство на *CHEK2* и трункурираният му вариант *CHEK2*1100delC* рискът за развитие на КГМ се увеличава десет-

тократно (9% от всички КГМ, несвързани с мутации в *BRCA1/2*).⁴⁰ При налична мутация в *BRCA1/2* наличието на *CHEK2*1100delC* не води до допълнително покачване на риска от КГ и за двата пола, което предполага, че биологичният механизъм на индуцираната от *CHEK2* ДНК-увреда е свързан със сигналните пътища на *BRCA1/2* и *p53*.⁴¹⁻⁴³ Мутации в *PTEN* или *p53* също са описани при някои наследствени състояния и болести с увеличен риск от наследствен КГМ.^{44, 40} Мутации в тумор-супресорния *p53* са описани при 21 – 41% от КГМ при различните публикации, като подобно на КГ при жени се свързват с лоша прогноза.⁴⁵⁻⁴⁹ Герминативни мутации в *PTEN* са описани при синдрома на *Cowden*, чиято причина, подобно на синдрома на *Li-Fraumeni*, е мутация в *p53*, която покачва риска за развитие на КГ значително и за двата пола. Синдромът на наследствен неполопозен колоректален карцином (синдром на *Lynch*) се развива в резултат на мутации в *MMR* и също се свързва с увеличен риск от развитие на КГМ.⁴⁴ Мутации в *PALB2* са описани при фамилен КГ и при двата пола.^{50, 51}

Най-силният рисков фактор за развитие на КГМ е синдромът на *Klinefelter* – синдром ХХУ⁵² с около 19- и съответно 58-кратно покачване на честотата и съот-

ветно – смъртността. Подлежащите хормонални промени (нисък плазмен тестостерон и увеличено съотношение естроени/тестостерон с високо ниво на гонадотропни хормони – фоликулостимулиращ – ФСХ и лутеинизиращ – ЛХ) дават частично обяснение на този факт. Относителната хиперестрогенемия допълнително стимулира епителната пролиферация в млечните дуктуси, водейки до развитие на гинекомастия и засилване на карциногенезните стимули.⁵³

Всички описани дотук генетични промени, както и други, са причина ASCO да препоръчва генетична консултация и генетично изследване на всички мъже, при които е диагностициран КГ.^{54, 55}

Промениливи рискови фактори. *Хормонални фактори.* Гинекомастия се развива най-често като последствие на лекарствен прием и наличието ѝ се свързва със стимулиране на карциногенезата и съответно покачване честотата на КГМ в резултат на нарушение на баланса между нивата на естрогени и тестостерон.⁵⁶ Наличие на подлежаща доброкачествена болест на тъканта на млечна жлеза въобще, включително гинекомастия, както и други състояния като хронична чернодробна недостатъчност/цироза, тестикуларна патология или затлъстяване се считат за рискови фактори за развитие на КГМ.^{10, 18} Покачване нивата на естрогените, както и нарушаване на съотношението естрогени/андрогени (излишък на естрогени и/или намаление на андрогенните нива) може да са причина за стимулиране на карциногенезата при мъже.^{2, 18} Транссексуални индивиди, приемащи допълнително женски полови хормони (прогестини и/или естрогени), са с повишени риск от развитие на КГ.^{31, 57-59} Хроничната чернодробна недостатъчност и цироза също водят до състояние на относителна хиперестрогенемия поради факта, че ендогенният естрогенен метаболизъм е забавен поради чернодробното нарушение.⁶⁰ Както и при

жени, хроничният свръхприем на алкохол засилва метаболизма на естрадиола и стимулира карциногенезата в мамарния епител, което покачва риска от КГ и при двата пола.⁶¹ Въпреки това, не е установена проспективна връзка между прием на алкохол и развитие на КГМ.⁶² Тютюнопушенето не покачва риска от КГМ.^{18, 63} Затлъстяването и високият индекс на телесна маса (ВМІ) са многократно описвани като покачващи риска от КГМ – поне двукратно.⁶³⁻⁶⁵ По правило КГМ се среща по-често сред пациенти с хиперпролактинемия, независимо от нейния произход (травматична⁶⁶ или поради аденому).^{66, 67}

Фактори на околната среда и вредна експозиция. Продължителна радиационна експозиция в резултат на множество рентгенографи или лъчелечение се счита за рисков фактор за развитие на КГМ.⁶⁶ Епидемиологични изследвания сред преживели атомните атаки в Япония в началото на 20. век описват повишена честота на КГМ до 1.8 на 100000.⁶⁸ Хронична експозиция на високи температури, примерно при работещи в стоманени мелници или доменни пещи, води до увреждане на тестикуларната функция с последващ хормонален дисбаланс.⁶⁹

Скрининг

Специфичен за КГМ скрининг не се провежда на популационно ниво предвид изключително ниската честота на тази болест.²⁴ При анамнеза в семейството и/или открити генетични промени, и/или мъж-носител на герминативна мутация в рискови гени се обсъжда годишен скрининг чрез мамография след 40-годишна възраст, особено ако е налична висока плътност на тъканта на млечна жлеза от първото изследване. Клиничен преглед на всеки 6 месеца след 35-годишна възраст също е препоръчителен.^{24, 70, 71} Мамографско проследяване е уместно и при вече поставена диагноза КГМ в хода на проследяване след активно лечение (хирургич-

но, лъчестерапевтично или системно) като се цели ранно откриване на потенциален контралатерален КГМ или рецидив.⁷²

Клинично представяне, диагностичен алгоритъм и стадиране

Клинично представяне. По правило КГМ често се опипва за първи път от самите пациенти поради наличието на локални симптоми: (1) опипваща се неболезнена формация; (2) локална болезненост (4 – 20%) от инфилтрация на кожа или подлежащи тъкани на гърдна стена⁷³; (3) ретроареоларно разположена (субареоларно в 50 – 97% от случаите;⁷⁴ или в горен външен квадрант⁷⁵; (4) оток на кожа с/без улцерация (17– 30%); (5) инфилтрация на мамиларния комплекс (50% от случаите)⁷⁶ – относително ранно събитие в хода на локалното развитие на болестта – представя се като: (а) ретракция или фиксация към ареоларния комплекс (9 – 51%); (б) улцерация (4 – 17%); (с) изтичане на секрет от мамилата (1 – 12%); (д) кървене (2 – 9%)⁷⁷; (6) увеличени регионални аксиларни лимфни възли се описват в около 50% от пациентите.⁷⁸

Макар и рядко, КГМ може да се представи като болест на Пейджет (5%) или като инфламаторен карцином. Двустранен КГМ е изключително рядко явление.⁷⁹

При опипване на лезия в гърда при мъж в диференциално-диагностично отношение се обсъжда гинекомастия, възпалителни процеси в тъканта на гърдата (като абсцес), както и метастаза от друг първичен тумор.^{76, 77, 80} Средната продължителност на времето от поява на първите симптоми до поставяне на диагнозата КГМ е намаляла в последните години до 6 – 10 месеца и варира от 1 до 21 месеца според различните публикации.⁸¹

Диагностичен алгоритъм. Диагностичните процедури при съмнение за КГМ са

сходни с тези при жените: физикален преглед, мамография, ехография и хистологично изследване на тъкан от тумора. Мамографията е първа образна модалност при съмнение за КГМ от клиничното изследване. Тя е с чувствителност, която варира според различните публикации между 69 – 92% и специфичност 87 – 96%.^{68, 78, 86} При клинично съмнение за КГМ мамографията се предпочита пред ехографското изследване, тъй като гърдата при мъже се състои основно от мастна тъкан и само малко секреторни структури. Мамографски туморите са обикновено хиперденсни с лобулирана спикулирана или неправилна форма и повърхност (със или без калцификати); промяна в структурата на тъканта (структурна дисторзия) също е съмнителна за наличие на КГМ. Микрокалцификати се описват по-рядко спрямо лезиите при жени.^{55, 75} Чувствителността и специфичността при наличие на клинично съмнителна лезия в тъканта на гърдата са съответно 92% и 90%.⁸²

Ехографията на гърда също е метод на избор за начална диагностика на КГМ, като тя се използва като допълнителен приём за изобразяване на суспектна находка или за насочване на иглата при биопсично изследване. Ехографски КГМ е най-често хипоехогенен. Ултразвуковото изследване дава информация и за състоянието на аксиларните лимфни възли и определя необходимостта от последващата им биопсия за диагноза.

За изключване/потвърждаване на малигненост се провежда тъканна биопсия, като тя е индицирана при всички случаи на клинично открита лезия с неясен произход (особено при едностранна локализация).^{87, 26, 88} Патоанатомичното изследване цели описание на морфологията на тумора, както и провеждане на имунохистохимични изследвания поне за експресия на хормонални рецептори, HER2, а често и на Ki-67. Индикациите за последващо хибридационно

изследване на генните копия на HER2 се определят според препоръките за жени с КГ.⁸⁹ При наличие едновременно и на гинекомастия може да има допълнителни затруднения в интерпретацията на мамографските образи⁸² и разграничаването на КГМ от гинекомастия. Броят на биопсиите намалява в резултат на добавяне на мамографско изобразяване на гърдата поради изключване на подобни случаи, които биха останали неясни от самостоятелен клиничен преглед.^{90, 91}

Магнитнорезонансна томография (МРТ) с контраст има сходна ефективност с мамографията за разграничаване на доброкачествени състояния на гърда за от КГ и при двата пола.⁹² Диагностичната ефективност на МРТ и ехография на гърда изглежда сходна, а комбинацията от двата метода намалява фалшиво негативните диагнози при наличен КГМ. Въпреки това до момента добавянето на МРТ на гърда като диагностичен метод за КГМ не носи допълнителни ползи⁹³ и по тази причина не се препоръчва рутинно като диагностичен метод.⁸⁴

Стадиране. Както при жени с КГ, решението за лечение (химиотерапия, ендокринна терапия, хирургия и лъчелечение, както и тяхната последователност) се определя след пълно стадиране на болестта. При доказан КГ от тъкан от първичния тумор последващото стадиращо поведение за-

виси от степента на засягане на аксила: при липса на данни за метастатично засегнати аксиларни ЛВ (cN0) от клиничния преглед или образните изследвания не се препоръчва биопсия на аксиларен ЛВ. При съмнение от образните изследвания за метастатично засегнати аксиларни ЛВ (cN+) се преминава към биопсия на аксиларен ЛВ като стадираща процедура.

Както и при жени, първоначалното стадиране се провежда според системата TNM и валидното към момента 8-мо издание и трябва да включва поне рентгенография на бял дроб, биохимична оценка на бъбречна и чернодробна функция, СА 15-3, коремна ехография ± костна сцинтиграфия.^{80, 82, 83} Данните от образните изследвания на гърда трябва да се класифицират и докладват според системата Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) или друга подобна.⁸⁴

Патоанатомичен и биомолекулярен профил

Всички хистологични варианти на КГ се откриват и при мъжкия пол – Табл. 7. За разлика от жените, хистологичните особености на КГМ не зависят и не варират според мутационния статус на рисковите гени или при сравнение на спорадични КГМ с фамилно-наследствени форми.

Таблица 7. Хистологични варианти на КГМ

Инвазивен дуктален	80 – 95%
Инвазивен лобуларен карцином	2 – 3%
DCIS	5 – 7%
Инвазивен папиларен карцином	2 – 7%
Сарком	< 1.5%

Инвазивният дуктален карцином е най-честият подтип КГМ (80 – 95% от случаите).^{31, 94} Естествена причина за това е физиологичното развитие на жлезата в пу-

бертета, когато тестостеронът потиска растежа на тъканта, както и развитието на лобули. По тази причина мъжката гърда се състои основно от малки недоразвити

ретроареоларни дуктуси, сравнително повече мастна и съединителна тъкан без наличие на лобули.⁹⁵ Това е и причината лобуларният карцином да е изключителна рядкост. Дуктален карцином *in situ* се описва сравнително по-рядко спрямо жени: в около 5 – 7% от случаите.^{31, 76, 96} Инвазивен папиларен карцином е относително по-чест при мъже (2 – 7%) спрямо женския пол (1%).^{31, 55} Саркоми в гърда са изключителна рядкост. Повечето карциноми са с луминални характеристики (> 90%) и рядко се среща HER2-свърхекспресия (< 10%) или липса на експресия на всички рецептори – тройно негативни карциноми (< 2%).⁹⁷ Експресия на хормонални рецептори (ХР) е типична характеристика на КГМ като степента на позитивна експресия е по-голяма (82 – 86%) спрямо жените (74%); честотата на експресия на ХР не нараства с възрастта, което е типично за КГ при жени.^{77, 98, 99} Позитивната експресия на ХР при КГМ е в известна степен изненадващо по-висока отколкото при КГ при жени и се описва в 80 – 96% за естрогенния (ER) и в 73 – 84% за прогестероновия рецептор (PgR).^{31, 100, 101} Експресия на андрогенен рецептор (AR) се описва нееднозначно в различните публикации с честота между 34% и 96.9%.^{1, 31, 101}, което прави интерпретацията и терапевтичното клинично и прогностично значение на този факт трудни. Експресия на HER2 се докладва с големи вариации (1.7 – 45%)^{101, 102} и без ясна връзка с преживяемост.^{46, 47, 49} Свърхекспресия на HER2 и/или амплификация изглежда да е по-рядко явление при КГМ спрямо женския пол^{26, 103-105} с честота между 9% и 29% в различните публикации^{45, 46, 104}. Броят на амплифицирани HER2-гени е 10-кратно по-малък отколкото при КГ при жени, което предполага минимална роля на този ген при КГМ и естествено отправя въпрос с неясен отговор към прицелното анти-HER2 лечение при КГМ.¹⁰⁶ Тройно негативен КГМ е изключително рядко събитие, което налага

необходимост от ревизия на хистологичния материал и потвърждаване на имунохистохимичния (ИХХ) профил при всеки пациент с КГМ, който е описан като HER2-позитивен или тройно негативен.¹ Висока експресия на Ki-67 ($\geq 20\%$) се описва само в около 24.9%, а ниската експресия е по-често срещана при КГМ (75.1%), отколкото при КГ при жени.¹ Степента на диференциация е сходна според различните публикации с нискостепенен G1 в около 22 – 29% от случаите, 51 – 54% за G2 и 17 – 20% за G3.^{99, 107} Високостепенни КГМ (G3) са по-чести при наличие на мутации в *BRCA2*, отколкото при спорадични случаи.³⁸

Молекулярни подтипове. Имунохистохимичните маркери, които се използват за характеризирание на КГ при жени, класифицират по-голямата част от КГМ като луминален: като луминален подтип А с наличие на експресия на ER, PgR, AR и липса на експресия на HER2 се квалифицират 80% от случаите и в до 20% се описва луминален подтип В.^{1, 108, 109} Ретроспективен анализ на 67 пациенти с КГМ провежда допълнително молекулярногенетично изследване чрез генна сигнатура PAM 50: според генния профил луминалните подтипове отново доминират, но съотношението е в полза на луминален В, който се открива в 60% от случаите (в сравнение с 51% според ИХХ), а луминален А се описва в 30% според PAM 50 (в сравнение с 44% според ИХХ).¹⁰¹ Повече от половината случаи, определени като луминален А подтип според ИХХ-изследване, се прекласифицират в друга група според PAM 50, като има и група пациенти, които чрез ИХХ или хибридни методи (CISH) се описват като HER2-негативни, но PAM50 открива HER2-обогатен генетичен профил. Тъй като тази група пациенти при диагнозата са считани за HER2-негативни, те не са получавали анти-HER2 лечение и тяхната прогноза е била значително по-лоша спрямо пациентите с луминален подтип. Допълнително прежи-

вземостта без прогресия (ПБП) и общата преживяемост (ОП) са сходни и при двата подтипа луминални КГМ (А и В), което подчертава нуждата от различна допълнителна субкласификация на тази болест.

Допълнителни транскриптомни и молекулярногенетични изследвания на КГМ водят до дефиниране на две стабилни нови групи, различни от луминалните подтипове при жени, при които има различни генетични драйверни гени: (1) луминален М1 (70% от случаите) с по-агресивен фенотип и лоша прогноза и (2) луминален М2 (30%), при който се описва висока експресия на гени, свързани с имунния отговор и с ER.¹¹⁰ Тези два подтипа (М1 и М2) са специфични за КГМ и се различават от луминалните А и В подтипове при жени с КГ. При М1 има свръхекспресия на гени, участващи в процесите на карциногенеза, епителлиално-мезенхимен преход, миграция, ангиогенеза, пролиферация, туморно метастазиране и инвазия, което води до по-висока честота на далечно метастазиране.^{111, 112} Допълнително, независимо от факта, че почти всички КГМ имунохистохимично са с позитивна експресия за ER, при М1 подтипа се намира по-малък брой ER-генни копия, което предполага, че независимо от наличната позитивна ИХХ-експресия за ER, КГМ е генетично различен от ER-позитивен КГ при жени. Клиничното поведение на тези ИХХ-позитивни за ER луминален М1 КГМ е по-сходно с ER-негативните КГ при жени с по-ниска активна сигнализация през ER-сигналния път, което определя и тяхната различна хормонална зависимост.¹¹³

Описни са и други молекулярно-генетични различия между КГ при жени и мъже, които сочат, че КГМ има клинично поведение, което е по-сходно с ER-негативните тумори при жени, отколкото с ER-позитивните.¹¹⁴ При М2 луминалния подтип се откриват повече сходни точки с луминал-

ния А/В КГ при жени, като има голям брой копия на гени, свързани с имунния отговор. Тези гени изглеждат свързани с HER2-обогатените и с тройно негативните базалноклетъчни субтипове КГ при жени. Всички тези различия подчертават сложните молекулярни промени при КГМ, които определят директното му сравнение с този при жени като неадекватно.¹¹⁰

Прогноза и преживяемост

По правило КГ при жени и мъже се стадира еднакво по системите TNM и AJCC или според препоръките на UICC. Прогнозата и преживяемостта зависят от стадия при поставяне на диагноза, а именно – размер на първичен тумор (Т), степен на метастатично засягане на аксиларни ЛВ (N), както и от степен на диференциация (G) и експресия на хормонални рецептори.¹¹⁵ Доминирането на позитивна експресия на хормонални рецептори и прогностичното ѝ значение, както и това на HER2 при КГМ се интерпретира различно в различните публикации, за разлика от КГ при жени. Нивата на Ki-67 нямат независимо прогностично значение при КГМ. Анализ на 1483 пациенти открива тенденция за удължаване на ОП при пациенти с КГМ с експресия на ХР в сравнение с тези с липсваща експресия.¹ Сходни резултати се описват и от други автори.^{76, 80, 116} Петгодишната преживяемост е 75 – 100% за стадий I на болестта, 50 – 80% при стадий II и драстично спада до 30 – 60% за стадий III.⁷⁴ При ранен КГМ метастатичното засягане на аксиларни ЛВ (N-статус) е най-силният прогностичен фактор за преживяемост, както и за риск от локални или далечни рецидиви: при N0 петгодишната ОП варира от 57% до 100%, а 10-годишната ОП е 43 – 84%. При пациенти с КГМ с метастази в аксиларни ЛВ петгодишната ОП спада до 31 – 60% и до 11 – 35% за 10-годишната.^{76, 80, 99, 117-119}

НОВОСТИ И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА ПРИ МЪЖЕ

Сравняване на прогнозата при мъже и жени с КГ е трудно и спорно. Множество публикации на серии, регистри или база данни за пациенти с КГМ съобщават за по-лоша карцином-свързана преживяемост при мъже с КГ¹²⁰, което се отнася до по-напреднала възраст, забавяне и късен стадий на диагноза, по-лоши прогностични фактори с висока коморбидност и несвързана с карцином смъртност, както и на субоптимално

лечение при мъже. След адаптиране за възрастови разлики, стадий и степен на диференциация на туморите обаче, прогнозата и карцином-свързаната преживяемост са сходни за двата пола.^{1, 55, 80, 88, 113, 117, 118, 121, 122} Рискът от развитие на контралатерален КГ¹¹⁰ или втори първичен карцином¹²⁴ също е повишен и при мъже. Основните разлики между КГ при двата пола са обобщени в Табл. 8.

Таблица 8. Разлики между мъже и жени с карцином на гърда^{1-3, 12, 14, 34-37}

Показател	Мъже	Жени
КГ като % от всички туморни болести	< 1%	30%
Риск от развитие на КГ	1:1000	1:8
Средна възраст при диагноза (години)	67 – 69	61 – 62
Среден размер на тумор в гърда (см)	2	1.6
Напреднал стадий при диагноза (III и IV)	41%	27%
% пациенти с диагноза в метастатичен стадий	12.1%	6%
Липса на адекватно стадииране при диагноза	9.5%	3%
Степен на метастатично засегнати аксиларни ЛВ (N)	38%	29%
Дуктална хистология	80 – 95%	≈ 65%
Лобуларна хистология	2 – 3%	≈ 15%
Позитивност за хормонални рецептори	92 – 95%	77 – 80%
HER2-позитивни тумори	9%	15 – 30%
Тройнонегативен КГ	< 1%	15 – 20%
Ki-67 < 20 %	75.3%	50 – 57%
Намаляване на риска от смърт от КГ за периода 1976 – 2005 г.	28%	42%
Доживотен риск за КГ приносителство на BRCA1	1 – 5%	50%
Доживотен риск за КГ при жени при носителство на BRCA2	5 – 10%	85%

Гени и сигнатури с прогностично значение

По правило КГМ има молекулярнобиологични особености с прогностично значение, които определят различно клинично поведение спрямо КГ при жени. Генно-екс-

пресионните профили на КГ при мъже и жени със сходни клинични и биологични характеристики са сравнени и са описани почти 1000 гени с различна експресия между двата пола. Генът за AR се счита за драйверен за КГМ, докато PgR и HER2 имат по-малко значение, независимо от наличието на

геномна амплификация при КГ и при двата пола.¹⁰⁶ Прогностичното значение на AR се потвърждава и от анализ на сходни по биологични характеристики пациенти с КГМ, при които са сравнени експресията на хормонални рецептори и техните субединици с преживяемостта. При КГМ се открива по-честа експресия на хормонални рецептори, най-вече на алфа субединицата на естрогенния рецептор (ER α)^{29, 113} както и формиране на различни клъстери на ER α при мъже спрямо КГ при жени. Това допълва обяснението за прогностично значение на AR.¹¹³ При жени ER α образува клъстери с PgR, което е биологично обяснимо поради зависимостта и регулацията на прогестероновия рецептор от естрогенния.¹²⁵ При КГМ ER α формира клъстери с бета-изоформата на ER – ER β , както и с AR вместо с PgR. Така се осъществява функционална връзка между AR и ER α , която се счита като активираща спрямо естрогенния рецептор. Така сигналният път на ER на практика медира сигнали от AR¹²⁶, което определя AR като драйверен ген за КГМ^{106, 127}, дефинирайки потенциалното му таргетиране като терапевтична възможност. Експресията на AR вероятно е и с предиктивно значение за отговор към антиандрогенно лечение, както е описано при простатен карцином.¹²⁸ Допълнително ER β и AR медираат антипролиферативни ефекти¹²⁹ и тяхната координирана експресия може би влияе върху преживяемостта – КГМ, които са AR/ER-позитивни имат по-добра ОП спрямо биологичните им еквиваленти при жени.¹³⁰ Все още съществуват противоречиви данни за прогностичното значение на AR при КГМ, които вероятно се дължат на малкия брой пациенти и тяхното ретроспективно изследване.^{131, 132}

Генно профилиране на КГМ определя болестта като различна от тази при жени. Описвани са множество полово-специфични биологични различия, които вероятно имат

клинично значение за степента на отговор към лечение и преживяемост. Мултигенните прогностични сигнатури, които са широко изследвани при жени, не могат да бъдат директно прилагани и при мъже. В световната литература има малко публикации, отчитащи значението им при мъже с КГ и по тази причина ролята на която и да е прогностична сигнатура остава с неясно значение и място в клиничната практика.¹³³

Идентифицирани са гени, които участват в иницирането на транслационни сигнални пътища. Такъв пример е *eIF4E*, който често е свръхекспресиран при КГМ спрямо КГ при жени.¹⁰⁶ Допълнително независимата експресия на *eIF5* или при коекспресия с *eIF4E* се описва като лош прогностичен фактор при кохорта от над 700 мъже с КГ.¹¹⁴ Прогностично значение се описва и за участващия в лекарствения метаболизъм *N-acetyltransferase-1*.¹¹⁰ При сравнителен анализ на клиникопатологични и генни профили на тумори при 1984 пациенти експресията на AR се свързва с подобряване на преживяемостта без болест (ПББ).¹³⁴

Терапевтично поведение

Хирургия. Поведението при КГМ зависи от стадия на болестта при диагноза, хормоналния статус на тумора, възрастта, общото състояние и придружаващите болести на пациента. Мултимодалният подход важи и тук, като обикновено се започва с хирургично лечение, последвано от адювантна системна терапия \pm лъчелечение (ЛЛ). Най-често хирургичното лечение е радикално – мастектомия (МЕ). Хирургичното поведение към първичния тумор и аксилата е обобщено в Табл. 9. По правило МЕ и нейните разновидности се прилагат при около 80 – 85% от пациентите с КГМ, докато органсъхраняваща хирургия (ОСХ) е рядкост – в 1 – 13% от случаите^{1, 13}, което вероятно се дължи на анатомичните особености на

НОВОСТИ И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА ПРИ МЪЖЕ

жлезата при мъжкия пол, честата централна локализация на туморите, както и влиянието на „старите“ хирургични радикални практики. Допълнителни онкопластични подходи, като мастектомия със запазване на ареоларен комплекс или кожа, не се провеждат сред тази популация пациенти, макар че може да се постигне подобряване на козметичните резултати при някои. Провеждани са анализи, сравняващи ОСХ с МЕ – при анализ на данните от регистъра SEER се регистрира увеличаване на случаите на ОСХ, които се провеждат при 10 – 15.1% от случаите с КГМ^{135, 136}, като деескалирането на степента на хирургично лечение не влошава карцином-свързаната преживяемост при провеждане на последващо следоперативно локално/локорегионално ЛЛ¹³⁷. Това определя ОСХ като еднaквo ефективна с МЕ тера-

певтична локална опция, която навлиза все по-широко в клиничната практика, подобно на поведението при жени с КГ.^{135, 138}

Хирургичното поведение към аксила при КГМ трябва да е идентично с това при жени с КГ, като се наблюдава подобна тенденция за провеждане на предоперативна селективна биопсия на сентинелен/ни ЛВ с последваща сентинелна дисекция (СДЛВ)^{1, 31} и намаляване на честотата на аксиларна дисекция на ЛВ (АДЛВ)^{139, 140}. В днешно време в световен мащаб СДЛВ се счита за стандарт на поведение при клинично негативна за метастатични ЛВ аксила и при размер на първичния тумор T < 2.5 cm.¹⁴⁰⁻¹⁴² При доказани метастази в аксиларни ЛВ при изходно стадирание се обсъжда провеждане на неоадювантна химиотерапия, за която се счита, че води до намаляване на броя на последващи АДЛВ.

Таблица 9. Хирургично поведение към първичен тумор в гърда и към аксила

Модифицирана радикална МЕ	70%
Радикална МЕ	8 – 30%
Органсъхраняваща хирургия на гърда	1 – 15.1%
Аксиларна дисекция на ЛВ	76.4 – 100%
Дисекция на сентинелни ЛВ	17.9%
Липса на аксиларно стадирание	5.5%
Липса на аксиларна хирургия	5.7%

На практика данните от Международната програма за КГМ¹ сочат, че въпреки високия процент T1 тумори – 48.5%, нивата на консервативна хирургия на гърда са само 4%. Също така pN0 се стадира при 56.2% от пациентите, но сентинелен подход към аксилата е проведен само при 17.9%. Допълнително при 5.5% от мъжете въобще липсват данни за аксиларно стадирание (Nx) и при още 5.7% не е провеждано оперативно лечение в аксила, което затруднява последващия избор на адювантно лечение и подчертава необхо-

димостта от подобряване на хирургичното лечение при мъже с КГ.

Лъчелечение (ЛЛ). Адювантното лъчелечение на областта на първичния тумор, аксила или супраклавикуларна област е важна част от терапевтичното поведение при мъже с КГ. По правило ОСХ е индикация за локално адювантно ЛЛ. Има данни, че ОП е сходна при провеждане на МЕ или ОСХ, последвана от ЛЛ, като се докладва значително по-ниска болестност при консервативно поведение и ЛЛ с намаляване

честотата на следоперативни усложнения, като лимфен оток или ограничение на движенията в раменната става.¹⁴³ При мъже с КГ индикациите за ЛЛ след мастектомия (локално – на първичния тумор или локорегионално – на първичния тумор и аксила и/или супраклавикуларна област) се определят както при жени с КГ: взема се предвид дали аксиларните ЛВ са метастатично засегнати, като броят на метастатични аксиларни ЛВ, инфилтрацията на кожа и подлежаща мускулатура, както и наличието на голям първичен тумор, са основни индикатори с предиктивно за локален рецидив значение.^{13, 74, 144} Провеждане на ЛЛ след МЕ води до 12% подобряване на 20-годишната ОП при мъже с КГ в стадий III на болестта¹⁴⁵, но не променя прогнозата в стадий I или II^{145, 146}.

Независимо от ретроспективния си характер, анализите сочат, че индикациите за ЛЛ след МЕ са еднакви и при двата пола. Според данните от Международната програма за КГМ¹ при 45% от пациентите, повели ОСХ, не е последвало адювантно ЛЛ, както и при 30.7% от пациентите с N+ КГМ, при които е проведена МЕ. Въпреки общо ниските нива на СДЛВ и ОСХ сред мъжете, тези ниски честоти на адювантно ЛЛ са притеснителни и предполагат място за подобрене в бъдеще.

Адювантна ендокринна терапия (ЕТ). Малки ретроспективни проучвания са единствен източник на информация за полза от добавяне на адювантно системно химио- или ендокринно лечение с *tamoxifen* в сравнение с исторически контроли с КГМ, при които не е провеждано следоперативно лечение. Основна тежест в системното лечение има ЕТ предвид честата и интензивна експресия на хормонални рецептори. Въпреки високата честота и интензивност на експресия на хормонални рецептори при КГМ обаче (93.4%), адювантна ЕТ е прилагана при 76.8% от пациентите с КГМ. Допълнително, мо-

нотерапия с ароматазни инхибитори (АИи) без LHRH-аналог е прилагана като адювантна ЕТ в 3.9%, което означава, че основното лечение на хормоночувствителната болест – ЕТ не се прилага рутинно при всички пациенти с индикации.¹ Въпреки това, тенденция за подобряване на това лечение се наблюдава през последните 30 години.¹

Стандартната адювантна ЕТ е с *tamoxifen* поради доказаната полза по отношение на честотата на рецидиви и карцином-свързаната ОП.^{76, 147, 148} Ароматазните инхибитори трябва да бъдат прилагани в комбинация с LHRH-агонисти, но тяхната употреба в адювантен аспект не се препоръчва, тъй като АИи са доказано по-малко ефективни спрямо *tamoxifen*^{55, 148} и адювантно лечение с АИ + LHRH-агонисти трябва да се провежда само в рамките на клинични проучвания. Оптималната продължителност на адювантна ЕТ с *tamoxifen* е все още неясна и препоръките варират за между 2 до 5 или 10 години.^{31, 76, 148, 149} Напоследък ЕТ за 5 – 10 години е все по-често препоръчвана¹⁴⁴, независимо от факта, че мъжете имат много по-лош толеранс към ЕТ, отколкото жените с КГ, и съобщават много по-често за странични ефекти, водещи до прекъсване в около 20%^{74, 76, 80, 150-153}.

Адювантна системна терапия. Данните за адювантно системно лечение са малко и ползите от него се считат за най-големи при по-млади високорискови пациенти с КГМ.⁸⁸ Предвид факта, че спрямо жените повечето КГМ са в напреднал стадий при постявяне на диагноза (T > 2.0 cm и наличие на метастатично засегнати аксиларни ЛВ N+), както и че възрастта на пациентите мъже е по-голяма спрямо жените (> 30% от пациентите са на възраст над 70 години)¹³, с позначаема коморбидност, агресивното лечение и адювантната химиотерапия (АХТ) покачва риска от допълнителна ятрогенна токсичност. Към момента индикациите за АХТ при КГМ са сходни с тези при менопаузални жени

с луминален КГ.^{1, 55, 154} Най-общо, АХТ се обсъжда при по-млади пациенти (< 70-годишна възраст) в стадии II или III и/или без експресия на хормонални рецептори.^{147, 150} По правило HER2-свърхекспресията е рядко срещана и ролята на анти-HER2 блокадата при КГМ е неясна. Въпреки това, предвид значителната полза от анти-HER2 лечение при жени с КГ с HER2-свърхекспресия, *trastuzumab* в адювантен аспект трябва да бъде прилаган и при HER2-свърхекспресия при КГМ.¹³

Според Международната програма за КГМ, АХТ е прилагана само при 29.8% от пациентите, независимо от характеристики като 38.3% pN1-3 болест, 48.6% луминален В/HER2-негативни КГМ, висок Ki-67 при 24.9% и HER2-позитивни или тройнонегативни КГ в 0.5%. Освен това приложената АХТ е била на базата на антрациклини и таксани само при 9.6% от случаите. Тези факти може би подкрепят хипотезата за недостатъчно приложение и неадекватен избор на АХТ при мъже. Все пак, подобно на ЕТ, се регистрира тенденция за увеличаване на приложението и на АХТ (основно антрациклин-базирана) с годините, което отразява препоръките за лечение както при жени с КГ.¹

Неоадювантна системна терапия. Обсъжда се при улцерирала лезия, фиксация към под- или надлежащи структури, множество метастатично засегнати АЛВ от клиничен преглед или при цел за геескалиране на планирано хирургично лечение на ниво гърда и/или аксила.^{25, 155} По правило ХТ-режими са същите както при КГ при жени и зависят от биологичните характеристики на тумора. Като цяло, както при жени, при наличие на индикации за АХТ се обсъжда нейното провеждане в неоадювантен аспект предвид всички известни ползи от неоадювантния подход (оценка на обективен отговор *in vivo*, подобряване на козметичните резултати и позволяване на възможна геескалация на хирургичното лечение на ниво на гърда и/или аксила и др.). Неоадювантна ЕТ

също може да се обсъжда при някои строго подобрени случаи на КГМ.¹⁵⁵

Лечение на напреднала/метастатична болест. Според повечето публикации поставянето на диагноза КГМ е най-често в напреднал или метастатичен стадий – III/IV. Като болест с експресия на ХР и чувствителност към ЕТ, *tamoxifen* е най-широко използваният препарат за палиативно лечение на метастатичен КГМ, който е доказано по-ефективен от АИи + LHRH-аналози.^{55, 148} Както и при жени, АИи се прилагат винаги в комбинация с LHRH-аналози с цел премахване на хипоталамо-хипофизарната стимулация на АИи върху местусите. При прилагане на *tamoxifen* се постига честота на обективен отговор в около 50 – 80%.⁷⁷ Възможни терапевтични възможности при метастатична болест са АИ + LHRH-аналози^{156, 157}, *fulvestrant*¹⁵⁸, тъй като тези агенти доказано подобряват преживяемостта без прогресия (ПБП) и ОП.¹⁵⁹ Антиандрогените могат също да се имат предвид като терапевтична опция, но само в рамките на клинични проучвания при доказана позитивна експресия на AR¹⁶⁰, която е често срещана като коекспресия с ER. Счита се, че сигналите, предавани през AR и ER, са свързани.¹⁰⁶ Геннопрофилиращите проучвания, проведени до момента, също потвърждават, че КГМ е високо хормоночувствителен и отговаря на ЕТ в по-голяма част от случаите; добавяне на LHRH-аналог към ЕТ с антиестрогени или антиандрогени има същата логика и цели периферна андрогенна супресия.^{161, 162} Има и публикации, описващи допълнителна полза за контрол над метастатична болест при добавяне на LHRH-агонист към лечение с *fulvestrant*^{157, 163} или АИи (след прогресия на фона на монотерапия с АИи и подобряване на честотата на общ отговор). Тези данни предполагат добавяне на LHRH-аналози в терапевтичния континуум на лечение на метастатичен авансирал КГМ, независимо от избора на ендокринен „гръбнак“ на лечение.¹⁵⁷

Потенциалната загуба на костна маса на фона на лечение с LHRH-аналози определя необходимостта от изходна остеоденситометрия и нейното проследване според резултатите и според препоръките за лечение при жени. Трябва да се има предвид високата честота на непридържане към лечението (в до около 20%), тъй като мъжете имат доказано по-лош толеранс към ЕТ отколкото жените и по-честите странични ефекти и трудна поносимост на ЕТ водят на практика до прекъсването ѝ.^{74, 76, 80, 150-153}

Напоследък CDK4/6- или mTOR-инхибиторите, добавени към линия ЕТ, са терапевтична възможност за мъже с КГ, въпреки че пациенти с КГМ не са включвани в регистрационните проучвания на тези препарати и препоръките се базират на отделни публикации на клинични случаи.¹⁶⁴⁻¹⁶⁸ Има проучване (MONALEESA-3, NCT02422615), което към момента набира пациенти с авансирал/метастатичен КГ с хормонална експресия и липса на HER2-експресия като мъже с КГ могат също да бъдат лекувани с втора линия ЕТ с *fulvestrant ± ribociclib*. По правило CDK4/6-инхибиторите влияят върху сперматогенезата и може да имат тератогенен ефект¹⁶⁹ и по тази причина този факт трябва да бъде обсъждан с пациенти, които обмислят потенциално бащинство.¹⁶⁹

Системна химиотерапия е метод на избор при неуспех от ендокринно лечение, изчерпване на ендокринните възможности или наличие/развитие на ендокринна резистентност, липса на експресия на хормонални рецептори или бързо прогресираща и/или животозастрашаваща метастатична болест или висцерална криза. Прилагат се доказано ефективните режими както при жени с КГ.^{72, 77, 170, 171} При генетично профилиране на КГМ са описани различия спрямо жени в експресията на гени, участващи в цитоскелетната организация.¹⁰⁶ Няколко гена от семейството на тубулините са свръхекспресирани, а два микротубулно-свързани белтъка – MAP1B и MAP2, са с ограничена функция, което предполага възможна по-значима полза от лечение с винка алкалоиди, таксани, епотилони¹⁷² или *eribuline*^{173, 106}. При КГМ със свръхекспресия на HER2 към системната химиотерапия или ЕТ трябва да се добави анти-HER2 блокажа с *trastuzumab ± pertuzumab*. *Trastuzumab emtansine* или *lapatinib* могат да се прилагат като втора или последваща линия на лечение.

Поведението при КГМ се базира на данни при постменопаузални жени, но придържането към препоръките остава в значително по-малка степен спрямо жените. В Табл. 10 са изброени някои от основните пропуски в лечението на КГМ.

Таблица 10. Най-чести слабости в терапевтичното поведение при КГМ^{1, 13, 135, 136}

Показател	%
% консервативна хирургия за гърда	< 15%
% сентинелна дисекция на АВ	< 17%
% непроведено адювантно лъчелечение при консервативна хирургия	45%
% непроведено адювантно лъчелечение при N+	30.7%
% неадекватно адювантно ендокринно лечение	20.5%
Неоадювантно лечение	Липсват данни
Приложена адювантна химиотерапия	29.8%

Проследяване

Малко са данните за дългосрочни ефекти от лечението и за психологичните последици при мъже с КГ, считан за типична за жени болест; това може да предизвика социална изолация сред пациентите мъже.¹⁷⁴ Поради изявата в по-късна възраст и по-напредналата болест при диагноза с по-значима коморбидност при мъже е възможно токсичността от лечение да е по-значителна спрямо жени. Разликата в хормоналната среда в организма може да оказва ефект върху прогнозата при тези пациенти, върху отговора към лечение, както и върху риска от рецидив. Освен това, свързаните с ЕТ симптоми са значителен проблем сред мъже, като приблизително 1 на всеки 5 пациенти прекратява ЕТ поради странични явления, като горещи вълни или сексуална дисфункция.¹⁷⁴ По тази причина обучението на самите пациенти е ключово и трябва да започне с поставянето на диагнозата и да продължи в хода на лечението.

Заключение

Въпреки че данните за КГМ са малко и са основно от малки серии с ретроспективно анализирани пациенти, смятаме, че тази болест не е просто реплика на КГ при жени в мъжкия пол. Разликите в биологичните характеристики и различното клинично поведение на КГМ изискват идентифициране на драйверни гени и сигнални пътища, които да насочат бъдещи изследвания върху терапевтичното поведение. Възможността за включване на мъже с КГ в клинични проучвания би дало допълнителна възможност за проспективна оценка на ефективността на изпитваните медикаменти, чието място в лечението на КГМ остава неясно.

Подобряването на преживяемостта и намаляването на смъртността от КГМ отразяват провежданото лечение предвид

липсата на скрининг сред тази популация. Известен факт е, че поради редкостта на тази болест често не се провеждат или неадекватно се прилагат ефективни лечебни методи като адювантно ЛЛ, ХТ и ЕТ. Все по-адекватното лечение води до подобряване на прогнозата и при мъже с КГ, независимо че темповете са значително по-бавни от тези при жени. По тази причина изработване на терапевтични алгоритми за лечение са от значение за подобряване използването на доказано ефективни лечебни стратегии и при тази група пациенти.

Терапевтични алгоритми

Поведението при КГМ се базира на данни от жени с КГ⁵⁵, тъй като са правени опити за терапевтични клинични проучвания, но много голяма част от тях са били неуспешни поради липса на пациенти. Характеристиките на КГМ го определят като рядка болест, но вече съществуват достатъчно данни, за да бъде неговото лечение значително подобро, включително и в България, базирайки се на медицината, основана на доказателства.

Мъжете с КГ не се лекуват съвсем адекватно по много причини, изброени и дискутирани по-горе, и поради това са необходими препоръки за поведение при КГМ. Според данните от Националния раков регистър честотата на новите случаи на КГМ се увеличава в последните години и в България. Това, заедно с данните за по-агресивна болест, диагностицирана в по-късен стадий и съответно – с влошена прогноза, ни кара да обърнем специално внимание на КГМ в България. Предлагаме терапевтичен алгоритъм за ранен и напреднал/метастатичен КГМ, който се базира на данни от доказателствената медицина.

Поведение при ранен КГМ. След поставяне на диагноза първа модалност в лечението на ранен КГМ най-често е хирургия.

Най-често се провежда модифицирана радикална МЕ, но провеждане на ОСХ е възможна алтернатива и се препоръчва все по-често при ранен КГ при възможност за провеждане на следоперативно ЛЛ. Поведението към аксилата все повече включва СДЛВ при клинично негативна аксила. При доказване на метастатични аксиларни ЛВ при диагноза (чрез биопсия) или след СДЛВ се препоръчва провеждане на аксиларна дисекция, която към момента е стандарт за лечение на КГМ с N+ аксила.

Индикациите за пред- или следоперативна химиотерапия (периоперативна) са сходни с тези при жени с КГ.^{1, 55, 154} При доказване на HER2-свъръхекспресия анти-HER2-блокада се провежда според препоръките за жени с КГ.¹³ При наличие на хормонална експресия (ER-позитивна болест) се препоръчва адювантна ЕТ с *tamoxifen*; адювантни АИи трябва винаги да се прилагат в комбинация с хирургична (орхиектомия) или химична кастрация (аналози на LHRH), но до натрупване на повече данни този подход не се препоръчва извън клинични проучвания. Продължителността на адювантната ЕТ зависи от поносимостта и се прилага според препоръките за жени с КГ за период до 10 години.

Поведение при авансирал/метастатичен КГМ. Поради високата честота и интензивност на експресия на хормонални рецептори КГМ най-често се счита за силно хормоночувствителен и по тази причина ЕТ е основен подход в лечението на авансирал или метастатичен КГМ. Тя е предпочитан метод на лечение, освен в случаи на съмнение или доказана ендокринна резистентност, или при нужда от бърз контрол на симптоми или животозастрашаваща метастатична болест. При липса на резистентност *tamoxifen* се предпочита и като първа линия лечение, независимо дали е прилаган в адювантен аспект.¹⁷⁵ За разлика от адювантната ЕТ, при

метастатична болест тя може да се провежда със или без допълнителна хирургична или медикаментозна кастрация. При развитата резистентност към *tamoxifen* може да се започне с АИи (първоначално може да бъде и като монотерапия) при стриктно проследяване на отговора; добавяне на аналог на LHRH е терапевтична опция към последваща линия АИи при прогресия на болестта.^{156, 157} Както при жени с ER-позитивен метастатичен КГ, като втора и последваща линия ЕТ може да се прилага и *fulvestrant*¹⁵⁸ в комбинация с LHRH-агонист.^{157, 163} Добавяне на CDK4/6- или mTOR-инхибитори към ЕТ + LHRH-агонист също е възможна терапевтична алтернатива.

Системна ХТ след неуспех от ЕТ или при животозастрашаваща или бързо прогресираща метастатична болест се провежда със същите терапевтични режими както при жени с метастатичен КГ.^{72, 77, 170, 171} При доказана HER2-свъръхекспресия към провежданото ендокринно или химиотерапевтично лечение се добавя моно- или двойна анти-HER2 блокада както при жени с КГ. Медикаментите *T-DM1*, *pertuzumab* или *lapatinib*, както и комбинираната анти-HER2 блокада (*trastuzumab* + *pertuzumab* или *lapatinib*) може да се прилагат като втора и последваща линия лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardoso F, Bartlett JM, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018;29(2):405–417.
2. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al. Breast carcinoma in men: A population-based study. *Cancer* 2004;101(1):51–57.
3. Димитрова Н. Рак на млечната жлеза при мъжете в България – популационно проучване на различията в характеристиките на заболяването с това при жените. 3/2015: 23-26. *Онкология* 2015;3:23–26.

НОВОСТИ И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА ПРИ МЪЖЕ

4. Cook MB, Dawsey SM, Freedman ND, et al. Sex disparities in cancer incidence by period and age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1174–1182.
5. Edgren G, Liang L, Adami HO, Chang ET. Enigmatic sex disparities in cancer incidence. *Eur J Epidemiol* 2012;27(3):187–196.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30.
7. Ly D, Forman D, Ferlay J, et al. An international comparison of male and female breast cancer incidence rates. *Int J Cancer* 2013;132(8):1918–1926.
8. Speirs V, Shaaban AM. The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:429–430.
9. Miao H, Verkooijen HM, Chia KS, et al. Incidence and outcome of male breast cancer: An international population-based study. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4381–4386
10. Fentiman I. Male breast cancer: a review. *Ecancermedicallscience* 2009;3:140.
11. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2004;83(1):77–86.
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30.
13. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(2):193–202.
14. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(2):232–239.
15. White J, Kearins O, Dodwell D, et al. Male breast carcinoma: Increased awareness needed. *Breast Cancer Res* 2011;13(5):219
16. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. *Natl Cancer Institute Bethesda*, 2018
17. Iwasaki M, Tsugane S. Risk factors for breast cancer: Epidemiological evidence from Japanese studies. *Cancer Sci* 2011;102:1607–1614
18. Sasco AJ, Lowenfels AB, Jong PP. Review article: Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993;53(4):538–549.
19. Mabuchi K, Bross DS, Kessler II. Risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;74(2):371–375
20. Thomas DB, Jimenez LM, McTiernan A, et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *Am J Epidemiol* 1992;135(7):734–748
21. Rubinstein WS. Hereditary breast cancer in Jews. *Fam Cancer* 2004;3(3–4):249–257.
22. Ojara E. Carcinoma of the male breast in Mulago Hospital, Kampala. *East Afr Med J* 1978;55(10):489–491.
23. Bhagwandin S. Carcinoma of the male breast in Zambia. *East Afr Med J* 1972;49:176–179.
24. Johansen Taber KA, Morisy LR OIA and DB. Male breast cancer: Risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep* 2010;(24):1115–1120.
25. Czene K, Kamila C, Bergqvist J, et al. How to treat male breast cancer. *Breast* 2007;16 2:147-154.
26. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005;10(7):471–479.
27. O'Malley C, Shema S, White E, Glaser S. Incidence of male breast cancer in California, 1988-2000: Racial/ethnic variation in 1759 men. *Breast Cancer Res Treat* 2005;93(2):145–150.
28. Contractor KB, Kaur K, Rodrigues GS, et al. Male breast cancer: Is the scenario changing. *World J Surg Oncol* 2008;6:58
29. Nahleh Z, Girnius S. Male breast cancer: A gender issue. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:428–437.
30. Thompson D, Easton D. The genetic epidemiology of breast cancer genes. *J Mam Gland Biol Neopl* 2004;9:221–236.
31. Ian Fentiman. Male breast cancer. 1st ed. Springer International Publishing; 2017. 1-173
32. Rizzolo P, Silvestri V, Tommasi S, Pinto R, Danza K, Falchetti M, et al. Male breast cancer: genetics, epigenetics, and ethical aspects. *Ann Oncol* 2013;24(8):viii75-viii82.
33. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: A review of the literature. *J Clin Oncol* 2004;22(4):735–742.
34. Consortium TBCL. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310–1316.

35. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(23):1811–1814.
36. Evans DGR, Susnerwala I, Dawson J, et al. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet* 2010;47(10):710–711.
37. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995;56(1):265–271.
38. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res* 2016;18(1).
39. Young IE, Kurian KM, Annink C, et al. A polymorphism in the CYP17 gene is associated with male breast cancer. *Br J Cancer* 1999;81(1):141–143.
40. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2*1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 2002;31(1):55–59.
41. Chehab NH, Malikzay A, Appel M, Halazonetis TD. Chk2/hCds1 functions as a DNA damage checkpoint in G1 by stabilizing p53. *Genes Dev* 2000;14(3):278–288.
42. Shieh SY, Ahn J, Tamai K, et al. The human homologs of checkpoint kinases Chk1 and Cds1 (Chk2) phosphorylate, p53 at multiple DNA damage-inducible sites. *Genes Dev* 2000;14(3):289–300.
43. Lee JS, Collins KM, Brown AL, et al. hCds1-mediated phosphorylation of BRCA1 regulates the DNA damage response. *Nature* 2000;404(6774):201–204.
44. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):20–26.
45. Rayson D, Erlichman C, Suman VJ, et al. Molecular markers in male breast carcinoma. *Cancer* 1998;83(9):1947–1955.
46. Wang-Rodriguez J, Cross K, Gallagher S, et al. Male breast carcinoma: Correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-Neu, and p53 with treatment and survival, a study of 65 cases. *Mod Pathol* 2002;15(8):853–861.
47. Pich A, Margaria E, Chiusa L. Oncogenes and male breast carcinoma: c-erbB-2 and p53 coexpression predicts a poor survival. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2948–2956.
48. Anelli A, Anelli TF, Youngson B, et al. Mutations of the p53 gene in male breast cancer. *Cancer* 1995;75(9):2233–2238.
49. Muir D, Kanthan R, Kanthan SC. Male versus female breast cancers: A population-based comparative immunohistochemical analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(1):36–41.
50. Rahman N, Seal S, Thompson D, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2007;39(2):165–167.
51. García MJ, Fernández V, Osorio A, et al. Analysis of FANCB and FANCN/PALB2 Fanconi Anemia genes in BRCA1/2-negative Spanish breast cancer families. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(3):545–551.
52. Brinton LA, Carreon JD, Gierach GL, et al. Etiologic factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs medical care system database. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(1):185–192.
53. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr Int J Paed* 2011;100(6): 814–818.
54. NCCN. NCCN Clinical Guidelines Version 1.2018: Genetic / Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian. 2018.
55. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: Summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2114–2122.
56. Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ* 2008;336(7646):709–713.
57. Grabellus F, Worm K, Willruth A, et al. ETV6-NTRK3 gene fusion in a secretory carcinoma of the breast of a male-to-female transsexual. *Breast* 2005;14(1):71–74.
58. Gooren LJ, van Trotsenburg MAA, Giltay EJ, van Diest PJ. Breast Cancer Development in Transsexual Subjects Receiving Cross-Sex Hormone Treatment. *J Sex Med* 2013;10(12):3129–3134.
59. Gooren L, Bowers M, Lips P, Konings IR. Five new cases of breast cancer in transsexual persons. *Andrologia*. 2015; 47(10):1202–1205.

НОВОСТИ И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА ПРИ МЪЖЕ

60. Sørensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of breast cancer in men with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998;93(2):231–233.
61. Cook MB, Guenel P, Gapstur SM, et al. Tobacco and alcohol in relation to male breast cancer: an analysis of the male breast cancer pooling project consortium. *Cancer Epidemiol Bio Prev* 2015; 24(3):520–531.
62. Khaw KT, Tazuke S, Barrett-Connor E. Cigarette Smoking and Levels of Adrenal Androgens in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 1988;318(26):1705–1709.
63. Brinton LA, Cook MB, McCormack V, et al. Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: Male breast cancer pooling project results. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(3):465
64. Casagrande JT, Hanisch R, Pike MC, et al. A Case-Control Study of Male Breast Cancer. *Cancer Res* 1988;48(5):1326–1330.
65. Johnson K, Pan C, Mao Y et al. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Risk factors for male breast cancer in Canada, 1994–1998. *Eur J Cancer Prev* 2002;11(3):253–263.
66. Olsson H, Ranstam J. Head trauma and exposure to prolactin-elevating drugs as risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(9):679–683.
67. Volm MD, Talamonti MS, Thangavelu M, Gradishar WJ. Pituitary adenoma and bilateral male breast cancer: An unusual association. *J Surg Oncol* 1997;64(1):74–78.
68. Ron E, Ikeda T, Preston DL, Tokuoka S. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(8):603–605.
69. Cocco P, Figgs L, Dosemeci M, et al. Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. *Occup Environ Med* 1998;55(9):599–604.
70. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Screening and Diagnosis NCCN guidelines, version 1.2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#breast_screening
71. Block W, Muradali D. Breast cancer in men. *CMAJ* 2013;185(14):1247.
72. Brenner RJ, Weitzel JN, Hansen N, Boasberg P. Screening-detected breast cancer in a man with BRCA2 mutation: case report. *Radiology* 2004;230(2):553–555.
73. van Geel AN, van Slooten EA, Mavrunac M, Hart AAM. A retrospective study of male breast cancer in Holland. *Br J Surg* 1985;72(9):724–727.
74. Ribeiro GG, Swindell R, Harris M, et al. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *The Breast* 1996;5(3):141–146.
75. Günhan-Bilgen I, Bozkaya H, Ustün EE, Memiş A. Male breast disease: clinical, mammographic, and ultrasonographic features. *Eur J Radiol* 2002;43(3):246–255.
76. Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al. Male breast carcinoma: A review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955–1996. *Cancer* 1999;85(3):629–639.
77. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Int Med* 2002;137(8):678–687.
78. Ravandi-Kashani F, Hayes TG. Male breast cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1998;34(9):1341–1347.
79. Sosnovskikh I, Naninato P, Gatti G, Caldarella P, Masullo M, De Brito LL LA. Synchronous bilateral breast cancer in men: A case report and review of the literature. *Tumori* 2007;93(2):225–7.
80. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast in males: A multiinstitutional survey. *Cancer* 1998;83(3):498–509.
81. O'Malley CD, Prehn AW, Shema SJ, Glaser SL. Racial/ethnic differences in survival rates in a population-based series of men with breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94(11):2836–2843.
82. Adibelli ZH, Oztekin O, Postaci H, Uslu A. The diagnostic accuracy of mammography and ultrasound in the evaluation of male breast disease: A new algorithm. *Breast Care* 2009;4(4):255–259.
83. Evans GFE, Anthony T, Appelbaum AH, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg* 2001;181(2):96–100.
84. Nguyen C, Kettler MD, Swirsky ME, et al. Male breast disease: pictorial review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2013;33(3):763–79.
85. Chen L, Chantra PK, Larsen LH, et al. Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. *Radiographics* 2006;26(4):993–1006.

86. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367(9510): 595–604.
87. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:3997–4013.
88. Volpe CM, Raffetto JD, Collure DW, et al. Unilateral male breast masses: cancer risk and their evaluation and management. *Am Surg* 1999;65(3):250–253.
89. Patterson SK, Helvie MA, Aziz K, Nees AV. Outcome of men presenting with clinical breast problems: The role of mammography and ultrasound. *Breast* 2006;12(5):418–423.
90. Morakkabati-Spitz N, Schild HH, Leutner CC, et al. Dynamic contrast-enhanced breast MR imaging in men: preliminary results. *Radiology* 2006;238(2):438–445.
91. Hines SL, Tan W, Larson JM, et al. A practical approach to guide clinicians in the evaluation of male patients with breast masses. *Geriatrics* 2008;63(6):19–24.
92. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46(8):1296–1316.
93. Westenend PJ. Core needle biopsy in male breast lesions. *J Clin Pathol* 2003;56(11): 863–865.
94. Burga AM, Fadare O, Lininger RA, Tavassoli FA. Invasive carcinomas of the male breast: A morphologic study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. *Virchows Arch* 2006;449(5):507–512.
95. Beer GM, Budi S, Seifert B, et al. Configuration and localization of the nipple-areola complex in men. *Plast Reconstr Surg* 2001;108(7):1947–1952.
96. Mathew J, Perkins GH, Stephens T, et al. Primary breast cancer in men: clinical, imaging, and pathologic findings in 57 patients. *Am J Roentgenol* 2008;191(6):1631–1639.
97. Deb S, Lakhani SR, Ottini L, Fox SB. The cancer genetics and pathology of male breast cancer. *Histopathol* 2016;68(1):110–118.
98. Everson RB, Lippman ME, Thompson EB, McGuire WL, Wittliff JL, De Sombre ER, et al. Clinical correlations of steroid receptors and male breast cancer. *Cancer Res* 1980;40(4):991–997.
99. Cutuli B, Le-Nir CC-S, Serin D, et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73(3):246–254.
100. van Gelder ME, Look MP, Bolt-de Vries J, et al. Clinical relevance of biologic factors in male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001;68(3):249–260.
101. Sánchez-Muñoz A, Vicioso L, Santonja A, et al. Male breast cancer: Correlation between immunohistochemical subtyping and PAM50 intrinsic subtypes, and the subsequent clinical outcomes. *Mod Pathol* 2018;31(2):299–306.
102. Bloom KJ, Govil H, Gattuso P, et al. Status of HER-2 in male and female breast carcinoma. *Am J Surg* 2001;182(4):389–392.
103. Agrawal A, Ayantunde AA, Rampaul R, Robertson JFR. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103(1):11–21.
104. Rudlowski C, Friedrichs N, Faridi A, et al. Her-2/neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;84(3):215–223.
105. Nilsson C, Johansson I, Ahlin C, et al. Molecular subtyping of male breast cancer using alternative definitions and its prognostic impact. *Acta Oncol* 2013;52(1):102–9.
106. Callari M, Cappelletti V, De Cecco L, et al. Gene expression analysis reveals a different transcriptomic landscape in female and male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(3):601–10.
107. Visfeldt J, Scheike O. Male breast cancer. I. Histologic typing and grading of 187 Danish cases. *Cancer* 1973;32(4):985–990.
108. Kornegoor R, Verschuur-Maes AHJ, Buerger H, et al. Molecular subtyping of male breast cancer by immunohistochemistry. *Mod Pathol* 2012;25(3):398–404.
109. Ge Y, Sneige N, Eltorky M, et al. Immunohistochemical characterization of subtypes of male breast carcinoma. *Breast Cancer Res* 2009;11(3):R28.
110. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, et al. Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N-acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. *Breast Cancer Res* 2012;14(1):R31

НОВОСТИ И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА ПРИ МЪЖЕ

111. Wu X, Chen H, Parker B, et al. HOXB7, a homeodomain protein, is overexpressed in breast cancer and confers epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res* 2006;66(19):9527–9534.
112. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144: 646–674.
113. Shaaban AM, Ball GR, Brannan RA, et al. A comparative biomarker study of 514 matched cases of male and female breast cancer reveals gender-specific biological differences. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(3):949–958.
114. Humphries MP, Rajan SS, Droop A, et al. A case-matched gender comparison transcriptomic screen identifies eIF4E and eIF5 as potential prognostic markers in male breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(10):2575–2583.
115. Chen W, Huang Y, Lewis GD, et al. Treatment Outcomes and Prognostic Factors in Male Patients With Stage IV Breast Cancer: A Population-based Study. *Clin Breast Cancer* 2017;1–9.
116. Giordano SH. Update on Locally Advanced Breast Cancer. *Oncologist*. 2003;8(6):521–530.
117. Stierer M, Rosen H, Weitensfelder W, et al. Male breast cancer: Austrian experience. *World J Surg* 1995;19(5):687–692.
118. Joshi MG, Lee K, Loda M, et al. Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome. *Cancer* 1996;77(3):490–498.
119. Borgen PI, Senie RT, McKinnon WM, Rosen PP. Carcinoma of the male breast: analysis of prognosis compared with matched female patients. *Ann Surg Oncol* 1997;4(5):385–388.
120. Nilsson C, Holmqvist M, Bergkvist L, et al. Similarities and differences in the characteristics and primary treatment of breast cancer in men and women - a population based study (Sweden). *Acta Oncol* 2011;50(7):1083–1088.
121. Salvadori B, Saccozzi R, Manzari A, et al. Prognosis of breast cancer in males: an analysis of 170 cases. *Eur J Cancer* 1994;30(7):930–935.
122. Clark JL, Nguyen PL, Jaszcz WB, et al. Prognostic variables in male breast cancer. *Am Surg* 2000;66(5):502–511.
123. Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(17):1330–1332.
124. Wernberg JA, Yap J, Murekeyisoni C, et al. Multiple primary tumors in men with breast cancer diagnoses - A SEER database review. *J Surg Oncol* 2009;99(1):16–9.
125. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: Prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(4):245–262
126. Narita D, Anghel A, Cimpean AM, et al. Interaction between estrogens and androgen receptor genes microsatellites, prostate-specific antigen and androgen receptor expressions in breast cancer. *Neoplasma* 2010;57(3):198–206.
127. Weber-Chappuis K, Bieri-Burger S, Hurlimann J. Comparison of prognostic markers detected by immunohistochemistry in male and female breast carcinomas. *Eur J Cancer* 1996;32A(10):1686–1692.
128. Folkerd EJ, Dowsett M. Influence of sex hormones on cancer progression. *J Clin Oncol* 2010;28:4038–4044.
129. Conzen SD. Minireview: nuclear receptors and breast cancer. *Mol Endocrinol* 2008;22(10):2215–2228.
130. Shaaban AM, Green AR, Karthik S, et al. Nuclear and Cytoplasmic Expression of ERB1 , ERB2 , and ERB5 Identifies Distinct Prognostic Outcome for Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2008;14:5228–5235.
131. Kwiatkowska E, Teresiak M, Filas V, et al. BRCA2 mutations and androgen receptor expression as independent predictors of outcome of male breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003;9(12):4452–4459.
132. Pich A, Margaria E, Chiusa L, et al. Androgen receptor expression in male breast carcinoma: Lack of clinicopathological association. *Br J Cancer* 1999;79(5–6):959–964.
133. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype ACOSOG 1031. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2342–2349.
134. MP Humphries, Rajan SS, H Honarpisheh, et al. Characterisation of male breast cancer: a descriptive biomarker study from a large patient series. *Nat Sci rep* 2017;7:45293.

135. Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: Analysis of SEER, 1983-2009. *Ann Surg Oncol* 2013;20(5):1545–1550.
136. Fields EC, Dewitt P, Fisher CM, Rabinovitch R. Management of male breast cancer in the United States: A surveillance, epidemiology and end results analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(4):747–752.
137. Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is Breast Conserving Therapy a Safe Modality for Early-Stage Male Breast Cancer? *Clin Breast Cancer* 2016;16(2):101–104.
138. Madden NA, Macdonald OK, Call JA, et al. Radiotherapy and Male Breast Cancer: A Population-based Registry Analysis. *Am J Clin Oncol* 2016;39(5):458–462.
139. Morrow M. Management of the Node-Positive Axilla in Breast Cancer in 2017. *JAMA Oncol* 2017;4(2):250–251.
140. Gennari R, Curigliano G, Jereczek-Fossa BA, et al. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? (Review). *Int J Oncol* 2004;24:663–670.
141. Albo D, Ames FC, Hunt KK, et al. Evaluation of lymph node status in male breast cancer patients: A role for sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77(1): 9–14.
142. Hill AK, Borgen PI, Cody HS. Sentinel node biopsy in male breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999;25(4):442–443.
143. Fogh S, Kachnic LA, Goldberg SI, et al. Localized therapy for male breast cancer: Functional advantages with comparable outcomes using breast conservation. *Clin Breast Cancer* 2013;13(5):344–349.
144. Perkins GH, Middleton LP. Breast cancer in men. *BMJ* 2003;327(7409):239–240.
145. Eggemann H, Ignatov A, Stabenow R, et al. Male breast cancer: 20-year survival data for post-mastectomy radiotherapy. *Breast Care (Basel)* 2013;8(4):270–275.
146. Chakravarthy A, Kim CR. Post-mastectomy radiation in male breast cancer. *Radiother Oncol* 2002;65(2):99–103.
147. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, et al. Adjuvant Systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 2005;104(11):2359–2364.
148. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):465–470.
149. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). *Br J Cancer* 1992;65(2):252–254.
150. Patel HZ, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. *Cancer* 1989;64(8):1583–1585.
151. Bagley CS, Wesley MN, Young RC, Lippman ME. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 1987;10(1):55–60.
152. Anelli TF, Anelli A, Tran KN, et al. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer* 1994;74(1):74–77.
153. Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, De Lafontan B, et al. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: The French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):868–879.
154. Sousa B, Moser E, Cardoso F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *Eur J Pharmacol* 2013;717: 71–83.
155. Ottini L, Palli D, Rizzo S, et al. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:141–155.
156. Zagouri F, Sergentanis TN, Koutoulidis V, et al. Aromatase inhibitors with or without gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic male breast cancer: A case series. *Br J Cancer* 2013;108(11):2259–2263.
157. Di Lauro L, Pizzuti L, Barba M, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone analogues in metastatic male breast cancer: results from a pooled analysis. *J Hematol Oncol* 2015;8(1):53.
158. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 149(1): 269–275.
159. Zagouri F, Sergentanis TN, Azim HA, et al. Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151(1):141–147.
160. Di Lauro L, Vici P, Barba M, et al. Antiandrogen therapy in metastatic male breast cancer: results from an updated analysis in an expanded case series. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(1):73–80.

НОВОСТИ И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА ПРИ МЪЖЕ

161. Maugeri-Sacca M, Barba M, Vici P, et al. Aromatase inhibitors for metastatic male breast cancer: molecular, endocrine, and clinical considerations. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147(2):227–235.
162. Labrie F, Bélanger A, Luu-The V, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer. *Endocr Rev* 2005;26:361–379.
163. Martinez CV, Fernández-Morales LA, Oliveres H, et al. Fulvestrant plus LHRH analogues in male with synchronous breast and prostate cancer. *Ann Oncol* 2017;28(8):2027–2028
164. Sorscher S. A First Case of Male Breast Cancer Responding to Combined Aromatase Inhibitor/ Palbociclib Therapy. *Int J Cancer Clin Res* 2016;3(7):069.
165. Malik F, Naveed A, Jafri SM, Mark L, et al. Real world experience of palbociclib in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(15):e18094–e18094.
166. Castellon AB, Nguyen SM, Naraine AMM, et al. Initial Response to Therapy with Fulvestrant and Cyclin-Dependent Kinase 4 / 6 Inhibitor in a Male with Stage IV Breast Cancer. *Mathews J Cancer Sci* 2017;2:2–6.
167. Katayama K, Yamagishi J, Kashiwagi B. A case of male breast cancer for which mTOR inhibitor was effective with advanced renal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013;40(3):365–369.
168. Brannon AR, Frizziero M, Chen D, et al. Biomarker analysis of a male breast cancer patient with prolonged stable disease under mTOR/PI3K inhibitors BEZ235/everolimus. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2016;a000620.
169. Zindy F, den Besten W, Chen B, et al. Control of spermatogenesis in mice by the cyclin D-dependent kinase inhibitors p18(Ink4c) and p19(Ink4d). *Mol Cell Biol* 2001; 21(9):3244–3255.
170. Hayes T. Pharmacotherapy for male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(6):701–708.
171. Volm MD. Male breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4:159–164.
172. Hunt JT. Discovery of Ixabepilone. *Mol Cancer Ther* 2009; 8(2):275–281.
173. Cigler T, Vahdat LT. Eribulin mesylate for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(9):1587–1593.
174. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol* 2013; 24(6): 1434–1443.
175. Cardoso FS, Costa A, Papadopoulos E, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 1–24.

////////////////////////////////////

**ХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ПРИ ЛИМФЕДЕМ,
СВЪРЗАН С КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

////////////////////////////////////

**доц. г-р Добромир Димитров, гм
проф. г-р Ташко Делийски, гмн
г-р Цветомир Иванов
г-р Мартин Караманлиев**

Клиника по онкологична хирургия, УМБАЛ *Георги Странски* – Плевен

ХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ПРИ ЛИМФЕДЕМ, СВЪРЗАН С КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

доц. д-р Добромир Димитров, дм
проф. д-р Ташко Делийски, дмн
д-р Цветомир Иванов
д-р Мартин Караманлиев

Клиника по онкологична хирургия, УМБАЛ Георги Странски – Плевен

ОБЗОР

Хирургията заема все по-голям дял в интердисциплинарния подход при третирането на лимфедем (ЛЕ) на ръка, свързан с карцином на гърда (КГ). Хирургът играе важна роля за неговата профилактика, ранна диагностика и своевременно оперативно лечение. Доказана е ползата от профилактично ориентирания оперативнотехнически подход при аксиларна лимфна дисекция чрез екзактна лимфо- и хемостаза и сентинелна биопсия. Добавят се и аксиларно картографиране на лимфния оток на ръката и профилактични лимфатико-венoзни анастомози. В диагностичен аспект хирургът допринася за възможно най-ранно откриване на прояви на ЛЕ, още в предклиничния му стадий, което е най-важна предпоставка за повишаване на успеха на рехабилитационно третиране. В лечебен план хирургията вече се намесва успешно и в най-ранните стадии на ЛЕ чрез лимфатико-венуларни анастомози и трансфер на васкуляризиран лимфен възел, а при авансирани стадии на заболяването се прилагат облекчаващи редукиционни операции (ексцизия на кожа и подкожие и липектомия).

Увод

Лимфедемът (ЛЕ) е хронично болестно състояние, причинено от смущение на лимфоотичането в определен регион на тялото. При карцином на гърда (КГ) горният крайник е индиректно потърпевш, тъй като неговите лимфоотичащи съдове преминават и през аксиларна област, където биват увредени от лечебни процедури (операция,

лъчелечение (ЛЛ)) или от регионална прогресия на болестта. В клиничната практика се използва терминът *лимфедем* като израз на най-характерна проява на смутеното лимфоотичане, но трябва да се има предвид, че се касае за комплекс от патофизиологични и патоморфологични процеси, водещи до богата клинична изява – от лека уморяемост и тежест в ръката до тежка елефантиаза и кожни увреди.

Роля на хирургията за профилактика и третиране на ЛЕ, свързан с КГ

Ролята на хирургията нараства през последните години и предпоставките за това са следните:

1. Въпреки доказаната ефективност на неоперативното третиране на ЛЕ, включващ различни варианти на комплексната деконгестивна терапия (КДТ), в момента няма постижения при превенцията му. Рехабилитационният контрол е терапевтично ориентиран и целесъобразен при наличие на патофизиологични, морфологични, субклинични и клинични данни за ЛЕ. Доколко ранната рехабилитация може да предотврати ЛЕ е още дискутабилно, въпреки че вече има данни за благоприятния ефект на ранните упражнения на раменната става и масажа в 1-ва седмица след операцията. Общоприетите в рутинната практика препоръки към пациентите за двигателен режим на ръката, позиционно поведение и предпазване от нараняване са потенциално ефективни при предклиничния стадий на заболяването.¹

2. Хирургията е основната причина за ЛЕ с намесата върху лимфната система на ръката по време на аксиларната лимфна дисекция. По-слабо е влиянието на ЛА, при което са внедрени щадящи аксиларни техники.

3. Съвременната хирургия разполага с оперативни методи, повлияващи на ЛЕ в случаите, при които КДТ е изчерпала своите възможности.

4. Съвременната хирургия е разработила и внедрила такива оперативни методи, които постигат реална превенция на ЛЕ.

Патофизиология, патоморфология и клиника на ЛЕ

Патофизиология и патоморфология.

След настъпилата увреда на лимфносъдовата система, през която преминава лимфата, се включва компенсаторна регенерация на лимфни съдове, но постепенно удебеляването на базалната мембрана на кожните лимфни капилляри прогресира.² Това води до задържане на богата на протеин течност в интерстициалното пространство. Оточната тъкан засилва процесите на активиране на фибробластите, адипоцитите, кераноцитите и възпалителните клетки, което води до засилено депониране на колаген и мазнини с фиброзиране и развитие на възпалителни процеси.²⁻⁴ Прогресията води до тежка елефантиаза и кожни промени, дължащи се и на вторично настъпил венозен застои.^{3,4}

Етиология и честота. По правило ЛЕ на ръката е най-тежкото и най-честото късно усложнение след операция и ЛА при КГ.²⁻⁸ Честотата му варира в широки граници от 2% до 83%.^{2,4,6,8} Колкото по-агресивна е тактиката в аксилата (по-голям обем лимфна дисекция), толкова е по-голяма е честотата на заболяването, без да се изключи рискът дори и при най-малката по обем дисекция, каквато е сентинелната, където ЛЕ се среща от 5 до 14%.⁷ Това дава основание да се приеме, че механизмите на заболяването не са напълно изяснени.^{2,7} Неблагоприятен фактор е наличието на повишен индекс на телесна маса (ВМІ).⁷ Лъчелечението е независим фактор, повишаващ риска от ЛЕ.⁶ Най-честите прояви на заболяването с оток се демонстрират до края на 8-те месеца от първата година след третирането, а 75% го получават до 3-та година.^{2,5,7} Заболяването може да се развие веднага след операцията.⁴

Клинични прояви. По правило ЛЕ, като болестно състояние, е свързан с редица субективно и обективно установими прояви. Отокът на крайника е от най-характерните. Другите възможни прояви са: тежест, стягане, втвърдяване, ограничение на движението, сърбеж, лек обратим оток, тежък необратим оток, елефантиаза, кожни възпаления, кожни промени (хиперкератоза, хиперпигментация, индурация, папиломи), невропатия на plexus brachialis, възможно развитие на ангиосарком и поява на синдром на *Stewart-Treves*.²⁻⁸ Важно за клиничната практика е да се има предвид, че преди появата на оток заболяването е започнало и въпреки че този период се нарича предклиничен или нулев стадий, почти винаги има някои от гореизброените симптоми. Познаването на тези особености и съобразяването с тях дава основата на изграждането на принципи на профилактика и третиране, като впоследствие се отрича промяна в оперативното третиране на заболяването – от една страна ранна намеса, а от друга – по-голяма активност при началните стадии.

Класификация на ЛЕ

Най-широко използвана класификация е тази на Международната асоциация по лимфология.^{3,4,8}

0 стадий (безедем, латентен, предклиничен). Симптоми: тежест и уморяемост на ръката, чувство за стягане и втвърдяване, сърбеж, слабост на ръката, скованост, лека болка, ограничение на движенията.

I стадий (ранен, лек обратим оток). Симптоми: както при 0 стадий, поява на мек и лек оток, обратим при покой и вдигане на ръката, поява на обратими трапчинки при натиск.

II стадий (умерено твърд, слабообратим оток). Симптоми: отокът е по-твърд, слабо се повлиява от повдигане на ръката, не се явяват трапчинки при натиск поради настъпването на фиброзиране.

III стадий (на тежък оток до елефантиаза). Симптоми: добавят се кожни промени, хиперкератоза и папиломатоза. Също така мускулната сила намалява, кожните гънки се заличават, засилва се чувството на тежест и пълнота. Възможно е развитие на ангиосарком и синдром на *Stewart-Treves*.

Диагностика и мониториране на ЛЕ

С появата на оток и неговото обективизиране диагнозата вече е сигурна. По-трудно се откриват ранни симптоми, тъй като някои от тях са сходни с други следоперативни последици от намесата в аксиларния регион – ограничаване на движенията в раменна става, чувство за слабост, тръпнене и т.н.²⁻⁹ В клиничната практика се е наложило измерването на обиколка на ръката през десетсантиметрови интервали.⁹⁻¹⁴ Поява на разлика в обиколката спрямо другата ръка, по-голямо от 10%, се приема като предклиничен стадий на ЛЕ. Поява на 2 – 3 cm разлика има при лек оток; наличие на разлика от 3 – 5 cm – при среден оток, а наличие на разлика, по-голяма от 5 cm, насочва към тежък оток. Други методи са: измерване на обема на принципа на изместване на течност (вода), дуплер-ехографията за оценка на състояние на тъканите и загържане на течност и магнитно-резонансна томография (МРТ).^{6,8,9}

Инфрарчервената флуоресценция (NIRF) е най-добрият начин за оценка на лимфносъдовия статус; предимство на метода е, че може да диагностицира ЛЕ в предклиничен стадий в скринингов план. Освен това чрез него се дава възможност за интраоперативно ръководене на микрохирургични операции за третиране на ЛЕ и за мониториране на ефекта от тези операции. Лимфосцитиграфия се препоръчва като ценен метод за установяване на анатомичната позиция на лимфни съдове и техния функционален статус, но трудоемкостта и неиндифицирането на малки лимфни съдове ограничава широкото ѝ приложение.^{9,14}

Хирургични методи за профилактика и лечение на лимфедем

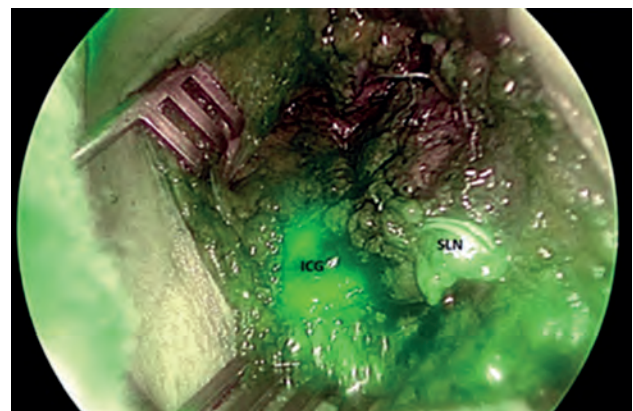
Профилактично ориентиран подход.

В оперативно-тактически и оперативно-технически аспект от полза за намаляване на риска от ЛЕ са следните стратегии: щадяща оперативна тактика и техника, сентинелната биопсия, обратно аксиларно лимфно маркиране и лимфовенозно анастомозиране. Щадящият хирургичен подход включва избягване на най-големия обем лимфна дисекция на аксила, което означава ниво III да се третира само в редки случаи, при видимо засягане на ниво II и данни за ограничено ангажиране на лимфни възли от ниво III. Щадящата оперативна техника включва и лимфна дисекция с екзактно третиране на многобройни лимфни пътища с лигатури, електрокоагулатор или ултразвукова енергия.

Втори подход е приложение на сентинелна лимфна биопсия (СЛБ) при всички индицирани случаи с цел ограничаване на обема на аксиларна лимфна дисекция (АЛД) при колкото се може повече пациентки. По правило СЛБ включва откриване и изследване на първия по пътя на лимфното метастазиране лимфен възел и определяне на лимфния статус на аксилата като цяло; при липса на метастази в тези лимфни възли се ограничават отстраняването на останалите лимфни възли.^{5, 8, 15, 16} В последно време са разработени и нови методи (освен багрилен и радионуклиден) за откриване на сентинелни лимфни възли – магнитен и имунофлуоресцентен.^{6, 8, 16, 17}

Допълнителен метод, подпомагащ щадящото третиране на аксила, е т.нар. обратно аксиларно лимфно маркиране/картографиране – Axillary Reverse Mapping.^{8, 18-22} При този метод се запазва само тази част от аксиларната лимфна система, която е ангажирана с лимфооттока на ръката. Из-

хожда се от хипотезата, че гърдата и ръката имат самостоятелни лимфни пътища и възли, разположени в аксилата. Инжектираното субкутанно в мишицата лимфотропното багрило (*isosulfan blue*) идентифицира съдове и лимфни възли, отговорни за лимфооттока от ръката, и така те могат да бъдат запазени. В същото време чрез приложение на радионуклиден метод се откриват сентинелни лимфни възли на гърдата и се отстраняват само те (СЛБ). При възможност се запазват възлите, грениращи ръката, само ако не влизат в обема на АЛД на първо и второ ниво или не съвпадат със сентинелните лимфни възли. Чрез тази превантивна процедура се постига снижаване на честотата на ЛЕ с 14-29%.^{8, 23-27} За аксиларно лимфно маркиране е възможно да се използва и имунофлуоресценция чрез инжектиране подкожно в рамото на *Indocyanine green* и багрило като *Patent blue V* в паренхима на гърдата за осъществяване на СЛБ. За първи път нашият екип използва този подход при пациентка с КГ през юли 2018 г. Доказани и проследени бяха лимфните възли, грениращи ръката чрез имунофлуоресценция. В същото време беше открит и биопсиран сентинелен лимфен възел за лимфооттичането от гърдата (Фиг. 1).



Фигура 1. Първи случай у нас на интраоперативна имунофлуоресценция с *Indocyanine green* (ICG) за Axillary Reverse Mapping и багрилен метод с *Patent Blue V* за СЛБ (SLN) при пациентка с КГ

ХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ПРИ ЛИМФЕДЕМ, СВЪРЗАН С КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Лимфатиковенозната профилактична анастомоза цели създаване на директна връзка между лимфен съд на ръка и аксиларна вена, която да осигури лимфооттичане, ако след операцията останалите неувредени лимфни пътища се окажат недостатъчни да поемат целия лимфен ток.^{7, 28} Анастомозата се извършва чрез микросъдова техника по време на онкологична операция с АЛД. Лимфният съд се открива чрез лимфотропно багрило (*isosulfan blue*), инжектирано във воларната повърхност на мишницата преди кожната инцизия, след това се клампира преди вливането му в лимфен възел и след отстраняване на възела се прави анастомоза между този аференден лимфен съд и аксиларната вена. Съобщава се за сигнификантно намаляване на честотата на ЛЕ в първите 18 месеца след операцията от 30% на 4.5%.^{7, 29}

Терапевтично ориентиран подход.

Базира се на два основни принципа: подобряване на физиологичното лимфооттичане и редукция на тъкани. Към първата група операции се причисляват лимфатиковенозни анастомози и трансфер на васкуляризиран лимфен възел. При лимфатиковенуларни анастомози лимфооттичането се осигурява чрез създаване на анастомози между лимфни съдове и малки субдермални венули в областта на мишница.^{8, 10, 11, 26-29} Това е минимално инвазивна техника с кожен разрез от 1 – 2 см с местна анестезия. Откриването на функциониращи лимфни съдове става най-добре с имунофлуорография с *indocyanine green*. Индикациите за лимфатиковенуларни анастомози възникват още с първата поява на лимфедем в неговия обратим етап на фона на провеждащата се вече нехирургична терапия. Тази стратегия е сравнително нова и е в противоречие с предходно приеманите контраиндикации за такъв подход при ранни стадии. Клинични проучвания установяват благоприятно повлияване при 92% от пациентите.^{8, 26-29}

Трансферът на васкуляризиран лимфен възел е друг хирургичен метод за подобряване на функционалното състояние на лимфооттичането.^{8, 11, 30, 31} При него мекотъканно ламбо, съдържащо лимфен възел с асоциирана артерио-венозна система, се взема от здраво донорско място и се присажда в аксилата на ръка с ЛЕ. Приема се, че подобряването на лимфооттичането се дължи на абсорбиционен ефект и на стимулиране на неолимфоангиогенеза.³⁰ Индикациите са стадий II и III на ЛЕ с изчерпано неоперативно третиране, като все още не е проучен ефектът при ранни стадии.^{8, 11, 30, 31}

Редукиционна хирургия при ЛЕ включва ексцизия на кожа и подкожие и липектомията. Чрез ексцизия на кожа и подкожие необратимо увредените тъкани биват ексцизирани до дълбоката фасция. Полученият дефект се покрива с разцепено кожно ламбо, получено от ексцизирания оперативен материал.^{3, 4, 8, 12, 29} Индикации за тази операция се поставят при тежки фибросклеротични промени в крайния стадий на ЛЕ. Въпреки предложените модификации усложненията на самата операция продължават да са чести.²⁹ Липектомията чрез липосукционна техника цели отстраняване на фиброзно променена хипертрофирала подкожна тъкан.^{3, 4, 8, 32} Прилага се при стадий II и III на болестта, не повлияваща се от консервативно лечение. Контраиндикация е наличие на инфекция.³² Все повече усилия се полагат да бъдат използвани комбинирани хирургични процедури за третиране на ЛЕ, с което се постига по-висока ефективност.^{8, 33, 34}

ЛИТЕРАТУРА

1. Павлова К. Комплексна медицинска рехабилитация при карцином на гърда. Поведение при карцином на гърда. *Клинично ръководство МОРЕ 2013*, Национален експертен борд, Варна, 2013

2. Rockson G. Lymphedema. *Am. J Med* 2001; 110(4): 288-95
3. Debus E.S. Erkrankungen der Lymphgefäße. In Debus E.S., W. Gross (Eds) *Operative interventionelle Gefäßmedizin*, Elsevier, München 2007 (815-824)
4. Baumeister R. Chirurgie des Lymphgefäßsystems. In Hepp W. (Ed) *Gefäßchirurgie*. Elsevier, München 2007 (697-709)
5. Lawenda BD, Mondry TE, Jonstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 8-24
6. Делийски Т. Ред. Хирургия на млечната жлеза. Изд. Проф. Марин Дринов, 2012
7. Hespe G.E. Pathophysiology of Lymphedema in Greene AK, ed. *Lymphedema*. Springer 2015, 9-18.
8. Gallagher K, Marulanda S, Gray S. Surgical Intervention for Lymphedema. In *Changing Paradigms in Breast Cancer Diagnosis and Treatment*, K. Hunt Ed. Elsevier 2018
9. O'Donnell TF, Rasmussen JC, Sevik-Muraca EM. New diagnostic modalities in the evaluation of lymphedema. *J Vasc Surgery Venous Lymphat Disord* 2017; 5(2): 261-73
10. Demitras Y, Ozturk N, Yapici O et al. Supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis and lymphaticovenous implantation for treatment of unilateral lower extremity lymphedema. *Microsurgery* 2009; 29(8): 609-18
11. Becker C, Vasile JV, Levine JL, et al. Microlymphatic surgery for the treatment of iatrogenic lymphedema. *Clin Plast Surg* 2012; 39(4): 385-98
12. Allen RJ, Cheng M-H. Lymphedema surgery: patient selection and an overview of surgical techniques. *J Surg Oncol* 2016; 113(8): 923-31
13. Becker C, Assouad J, Riquet M et al. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg* 2016; 243(3): 313-5
14. Shaltelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, et al. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(1): 55-81
15. Suami H, Chang DW. Overview of surgical treatments for breast cancer-lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126(6): 1853-63
16. Делийски Т. Биопсия на сентинелните лимфни възли. Изд. ВМИ, Плевен, 2004
17. Делийски Т. Анатоомофизиологични и хирургични аспекти на аксиларната дисекция на сентинелните лимфни възли при рак на млечната жлеза. Дис. труд, ДМН, 2007
18. Bonetti C. *Axillary Reverse Mapping* *Y. Am. Coll. Surg.* 2008; 206: 1038-1044
19. Ochoa D, Korourian S, Bonetti C. et al. Axillary reverse mapping: five-year experience. *Surgery* 2014; 156(5): 1261-8
20. Merchant SJ, Chen SL. Prevention and management of lymphedema after breast cancer treatment. *Breast J* 2015; 21(3): 276-84
21. Ochoa D, Klimberg VS. Surgical strategies for prevention and treatment of lymphedema in breast cancer patients. *Curr Breast Cancer Rep* 2015; 7(1): 1-7
22. Tummel E, Ochoa D, Korourian S, et al. Does axillary reverse mapping prevent lymphedema after lymphadenectomy? *Ann Surg* 2016; 265(5): 987-92
23. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, et al. Axillary reverse Mapping (ARM): a new concept to identify and enhance lymphatic preservation. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(6): 1890-5
24. Nos C, Kaufmann G, Clough KB, et al. combined axillary reverse mapping (ARM) technique for breast cancer patients requiring axillary dissection. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(9): 2550-5
25. Bonetti C, Korourian S, Bland K, et al. Axillary reverse mapping and preserving arm lymphatics may be important in preventing lymphedema during sentinel lymph node biopsy. *J Am Coll Surg* 2008; 206(5): 1038-42
26. Han JW, Seo YJ, Chi JE, et al. The efficacy of arm node preserving surgery using axillary reverse mapping for preventing lymphedema in patients with breast cancer. *J breast Cancer* 2012; 15(1): 91-7
27. Gennaro M, Maccauro M, Sigari C, et al. Selective axillary dissection after axillary reverse mapping to prevent breast-cancer-related lymphedema. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(12): 1341-5
28. Chang DW, Suami H, Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132(5): 1305-14

ХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ПРИ ЛИМФЕДЕМ, СВЪРЗАН С КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

29. Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH, et al. Review of current surgical treatments for lymphedema. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(4): 1195-201
30. Cheng M-H, Chen S-C, Henry SL, et al. Vascularized groin lymph node flap transfer for postmastectomy upper limb lymphedema: flap anatomy, recipient sites, and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131(6): 1286-98
31. Dayan JH, Dayan E, Kagen A, et al. The use of magnetic resonance angiography in vascularized groin lymph node transfer: an anatomic study. *J reconstr Microsurg* 2014; 30(1): 41-5
32. Bronson H, Svensson B, Ohlin K. Suction-assisted lipectomy. In Greene AK, Slavin SA, Bronson H, editors. *Lymphedema*. Cham (Switzerland): Springer international Publishing 2015. P. 313-24
33. Akita S, Mitsukawa N, Kuriyama M, et al. Comparison of vascularized supraclavicular lymph node transfer and lymphaticovenular anastomosis for advanced stage lower extremity lymphedema. *Ann Plast Surg* 2015;74(5): 573-9
34. Saaristo AM, Niemi TS, Viitanen TP, et al. Microvascular breast reconstruction and lymph node transfer for postmastectomy lymphedema patients. *Ann Surg* 2012; 255(3): 468-73

////////////////////////////////////

**ОСТЕОНЕКРОЗА НА ЧЕЛЮСТНИ КОСТИ, СВЪРЗАНА
С АНТИРЕЗОРБТИВНИ И АНТИАНГИОГЕННИ
СРЕДСТВА – РИСКОВЕ, ПРОФИЛАКТИКА И
ПОВЕДЕНИЕ**

////////////////////////////////////

доц. д-р Павел Станимиров, гм

Клиника по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ *Александровска* – София
Катедра Орална и лицево-челюстна хирургия, Медицински университет – София

ОСТЕОНЕКРОЗА НА ЧЕЛЮСТНИ КОСТИ, СВЪРЗАНА С АНТИРЕЗОРБТИВНИ И АНТИАНГИОГЕННИ СРЕДСТВА – РИСКОВЕ, ПРОФИЛАКТИКА И ПОВЕДЕНИЕ

доц. д-р Павел Станимиров, дм

Клиника по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ *Александровска* – София
Катедра Орална и лицево-челюстна хирургия, Медицински университет – София

ОБЗОР

Разгледан е въпросът с остеоанекрозата на челюстните кости във връзка с употребата на антирезорбтивни агенти – бифосфонати и *denosumab*. Статията акцентира върху рисковите фактори за развитие на некроза, както и върху водещото място на превенцията. Рискът за развитие на остеоанекроза на челюстните кости след зъбна екстракция при пациенти, провеждащи антирезорбтивна терапия, е висок. Санацията на устната кухина преди започване на терапията с отстраняване на всички зъби, неподлежащи на консервативно лечение или с лоша прогноза, е водеща за намаляване на риска от развитието на некроза на челюстите.

Лечението на челюстната остеоанекроза е трудно, неясно и спорно. Няма силни доказателства в подкрепа на всяка конкретна намеса в управлението на заболяването поради липсата на рандомизирани контролирани проучвания с добър дизайн. Няма единно мнение дали пациентите с некроза трябва да получат симптоматично лечение като антисептици, антибиотици, обезболяващи и евентуално – минимален гебридъм, или да се приложи резекционна хирургия, целяща излекуване. Статията обсъжда алтернативни възможности и подходи за контрол на заболяването, базирани на общоприети препоръки и практики и в съображение с липсата на доказателства с висока степен по този проблем.

Увод

Антирезорбтивните агенти като бифосфонати (БФ) и *denosumab* имат благоприятно въздействие при пациенти с остеоанекроза, метастатично костно заболяване и мултиплен миелом. Те намаляват възникването на събития, свързани със

скелета, и цялостно подобряват качеството на живот (КЖ).^{1, 2} Въпреки това е добре известно, че при пациенти, приемащи антирезорбтивни средства, може да се развие некроза на челюстните кости. Медикаментозно свързаната остеоанекроза на челюстите (Medication-related osteonecrosis

of the jaw, MRONJ) е потенциално тежък нежелан страничен ефект, свързан с болка, инфекция, нарушена функция, необходимост от много чест прием на антибиотици и цялостно нарушаване на КнЖ.

В научната литература има противоречиви данни за заболяването, честотата и лечението. Рандомизирани проучвания докладват за ниска честота на развитието на MRONJ като страничен ефект. Формирането на нагласа за рядко срещан страничен ефект, както е спонтанната некроза (без провокиращ фактор), неотчитането на значението на генталната санация преди старта на терапията, както и високият риск за некроза след зъбна екстракция направи челюстната некроза честата патология за оралната и лицево-челюстна хирургия. Случаите на некроза след зъбна екстракция на фона или след прием с БФ и *denosumab* са много. Отворен е въпросът дали всички пациенти, приемащи антирезорбтивни средства, развиват челюстна некроза след екстракция. Независимо че MRONJ е актуален проблем, научната литература, базирана на доказателства, е оскъдна.

Дефиниция и патогенеза

Остеонекрозата на челюстните кости се дефинира като наличие на открита кост на мандибулата или максилата с гавност повече от осем седмици при отсъствие на предходно лъчелечение.³ В научната литература се срещат следните абревиатури, отнасящи се до проблема: BRONJ – бифосфонат-свързана остеонекроза, ARONJ – остеонекроза, свързана с прием на антирезорбтивни средства, и MRONJ. За да се разграничи медикаментозно свързаната остеонекроза на челюсти от други състояния, протичащи със забавено оздравяване на челюстни рани, трябва да са налице следните критерии: (1) настоящо или предходно лечение с БФ, *denosumab* или антиангиогенни

средства; (2) оголването на костта трябва да е за повече от осем седмици или да са налични интраорални или екстраорални фистули, свързани с челюстните кости, както и да не е провеждано лъчелечение в зоната.⁴

Патофизиологията на MRONJ не е напълно изяснена. Хипотезите, опитващи се да обяснят MRONJ, включват нарушаване в костното ремоделиране, свръхсупресия на костната резорбция, потискане на ангиогенезата, повтаряща се микротравма, потискане на имунитета, дефицит на вит. D, токсичност в меките тъкани от БФ, възпадение, инфекция и др.⁴

Медикаментозно свързаната остеонекроза на челюстните кости може да се наблюдава във връзка с приложение на следните лекарствени средства (Фиг. 1, 2 и 3):

1. Интравенозни бифосфонати или орални бифосфонати.^{4,0} Те довеждат до апоптоза на остеокластите предимно в местата на костна резорбция⁰, в по-малка степен оказват ефект върху остеокластичните прекурсори в костния мозък и имат лек антиангиогенен ефект върху малките кръвоносни съдове (*alendronate*, *zoledronate*)⁵. Изследвания при пациенти с карцином, лекувани със *zoledronate*, намират намаляване на VEGF.⁶ По правило БФ оказват токсичен ефект върху меките тъкани.⁷ При *in vitro* експозиция на БФ множество клетъчни видове (цервикални, простатни и орални епителни клетки) са подложени на повишена апоптоза или намалена пролиферация.⁸

2. Инхибитори на RANK-лиганда (*denosumab*). Инхибират диференциацията и функцията на остеокластите и повишават апоптозата, което довежда до намаляване на костната резорбция и ремоделирането.^{4,9}

3. Мощни антиангиогенни средства. Поради инхибиране на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) могат да доведат до аваскуларна костна некроза (*bevacizumab*).¹⁰

ОСТЕОНЕКРОЗА НА ЧЕЛЮСТНИ КОСТИ, СВЪРЗАНА С АНТИРЕЗОРБТИВНИ...

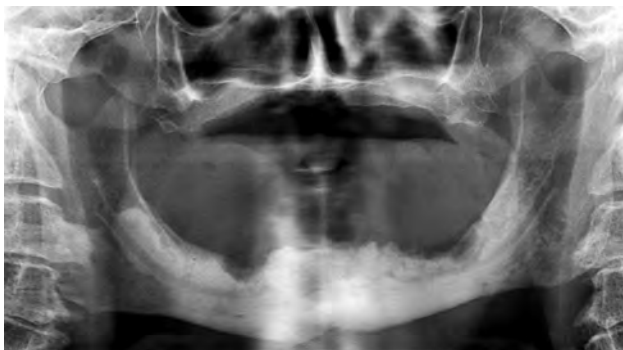
4. Мощни тирозинкиназни инхибитори (TKIs). В резултат на необратимо инхибиране на взаимоотношенията между няколко клетъчни мембранни интрацелуларни транскрипционни фактори довеждащи до клетъчна смърт (*sunitinib*).¹¹



Фигура 1. MRONJ на горна челюст – формирани са подвижни костни секвестри



Фигура 2. MRONJ на долна челюст



Фигура 3. Двустранна остеонекроза на долната челюст

Рискови фактори

Рискови фактори, свързани с медикацията. В тази категория се отнасят видът на лекарственото средство и индикациите за приложение. Терапевтичните показания са групирани в две категории: злокачествени заболявания и остеопороза/остеопения. Лекарствените средства се групират в две категории: БФ и не-БФ (други антирезорбтивни или антиангиогенни средства). Рискът за MRONJ при онкологични пациенти, приемащи *zoledronate* (проучвания с доказателства от първо ниво), е 1% (100 случая на 10000 пациенти). Рискът за MRONJ при онкологично болни, лекувани с *zoledronate*, е 50 – 100 пъти по-висок спрямо плацебо група.¹²⁻¹⁵

Замяната на БФ (*zoledronate*) с *denosumab* е рисков фактор за развитие на MRONJ. По правило БФ и RANKL-инхибиторите адитивно повишават риска от некроза.¹⁶ При пациенти, лекувани с *denosumab*, рискът от MRONJ варира от 0.7% до 1.9% (70 – 90 случая на 10000 пациенти)^{12, 15} и е сравним с риска от MRONJ при пациенти, лекувани с *zoledronate*¹⁷⁻¹⁹. При *denosumab* се наблюдава по-ранна проява на MRONJ в сравнение с *zoledronate* и *ramidronate*.²⁰ Изследване установява, че некрозите, свързани с *denosumab*, са наблюдавани средно след 14 дози от средството в места с травми от протези.²¹ Рискът за MRONJ при пациенти, приемащи антиангиогенен агент като *bevacizumab*, е 0.2% (20 случая на 10000)²², като рискът се повишава на 0.9% (90 случая на 10000) в случаите, при които освен *bevacizumab* се прилага и *zoledronate*²².

Полуживот на антирезорбтивните агенти в костите. Крайният полуживот (*terminal half-life*) на БФ в костите е 11.2 години.²³ Това се дължи на висок афинитет и необратимо свързване с хидроксиапатитните кристали в костите. *Denosumab* не се свързва с костите, метаболизира се от ензима CYP450 в черния дроб или бъбреци-

те, като има полуживот от 26 дни.²⁴ Това предполага по-лесно лечение на некрозите, свързани с *denosumab*.

Продължителност на лечението с антирезорбтивни средства. Продължителността на лечението е рисков фактор за развитие на MRONJ. При онкологични пациенти, приемащи *zoledronate* или *denosumab*, рискът от некроза в първата година е 0.6% и респ. 0.5%, нараства на 0.9% и 1.1% на втората година и е 1.3% и 1.1% на третата година¹⁷, като за *denosumab* се отчита пласто между втора и трета година^{17, 25}.

Хирургични процедури като рисков фактор. Денто-алвеоларната хирургия се счита за главен рисков фактор за развитие на MRONJ. Зъбната екстракция е посочвана като отключващ фактор в 52 – 61%.^{25, 26} При онкологични пациенти, провеждащи лечение с венозни БФ, екстракцията на зъб повишава риска от некроза 33 пъти.²⁶ Рискът от развитие на некроза след поставяне на зъбни импланти или други процедури с оголване и манипулация в челюстните кости е съпоставим с този при зъбна екстракция. Онкологични пациенти, приемащи интравенозен *zoledronate*, *ibandronate* или *ramidronate*, носещи зъбни протези, имат два пъти по-висок риск от развитие на некроза.²⁶

Анатомични фактори. MRONJ е вероятно да се развие в долната челюст (73%), отколкото в максилата (22.5%). В 4.5% се ангажират и двете челюсти.²⁶

Придружаващи орални заболявания. Пародонтални заболявания, периапикални възпалителни лезии са рискови фактори за некроза.²⁷

Демографски, системни фактори, комедикация. Възраст и пол се отчитат като рискови фактори.²⁵⁻²⁷ По-високата честота при жени вероятно е отражение на основното заболяване (карцином на гърда, остеопороза), за което се назначават антирезорбтивни средства. Приемът на корти-

костероиди се свързва с повишен риск от MRONJ при пациенти на антирезорбтивна терапия.²⁵⁻²⁷ Допълнителното приложение на антиангиогенни агенти, в допълнение към антирезорбтивни средства, се свързва с повишаване на риска от челюстна некроза.^{22, 25} Придружаващите заболявания като анемия (Hb < 100 g/l) и диабет се свързват с повишен риск от MRONJ.^{12, 26}

Профилактика на MRONJ

Всеки пациент, при който се очаква/предвижда провеждане на антирезорбтивна терапия, трябва да се консултира с подходящ специалист по дентална медицина. Ранното скриниране и навременното дентално саниране намаляват риска от MRONJ.^{22, 28, 29, 30} Няколко проспективни проучвания намират намаляване на риска от MRONJ при провеждане на дентален скрининг и осъществяване на подходящо дентално лечение преди започване на антирезорбтивната медикация.^{25, 31, 32-34} Превантивните процедури са намалили риска³⁵ от MRONJ трикратно³⁴, като се отчита и намаляване на честотата на некрозите с 50%.³³ При пациент, при който се предвижда антирезорбтивна или антиангиогенна терапия, денталният лечебен план трябва да включва задълбочено изследване на устната кухина и рентгеново изследване на зъбите и челюстите. Трябва да се търсят всички възможни източници на инфекция, които да налагат провеждане на денто-алвеоларни хирургични процедури в бъдеще. Пациентите трябва да бъдат запознати с рисковете на лечението, да бъдат мотивирани за провеждане на дентално лечение и да бъдат обучени за провеждане на най-добри орални грижи. Пациентите трябва да бъдат запознати с факта, че рискът от некроза при провеждане на антирезорбтивна терапия е нисък, но при несанирано съзъбие и след зъбна екстракция е висок.⁴ Важно е медицинските онколози да работят

В тясно сътрудничество със специалисти, занимаващи се с орално здраве.²⁰

Прекъсване на антирезорбтивна терапия

Препоръчва се прекъсването на приема на орални БФ да бъде 3 месеца преди и 3 месеца след инвазивни стоматологични хирургични процедури.⁴ На този етап няма доказателства, че прекъсването на терапията с БФ променя риска от некроза при пациенти след екстракция на зъб. През 2011 г. ADA Council on Scientific Affairs предлага пациентите, които са получили по-ниска кумулативна доза на БФ или *denosumab* (< 2 години), да не прекъсват лечението при стоматологични инвазивни процедури.³⁷ Международна работна група по остеоонекроза на челюстите препоръчва прекъсване на приема на БФ до оздравяване на мястото при пациенти с повишен риск при продължителност на лечението > 4 години или коморбидни фактори, като ревматоиден артрит, предшестваща или съпътстваща терапия с кортикостероиди, диабет и тютюнопушене.³⁸ Базирайки се на физиологията на костите и фармакокинетиката на антирезорбтивните средства, някои автори препоръчват прекъсването да бъде за 2 месеца след последната доза при орални БФ.³⁹ Не е установено подобряване на лечението след прекъсване на приема на *denosumab*.²¹ FDA заема позиция, че няма достатъчно данни относно значението на прекъсването на приема на АРС.⁴⁰

Лечение на MRONJ

Поведението към пациентите, приемащи антирезорбтивни средства или с налична MRONJ, е много противоречиво, като няма ясни насоки за клиницистите. Липсата на рандомизирани контролирани проучвания с добър дизайн прави спорен избора на лечебен подход. Отсъстват силни доказателства в подкрепа на всяка конкретна намеса

в контрола на заболяването. Не е известно дали пациентите с некроза трябва да бъдат лекувани симптоматично, или да се подложат на резекционна хирургия, целяща излекуване. Пациентите с минимални оплаквания и заболяване в лека степен могат да се възползват от минимално инвазивно поведение. Нехирургичното лечение цели да сведе до минимум болката и да намали инфекцията, но не е насочено към лечение на некротичното костно заболяване и не отстранява некротичната кост.^{41, 42} Случаите с изразен болков синдром, неотговарящи на симптоматично лечение, могат да бъдат обсъдени за по-агресивна хирургична интервенция.

Преценките за вида и обема на лечението винаги трябва да се обсъждат във връзка с основното заболяване. Някои пациенти развиват MRONJ в хода на лечение на остеоопороза, други имат нелечимо злокачествено заболяване. Очаквана ниска преживяемост и/или лошо общо състояние по-скоро изключват агресивни хирургични интервенции. От друга страна, с въвеждането на нови ефективни противотуморни средства общата крива на преживяемостта се подобри за някои тумори и в този смисъл наличието на метастазирал карцином не може да изключи директно възможността за провеждане на хирургично лечение.

Един неясен аспект остава преценката за резултата от хирургично лечение. Много от изследванията отчитат като резултат от лечението настъпване на епителизация с лигавично покриване на некротичния участък.^{43, 44} Друг обсъждан проблем е, че резултатите от хирургичното лечение се проследяват недостатъчно от седмици до месеци. Остават неясни въпросите, свързани с риска от рецидив на некрозата на същото място или в друг участък на челюстите.

Липсата на ясни рентгенологични критерии, определящи степента и разпростра-

нението на некрозата, е дискутиран проблем.⁴⁵ Не е за подценяване също, че много малко се знае относно инструментите за оценка на резултатите от лечението (пациент-свързана оценка), както и за оценката на качеството на живот. Липсват валидирани професионални и пациент-акцентирани инструменти за оценка на постигнат резултат. Това е от голямо значение, особено в контекста на провеждане на противотуморно лечение при пациенти, живеещи с нелечим карцином. Управлението на MRONJ може да има сходна цел с тази на основното онкологично лечение, а именно – да намали симптомите и инфекцията и да подобри качеството на живот, а не да „излекува“ некрозата.^{41, 42} Има публикации, които насочват за предимство на хирургичното лечение^{0, 46}, но тези данни са базирани само на критерия за епителизация и не включват рентгенова или хистологична оценка, които да доказват отсъствието на патологичен процес под лигавицата. Необходими са проучвания върху хистологични и радиологични критерии за дефиниране на „пълна резекция“ на засегнатата кост, като това се отнася дори и за пациенти с постигната епителизация.⁴⁷ Американската асоциация по орална и лицево-челюстна хирургия публикува система за класификация на степените на некрозата на базата на клинични и рентгенологични критерии, като са направени също и препоръки за поведение и лечение.⁴

Един основен проблем пред хирургичното лечение е невъзможността за интраоперативно определяне на границите на некрозата⁴⁸ и наличието на субективен подход⁴⁹. Пълното отстраняване на некротичната кост е от решаващо значение поради риск от рецидив и прогресия на заболяването.⁵⁰ Кървенето е приемано за знак за жизнеспособна кост⁵¹, но изследванията намират, че то невинаги корелира с хистологичната находка⁵². Методите на компютър-томо-

графия (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ) са използвани за определяне на границите на некрозата с различна степен на успех.⁴⁵ Използвана е костна флуоресценция.⁴⁸ Тетрациклинът и неговите производни притежават флуоресцентни свойства, които се проявяват с видима зелена светлина при осветяване в спектъра на 525 – 540 nm.⁵³ Постановката е базирана на афинитета на тетрациклина към калция в зони с висок костен търновър. Некротиичната кост не показва или има само бледа флуоресценция. Разработена е система VELscore, при която се наблюдава автофлуоресценция на жизнена кост без прилагане на тетрациклин.⁵⁴

Стадиране и стадий-базирани лечебни стратегии

Пациенти в риск са асимптоматични случаи, лекувани с венозни или орални антирезорбтивни или антиангиогенни средства без да е налице некроза – при тях не се налага лечение. Пациентите трябва да бъдат информирани за рисковете от развитие на некроза, както и за симптомите на заболяването.⁴

Стадий 0. Пациенти с неспецифични симптоми или клинични и рентгенологични промени, които могат да се свържат с антирезорбтивна терапия, като не се установява некротиична кост. Изследвания намират, че до 50% от пациентите в стадий 0 в процеса на проследяването прогресират в стадий I, II или III.^{55, 56}

Важни симптоми са одонталгия, която не се свързва с одонтогенна причина, тъпа болка в тялото на долната челюст, която може да ирадира към ухото, болка в максиларния синус, променена невросензорна функция, повишена подвижност на зъбите, която не се свързва с пародонтално заболяване, периапикална/пародонтална фистула, която не се свързва с пулпна некроза, дължаща се на кариес. Рентгенологичните находки

ОСТЕОНЕКРОЗА НА ЧЕЛЮСТНИ КОСТИ, СВЪРЗАНА С АНТИРЕЗОРБТИВНИ...

са промени в трабекуларната кост, зони на остеоосклероза, удебеляване на lamina dura и намаляване на размера на периодонталното пространство.⁵⁷ При пациенти в стадий 0 лечението включва контрол на болката и антибиотици при необходимост, проследяване на пациентите.⁴

Стадий I. Установява се оголена и некротична кост или фистули, свързани с челюстните кости, без доказателства за инфекция при асимптоматични пациенти. Рентгенологично костните промени могат да бъдат както при стадий 0 и да са локализирани до алвеоларната кост. При стадий I се препоръчва използване на антибактериална вода за уста (*chlorhexidine* 0.12%), клинично проследяване през 3 месеца и преоценка на индикациите за продължаване на бифосфонатната терапия.⁴

Стадий II. Установява се оголена и некротична кост или фистули, свързани с челюстните кости. Установява се инфекция. Пациентите обикновено са симптоматични. Рентгенологично костните промени могат да бъдат както при стадий 0 и да са локализирани до алвеоларната кост.⁴ Препоръчва се симптоматично лечение с орални антибиотици, използване на антибактериална вода за уста, клинично проследяване през 3 месеца, обезболяване, гебридмънт за контрол на инфекцията и намаляване на разпространението на меките тъкани. Препоръчват се антибиотици от пеницилиновата група, хинолони, *metronidazole*, *clindamycin*, *doxycycline*, макролиди. Препоръчва се извършване на микробиологично изследване и насочено антибиотично лечение. Образуването на бактериален биофилм върху оголената кост е посочвано като причина за неуспех на системното антибиотично лечение.⁵⁸ Извършването на хирургичен гебридмънт довежда до намаляване на обема на колонизираните върху некротичната кост микроорганизми (биофилм).⁴

Стадий III. Установява се оголена и некротична кост или фистули, свързани с челюстните кости. Установява се инфекция. Могат да се наблюдават една или повече от следващите находки: оголена некротична кост, която се разпространява извън алвеоларната кост, патологични фрактури, оронтрални и/или ороназални комуникации, остеолиза, достигаща до basis mandibulae или до пода на максиларния синус.⁴ Препоръчва се използване на антибактериална вода за уста, лечение с антибиотици, контрол на болката, хирургичен гебридмънт, резекция за дългосрочно намаляване на инфекцията и болката. На пациентите трябва да бъде обяснено, че при реконструкция на резекционния дефект с пластини може да има неуспех поради системният ефект на антирезорбтивните агенти. Описани са успешни реконструкции на резекционните дефекти чрез микросъдови присадки, но публикациите включват малко на брой клинични случаи.⁵⁹

Поведение при предстояща антирезорбтивна терапия

При предстояща антирезорбтивна или антиангиогенна терапия по повод онкологично заболяване целта е намаляване на риска от развитие на некроза, като се отбелязва, че рискът от спонтанна некроза е нисък и повечето пациенти получават некроза след дентоалвеоларна хирургия.^{25, 60, 61} Препоръчва се лечението с антирезорбтивни средства да се забави до оптимизиране на денталното здраве.^{62, 63, 64} Това решение трябва да се вземе съвместно между онколога и лекуващия дентален лекар и други специалисти. Всички зъби с лоша прогноза трябва да бъдат извадени. Приемът на антирезорбтивни или антиангиогенни средства трябва да се забави до пълното епителизиране на екстракционната рана (14 – 21 дни). При пациенти, носещи зъбни протези, трябва да се оцени рискът от ли-

гавични наранявания.⁴ Медицинските онко-лози трябва да менажират процеса преди започване на антирезорбтивна или антиангиогенна терапия.⁴

Асимптоматични пациенти, получаващи интравенозни БФ, *denosumab* или антиангиогенни средства, трябва да подържат добра орална хигиена. Препоръчва се при невъзстановими зъби да се отстрани короната на зъба и да се лекува коренът.⁶⁵ Трябва да се избягва поставянето на зъбни импланти. Няма данни относно риска при поставяне на зъбни импланти при пациенти на антиангиогенни средства.⁴

При пациенти с установена MRONJ целта на лечението е да се намали болката, да се контролира инфекцията и да се ограничи прогресията на некрозата. Трябва да се избягват хирургични денто-алвеоларни процедури. Оперативно лечение на остеонекрозата се препоръчва в случаи с напреднала некроза в стадий III и в случаи с добре оформени секвестри. Оперативно лечение може да се обмисля и в случаите с неуспешно (многократно) консервативно лечение.^{66, 67} Независимо от стадия на заболяването, при наличие на участъци с оголена кост, които гразнят постоянно меките тъкани, те трябва да бъдат отстранени.⁶⁸ При симптоматични зъби в участъци на костна некроза същите трябва да бъдат екстрахиранни, защото не се очаква екстракцията да окаже влияние върху вече съществуваща некроза.⁴ Рандомизирано контролирано проучване намира, че хипербарна кислородна терапия, като допълнение към хирургични и нехирургични методи, довежда до подобрение, намаляване на болката и подобряване на КНЖ,⁶⁹ но не води до покриване на некротичните тъкани с гингива и не може да се препоръча като самостоятелен метод.⁴

Заключение

Превенцията на остеонекрозата на челюстните кости е най-важният и възможен подход. Преди започване на антирезорбтивна или антиангиогенна терапия пациентите трябва да бъдат запознати с риска от некроза, както и с позитивния ефект на денталната санация. На този етап няма доказателства, които да определят по-добрия подход за лечение. При избор на радикално хирургично лечение, целящо излекуване на некрозата, препоръчваме пациентите да бъдат запознати с рисковете и последиците от него – като рецидив на некрозата, разширяване на некротичния участък, възникването на фрактура, отварянето на максиларния синус или носната кухина, които могат да се свързват с неуспех на хирургичното лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet.* 1996; 348(9041): 1535-1541
2. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug; 361(8): 756-765
3. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M., Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(11): 1567-75
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on Medication – related osteonecrosis of the jaw – 2014 update
5. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000 Jun 15; 88(12 Suppl): S2961-2978
6. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Sep; 302(3): 1055-1061

ОСТЕОНЕКРОЗА НА ЧЕЛЮСТНИ КОСТИ, СВЪРЗАНА С АНТИРЕЗОРБТИВНИ...

7. Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, et al: Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2893
8. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB: Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41: 318
9. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, et al: Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 839
10. Baron R, Ferrari S, Russell RG: Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; 48: 677
11. Rx List Inc. Avastin. Available at: www.rxlist.com/avastin-drug.htm. Accessed Jan 2016.
12. Mena AC, Pulido EG, Guillen-Ponce C. Understanding the molecular-based mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitor: sunitinib. *Anticancer Drugs*. 2010 Jan; 21 (1 Suppl):S3-11
13. Qi WX, Tang LN, He AN, et al: Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2013
14. Coleman R, Woodward E, Brown J, et al: Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 429
15. Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, et al: Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 433
16. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al: Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1823
17. Tomoko Higuchi, Yoshihiko Soga, Misato Muro, Makoto Kajizono, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo, Akira Sasaki, Replacing zoledronic acid with denosumab is a risk factor for developing osteonecrosis of the jaw, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2018, <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.010>
18. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1125
19. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813
20. Stopeck A, Body JJ, Fujiwara Y, et al: Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase 3 study. *Eur J Cancer Supplements [EJC supplements]* 2009; 7: 2
21. Adepitan A. Owosho, See Toh Yoong Liang, Adi Z. Sax, Kant Wu, SaeHee K. Yom, Joseph M. Huryn, Cherry L. Estilo, Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): an update on the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) experience and the role of pre-medication dental evaluation in the prevention of MRONJ, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.003>.
22. Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S, Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ), *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* (2017), doi: 10.1016/j.jcms.2017.01.013.
23. Guarneri V, Miles D, Robert N, et al: Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 181
24. Lasseter KC, Porras AG, Denker A, et al. Pharmacokinetic considerations in determining the terminal elimination half-lives of bisphosphonates. *Clin Drug Investig*. 2005; 25(2): 107-114
25. Rx List Inc. Denosumab. Available at: www.rxlist.com/prolia-drug/clinical-pharmacology.htm. Accessed Jan 2016.
26. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23: 1341
27. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al: Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5356
28. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, et al: Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71: 1360

29. Schubert M, Klatt I, Linek W, et al: The Saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol* 2012; 48: 349
30. Patel V, McLeod NM, Rogers SN, et al: Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw—a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 251
31. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, et al: Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 1674
32. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al: Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20: 137
33. Bonacina R, Mariani U, Villa F, et al: Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 2011; 77: b147
34. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, et al: Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol* 2012; 23: 193
35. Dimopoulos MA, Kastritsis E, Bamia C, et al: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20: 117
36. Mucke, T, Deppe H, Hein J, Wolff K, Mitchell D, Kesting M, Retz M, *Gschwend J*
37. Thalgot M: Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – a prospective study over 6 years. *J Craniomaxillofac Surg* 2016; 44(10): 1689-93
38. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al: Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011; 142: 1243
39. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al: International Consensus on Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw. 2013: 22.
40. Damm DD, Jones DM: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 2013; 61: 33
41. Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. United States. Food and Drug Administration. September 9, 2011; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm270958.pdf> Accessed February 10, 2014
42. Badros A, Terpos E, Katodritou E, et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008 Dec; 26(36): 5904-5909
43. Van den Wyngaert T, Claeys T, Huizing MT, et al. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol.* 2009 Feb; 20(2): 331-336
44. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer.* 2010 Apr; 18(4): 449-460
45. Bedogni A, Saia G, Bettini G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol.* 2011 May; 47(5): 420-424
46. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig.* 2010 Jun; 14(3): 311-317
47. Fliefel R, Troltsch M, Kuhnisch J, et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015 May; 44(5): 568-585
47. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014 Nov; 50(11): 1049-1057
48. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Mar; 105(3): 358-364

ОСТЕОНЕКРОЗА НА ЧЕЛЮСТНИ КОСТИ, СВЪРЗАНА С АНТИРЕЗОРБТИВНИ...

49. Pautke C, Bauer F, Tischer T, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Mar; 67(3): 471-476
50. Guggenberger R, Fischer DR, Metzler P, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: comparison of disease extent on contrast-enhanced MR imaging, [18F] fluoride PET/CT, and conebeam CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Jun-Jul; 34(6): 1242-1247
51. Mucke T, Koschinski J, Deppe H, et al. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Clin Oncol*. 2011 May; 137(5): 907-913
52. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, et al. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg*. 2015 Mar; 43(2): 290-293. Epub 11/22/2014
53. Pautke C, Bauer F, Otto S, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jan; 69(1): 84-91
54. Pautke C, Vogt S, Kreutzer K, et al. Characterization of eight different tetracyclines: advances in fluorescence bone labeling. *J Anat*. 2010 Jul; 217(1): 76-82
55. Ristow O, Pautke C. Auto-fluorescence of the bone and its use for delineation of bone necrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Nov; 43(11): 1391-1393. Epub 8/12/2014
56. Fedele S, Porter SR, D'Áiuto F, et al: Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 2010; 123: 1060
57. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, et al: Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1363
58. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, et al: Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110: 509
59. Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, et al: The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 40
60. Seth R, Futran ND, Alam DS, et al: Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Laryngoscope* 2010; 120: 2165
61. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, et al: Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41: 1397
62. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al: Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2016; 24: 8528
63. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, et al: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20: 117
64. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al: Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 826
65. Mehrotra B, Fantasia J, Ruggiero SL: Outcomes of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Importance of staging and management. A large single institution update. *J Clin Oncol* 26:20526, 2008.
66. Endodontic Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. Chicago, IL: American Association of Endodontists 2010:4
67. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, et al: Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50: 425
68. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, et al: Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110: 46
69. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, et al: Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1100
70. Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, et al: What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70: 1573

ТЕРАПЕВТИЧНО СВЪРЗАНИ МИЕЛОИДНИ НЕОПЛАЗИИ

проф. д-р Жанет Гругева-Попова, гм
д-р Васко Гръкланов
д-р Веселин Попов
д-р Емил Спасов
д-р Катя Сотирова

Медицински университет, Медицински факултет – Пловдив
Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ *Св. Георги* – Пловдив

ТЕРАПЕВТИЧНО СВЪРЗАНИ МИЕЛОИДНИ НЕОПЛАЗИИ

проф. д-р Жанет Грудева-Попова, дм
д-р Васко Гръкланов
д-р Веселин Попов
д-р Емил Спасов
д-р Катя Сотирова

Медицински университет, Медицински факултет – Пловдив
Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

ОБЗОР

Терапевтично свързаните миелоидни неоплазии (Therapy-Related MNs, t-MNs) са включени в последната ревизия на СЗО класификацията на тумори на хемопоетичната и лимфоидна тъкан (2016) като обособен подтип на остра миелоидна левкемия (AML). Терминът включва случаите на остра миелоидна левкемия (t-AML), миелодиспластични синдроми (t-MDS) и миелодиспластични/миелопролиферативни неоплазии (t-MDS/MPN), появили се като късни усложнения на химиотерапия (ХТ) и/или лъчелечение (ЛЛ), проведени по повод предхождащо малигнено или немалигнено заболяване. Смята се, че прилагането на ХТ е асоциирано с 4.7 пъти по-висок риск от последващо развитие на t-AML спрямо този в общата популация. Мненията по отношение на етиологичното значение на ЛЛ в отсъствие на съпътстваща ХТ са противоречиви. С оглед нарастващата онкологична преживяемост се очаква зачестяване на t-MNs, което поставя въпроса за стандарт на терапевтичното поведение в световен мащаб. Преобладаващата част от пациентите с t-MNs са лекувани за малигнени заболявания: 60 – 70% за солидни тумори, 20 – 30% за онкохематологична патология и само 5 – 10% за бенигнено заболяване (автоимунно). Най-честите първични заболявания са: неходжкинови лимфоми (28%), карцином на гърда (16%), мултиплен миелом (6%), простатен карцином (6%). Като възможна рискова група се разглеждат пациенти, лекувани с вискодозова ХТ и последваща автоложна стволово-клетъчна терапия при немиелоидни неоплазии. Идентифицирането на предиктивни фактори би било полезно за скрининг, стратификация на риска и евентуално моделиране на терапевтичното поведение още при лечение на първичното малигнено заболяване.

Увод

Терапевтично свързаните миелоидни неоплазии (t-MNs) включват случаи на остра миелоидна левкемия (t-AML), миелодиспластични синдроми (t-MDS) и миелодиспластични/миелопролиферативни неоплазии (t-MDS/MPNs), появили се като късни усложнения на химиотерапия (ХТ) и/или лъчелечение (ЛЛ), проведени по повод предшестващо малигнено или бенигнено заболяване. Те са включени в последната ревизия на СЗО класификацията на тумори на хемопоезичната и лимфоидна тъкан (2016) като обособен подтип на остра миелоидна левкемия (AML). С оглед нарастващата преживяемост на пациентите с неопластични заболявания се очаква и ръст на t-MNs. Това поставя за обсъждане и въпроса за алгоритъм на терапевтично поведение, какъвто понастоящем липсва.

Епидемиология

Смята се, че приблизително 10% до 20% от всички случаи на AML, MDS, MDS/MPNs са терапевтично свързани.¹ Пациентите с t-MNs могат да бъдат лекувани за различни предшестващи малигнени заболявания: 60 – 70% за солидни тумори, 20 – 30% за

онкохематологична патология и 5 – 10% за бенигнено заболяване (автоимунно) (Табл.1). Преобладаващата част са пациентите с карцином на гърда (КГ) и неходжкинов лимфом. В последното десетилетие нарастват случаите на пациенти, лекувани с вискозозова ХТ и последваща автоложна стволово-клетъчна терапия при немиелоидни неоплазии.² Националният онкологичен институт за наблюдение, епидемиология и терапевтични резултати (NCI SEER) изследва t-MNs при 426 068 възрастни, лекувани с ХТ за първични неоплазии, като установява 4.7 пъти по-висок риск за възникване на t-MNs при тях спрямо общата популация³ (Табл. 1). Цитираното изследване доказва, че 10 години след проведена ХТ абсолютният риск за развитие на t-AML след КГ е 2.15/1000 жени. Рискът, представен чрез стандартизирана честота на заболяемост (SIR), при тези жени е 4.6, като е най-висок през първите 5 години след експозицията (SIR 8.6), след което намалява на 2.7 в периода 5-а – 10-а години и спада на 1.53 след 10-а година. Редица други фактори могат да допринесат за допълнително нарастване на риска: интензивност на терапия; използване на растежни фактори като профилактика на неутропения при пациенти, лекувани с *docetaxel*; по-млада

Таблица 1. Заболявания, асоциирани с висок риск от поява на t-MNs след лечение с риск от развитие на терапия

Онкохематологични	Солидни тумори	Бенигнени заболявания
<ul style="list-style-type: none"> - Ходжкинов лимфом - Неходжкинов лимфом - Множествен миелом - Остри левкемии - ХМН 	<ul style="list-style-type: none"> - Карцином на гърда - Карцином на яйчници - Простатен карцином - Карцином на бял гроб - Карцином на маточна шийка - Карцином на тестисите - Сарком на <i>Ewing</i>, остеосарком - Невробластом - Тумор на <i>Wilms</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Ревматоиден артрит - Грануломатоза на <i>Wegener</i> - Псориазис - Множествена склероза - Конгенитална неутропения

ТЕРАПЕВТИЧНО СВЪРЗАНИ МИЕЛОИДНИ НЕОПЛАЗИИ

възраст (< 50 години); авансирал стадий на заболяването; индекс на телесна маса (BMI) < 25; прилагане на ЛЛ при жени в менопауза и др. Наблюденията предполагат, че рискът от развитие на t-MNs, асоцииран с алкилиращи агенти или ЛЛ, нараства с възрастта, докато рискът, асоцииран с инхибитори на топоизомераза II, е сходен във всички възрастови групи.^{3,4}

Етиопатогенеза

Етиологията и специфичните предразполагащи фактори за възникване на t-MNs остават неизяснени към момента, тъй като малка част от пациентите, преминали цитотоксична терапия, развиват t-MNs.¹ Ролята на ЛЛ и гранулоцитните растежни фактори остава противоречива (Табл. 2).

Таблица 2. Терапевтични агенти, асоциирани с повишен риск за поява на t-MNs

Алкилиращи агенти	Лъчелечение	Топоизомераза II инхибитори*	Други
<i>Melphalan</i> <i>Cyclophosphamide</i> <i>Nitrogen mustard</i> <i>Chlorambucil</i> <i>Busulfan</i> <i>Carboplatin</i> <i>Cisplatin</i> <i>Dacarbazine</i> <i>Procarbazine</i> <i>Carmustine</i> <i>Mitomycin C</i> <i>Thiotepa</i> <i>Lomustine</i>	Олъчване на големи полета, включващи активен костен мозък	<i>Etoposide</i> <i>Teniposide</i> <i>Doxorubicin</i> <i>Daunorubicin</i> <i>Mitoxantrone</i> <i>Amsacrine</i> <i>Actinomycin</i>	<i>Thiopurines</i> <i>Mycophenolate</i> <i>Fludarabine</i> <i>Vincristine</i> <i>Vinblastine</i> <i>Vindesine</i> <i>Paclitaxel</i> <i>Docetaxel</i>

* Топоизомераза II инхибиторите могат да предизвикат и терапевтично свързана ALL

Все още не е възможно да се определят развитието на t-MNs е схоластично събитие, или определена група пациенти са изложени на повишен риск поради нарушения в ДНК-репарацията, наследствена предиспозиция и др. Идентифициране на специфични предиктивни фактори предварително би било полезно за скрининг, стратифициране на рискови групи и възможно моделиране на терапевтичното поведение при пациентите още по време на лечението на тяхното първично малигнено заболяване. Патогенезата на t-MNs може да се свърже с: (1) поява на мутации в хемопоетичните стволови

клетки и/или в микросредата на костния мозък, индуцирани от цитотоксична терапия или (2) селекция на миелоиден клон, който е с повишен риск за настъпване на мутации.⁵⁻⁹ Развитието на t-MNs може да бъде не само резултат на мутации, придобити от химиотерапия, а по-скоро „продукт“ на възрастово асоциирана клонална хемопоеза, срещана и при здрави лица. Предвид факта, че малка част от пациентите, получили аналогична ХТ и/или ЛЛ, развиват t-MNs, се предполага наличие и на други допълнителни фактори. Най-важно в тази насока е наличие на наследствено предразположение за

развитие на малигнени болести, свързано с унаследяване на мутации в определени гени. Предполага се, че тези мутации правят болните особено податливи към действие на цитотоксични въздействия поради неефективни ДНК-репариращи механизми, геномна нестабилност и/или неефективен арест на клетъчния цикъл и апоптоза.⁹⁻¹³

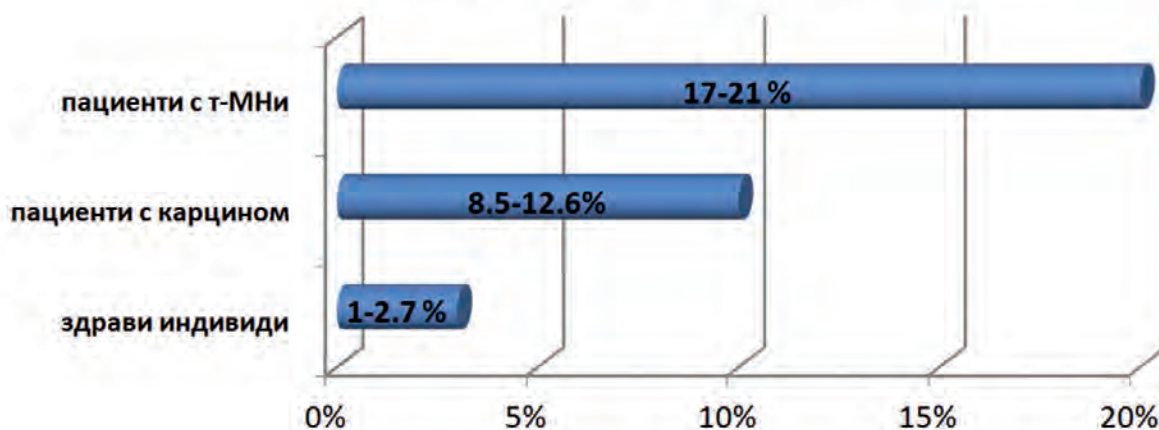
Генетична предизпозция

Фактът, че малък, но сравнително константен брой от пациентите, получили цитотоксична терапия, развиват t-MNs, насочва към наличие на генетични рискови фактори. Последните имат важна роля в патогенезата на тези заболявания. Детоксикацията и ДНК-репарацията са важни процеси, защитаващи организма от вредното въздействие на околната среда, в това число ендогенни и екзогенни вредности, лекарства и други ксенобиотици. Полиморфизъм в гените на ензимните системи, които участват в процесите на детоксикацията и ДНК-репарацията, се свързват с повишен риск от t-MNs. Тези генни полиморфизми са отговорни за индивидуалните различия в

метаболизма на лекарствените средства, податливостта към увреждане на ДНК и способността за репарация на потенциално канцерогенни генетични аберации.⁴⁻⁷ (Фиг.1)

Специфични генетични промени. По правило t-MNs, възникващи след лечение с алкилиращи агенти, които индуцират централно хромозомно разкъсване, се характеризират с комплексен кариотип и загуба на целите хромозоми 5 и 7 или загуба на дългите рамена на тези хромозоми. Първичният механизъм на действие се състои в индуциране на разпад на двойноверижна ДНК със склонност към централни или периферни региони на хромозомите 1, 5, 7, 13, 17, 21 и 22.⁸ Различават се два генетични пътя в тази група на t-MNs. Първата се характеризира със загуба на дългото рамо на хромозома 7, или монозомия 7, често придружена от мутации на *AML1*, както и аномалии на *RAS* и *p53*.⁹⁻¹⁰ Втората група се характеризира със загуба на хромозома 5 (монозомия 5, или 5q-) и в голям процент от случаите се придружава от -7/7q-. По-голямата част от тези t-MNs имат мутации на туморния супресорен ген *p53* или аномалия на

Пациентите с t-MNs имат увеличен процент на унаследени мутации на рискови за развитие на карцином гени*



* Включени гени: *BARD1*, *BRCA1/2*, *CHEK2*, *PALPB2* и *TP53*

Фигура 1. Честота на рискови мутации при пациенти с t-MNs

ТЕРАПЕВТИЧНО СВЪРЗАНИ МИЕЛОИДНИ НЕОПЛАЗИИ

хромозома 17, засягащи функцията на *p53*.¹¹ Обратно, в случаите на t-MNs, възникващи след лечение с топоизомераза II инхибитори, преобладават балансираните транслокации.¹² Инхибиторите на топоизомераза II са познати като агенти, които предотвратяват повторното свързване на ДНК, както и стабилизирането на комплекса топоизомераза-ДНК. Така те улесняват кръстосаната рекомбинация на нехомоложните ДНК-нишки. По литературни данни *MLL/11q23*, *AML1*, *ETO*, *CBF-β* и *NUP98* се посочват като важните места на разкъсване от топоизомераза II.¹³⁻¹⁶ *MLL/11q23*-транслокациите често съпътстват *RAS*- или *BRAF*-мутациите.¹⁷ В приблизително 20% от пациентите

с t-MNs, използвайки конвенционалната цитогенетика, се доказва нормален кариотип. Подобно на *de novo* случаите на AML с нормална цитогенетика, в тази група на t-MNs често има мутации на *FLT3*-, *RAS*- и *AML1*-гените.¹⁷⁻¹⁹ В обобщение: доказателства показват, че при t-MNs се срещат аналогични генетични отклонения, както при *de novo* AML/MDS.

Класификация

В зависимост от времето до клинична изява и възможните предиктивни фактори могат да бъдат обособени два основни типа на t-MNs² (Табл. 3).

Таблица 3. Характеристика на t-MNs

	Аликиращи агенти/или лъчетерапия	ДНК II топоизомераза инхибитори
Латентен период	5 – 10 години	< 1 – 3 години
Начало	Пролонгиран MDS	AML с внезапно начало
Промени в ПКК	Цитопения/и	Левкоцитоза
Генетични аномалии	Комплексен кариотип с небалансирани хромозомни загуби, най-често са засегнати хромозоми 5 и 7, както и 13q, 20q, 11q, 3p, 17, 18, 21	Балансирани хромозомни транслокации, най-често 11q23, по-рядко t(8;21); t(15;17); inv16
Цитоморфологични промени в костен мозък	Едно-, дву-, трилинейна дисплазия, костномозъчна фиброза	AML, често с моноцитоза
Прогноза	Ниска преживяемост (< 1 година), експресия на MDR протезни и ефлукс на лекарства, кооперативен клас I и II мутации	Вариабилна преживяемост, постигане на първоначална ремисия, но с висок риск за рецидив

Лечение

Липсва стандарт за терапевтично поведение, базиран на рандомизирани многоцентрови проучвания, тъй като пациенти с t-MNs попадат в групата на тези с изключващи критерии. Понастоящем за тях се

спазва алгоритъмът за терапевтично поведение на *de novo* възникнали AML, MDS и MDS/MPN.

Конвенционална химиотерапия. Тя е установен терапевтичен подход при лечение на t-MNs. В ретроспективно проучване

на MD Anderson Cancer Center, включващо 122 пациенти с t-MNs, интензивната ХТ с *cytarabin* е довела до пълна ремисия при 37% от пациентите.²⁰ Същото наблюдение обобщава данните на 496 пациенти от 13 различни изпитвания, като се регистрира кумулативна честота на постигнат пълен отговор в 27%. Ефективността на отговора и продължителността на ремисията са по-ниски спрямо тези на пациентите с *de novo* AML/MDS.²¹⁻²² Фаталният изход при лечение на t-MNs е резултат на тежки и персистиращи цитопени, дължащи се на неефективна хематопоеза, независимо от процента на незрелите бласти, кумулиращи се в костния мозък.²³ Друго проучване регистрира изненадващо висока честота на пълна ремисия (82%) за t-MNs, лекувани с високи дози *cytarabin* + *mitoxantrone*.²⁴ За терапевтично свързаната остра промиелоцитна левкемия (t-APL), както и t-MNs с цитогенетични аномалии *inv(16)* и *t(8;21)*, се препоръчва индукционна ХТ, подобна на тази при лечение на *de novo* AML.²⁵ За t-APL лечението с режими, съдържащи ретиноева киселина (*vesanoid*), води до постигане на пълна ремисия в 87% от случаите. Това позволява пациентите да бъдат пощадени от високата риск-свързана смъртност при алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (АТХСК).²⁶⁻²⁷ Последните проучвания, свързани с t-MNs и установени *inv(16)* и *t(8;21)*, доказват по-ниска обща преживяемост (ОП) спрямо тези с *de novo* AML, което предполага, че тези пациенти са показани за АТХСК с оглед трайно излекуване.²⁸⁻³¹

В заключение (базирано на литературни данни) резултатите от лечението на t-MNs, постигнати с конвенционална ХТ, са неблагоприятни – средна преживяемост около 6 месеца.³ Преживяемостта на пациентите с t-MNs е ниска, независимо от сравнително бързо поставената диагноза.

Хипометиларащи агенти. Няколко ретроспективни проучвания показват изразена активност на *azacitidin* при t-MNs с обща честота на отговора 39 – 43% и средна ОП 14.5 – 21 месеца.³³⁻³⁵ *Azacitidin* води до по-добра ОП, когато се прилага като първа линия терапия. Подробен анализ на тези проучвания показват сходни резултати между пациенти с *de novo* MDS/AML/АМЛ и тези с t-MNs.³³⁻³⁵ В публикувано от *Klimek et al.* ретроспективно проучване на пациенти с t-MNs, лекувани с *azacitidin*, и пациенти, лекувани с *decitabin* в две клинични изпитвания (D0007 и DACO-020), включващо 42 пациенти с t-MNs, се регистрира пълен отговор при 38% от случаите.³⁷⁻³⁸ Друго многоцентрово ретроспективно проучване (2015 г.) показва сравнително по-нисък резултат спрямо горецитираните, а именно – ОП 9.6 месеца и общ отговор 35.7%.³⁹ *Prebet et al.* публикуват резултати от E1905 – рандомизирано проучване, сравняващо ефекта на комбинираната терапия с *azacitidin* и *entinostat* спрямо монотерапия с *azacitidin*. Резултатите установяват по-ниска степен на отговор при монотерапия: хематологичен (17%/46%), по-кратка ОП (6 месеца срещу 13). Регистрира се повишена токсичност в комбинираното рамо.⁴⁰

Алогенна трансплантация на стволови клетки. Единствената потенциално лечебна опция за пациентите с t-MNs е АТХСК. Резултатите за пациенти с t-MNs след АТХСК са базирани на ретроспективни проучвания. Например за 13 пациенти t-MNs, понесли алогенна СКТ след автоложна трансплантация на стволови клетки, се съобщава, че всички пациенти са починали от посттрансплантационни усложнения (11) или рецидив (2), регистриран 1.8 месеца след трансплантацията.⁴¹ Друго проучване, включващо 306 пациенти, показва средна преживяемост 8 – 10 месеца и 5-годишна ОП под 10%.⁴²⁻⁴³ С оглед факта, че клиничните проучвания за AML/

ТЕРАПЕВТИЧНО СВЪРЗАНИ МИЕЛОИДНИ НЕОПЛАЗИИ

MDS обикновено изключват t-MNs, липсват проспективни рандомизирани данни, оценяващи ролята на АТХСК при t-MNs.

Заклучение

Бързото въвеждане на нови терапевтични възможности, реално увеличената заболеваемост и подобрената ОП в онкологията, вкл. онкохематологията, превръщат t-MNs в сериозно предизвикателство

– терапевтично, финансово и геонтологично, за здравноосигурителните системи. Все още липсва изработен международен консенсус относно стратификация и терапевтичен подход. На база на направената обширна библиографска справка и собствени клинични наблюдения представяме алгоритъм (посочения на Фиг. 2), практически приложим за клиничната практика.³⁰



Фигура 2. Терапевтичен алгоритъм при t-MNs

ЛИТЕРАТУРА

1. Carlos E, Bueso-Ramos M, Kanagal-Shamanna R, Mark J, et al. Therapy-Related Myeloid Neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2015; 144: 207-218
2. Vardiman J, Arber D, Brunning R, et al. Therapy-Related Myeloid Neoplasms WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 153-155
3. Dores M, Tucker M, et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood* 2013; 121: 2996-3004
4. Gale R, Bennett J, Hoffman F, et al. Therapy-related AML: a slip of the lip can sink a ship. *Leuk Res* 2014; 38: 418-420
5. Larson R, Wang Y, Banerjee M, et al. Prevalence of the inactivating 609C>T polymorphism in the NAD(P) H:quinone oxidoreductase (NQO1) gene in patients with primary and therapy-related myeloid leukemia. *Blood* 1999; 94: 803-807
6. Schulz E, Valentin A, Ulz P, et al. Germline mutations in the DNA damage response genes BRCA1, BRCA2, BARD1 and TP53 in patients with therapy related myeloid neoplasms. *J Med Genet* 2012;49:422-428

7. Link DC, Schuettpelez LG, Shen D, et al. Identification of a novel TP53 cancer susceptibility mutation through wholegenome sequencing of a patient with therapy-related AML. *JAMA* 2011; 305: 1568-1576
8. Andersen M, Christiansen D, Pedersen-Bjergaard J. Centromeric breakage and highly rearranged chromosome derivatives associated with mutations of TP53 are common in therapy-related MDS and AML after therapy with alkylating agents: an M-FISH study. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 42: 358-371
9. Christiansen D, Andersen M, Pedersen-Bjergaard J. Mutations of AML1 are common in therapy-related myelodysplasia following therapy with alkylating agents and are significantly associated with deletion or loss of chromosome arm 7q and with subsequent leukemic transformation. *Blood* 2004; 104: 1474-1481
10. Side L, Curtiss N, Teel K, et al. RAS, FLT3 and TP53 mutations in therapy-related myeloid malignancies with abnormalities of chromosomes 5 and 7. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39: 217-223
11. Christiansen D, Andersen M, Pedersen-Bjergaard J. Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related MDS and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents and significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1405-1413
12. Andersen M, Johansson B, Larsen SO, et al. Chromosomal abnormalities in secondary MDS and AML: relationship to drugs and radiation with specific emphasis on the balanced rearrangements. *Haematologica* 1998; 83: 483-488
13. Zhang Y, Strissel P, Strick R, et al. Genomic DNA breakpoints in AML1/RUNX1 and ETO cluster with topoisomerase II DNA cleavage and DNase I hypersensitive sites in t(8;21) leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99: 3070-3075
14. Felix C, Lange B, Hosler M, et al. Chromosome band 11q23 translocation breakpoints are DNA topoisomerase II cleavage sites. *Cancer Res*. 1995; 55: 4287-4292
15. Strissel P, Strick R, Rowley J, et al. An in vivo topoisomerase II cleavage site and a DNase I hypersensitive site colocalize near exon 9 in the MLL breakpoint cluster region. *Blood* 1998; 92: 3793-3803
16. Ahuja H, Felix C, Aplan P. Potential role for DNA topoisomerase II poisons in the generation of t(11;20) (p15;q11) translocations. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 29: 96-105
17. Christiansen D, Andersen M, Desta F, et al. Mutations of genes in the receptor-tyrosine kinase (RTK)/RAS-BRAF signal transduction pathway in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2005; 19: 2232-2240
18. Slovak M, Bedell V, Popplewell L, et al. 21q22 balanced chromosome aberrations in therapy-related hematopoietic disorders: report from an international workshop. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33: 379-394.
19. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, et al. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P450IA1 gene. *FEBS Lett* 1990; 263: 131-133
20. Kantarjian H, Estey E, Keating M. Treatment of therapy-related leukemia and MDS. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 81107
21. Hoyle C, de Bastos M, Wheatley K, et al. AML associated with previous cytotoxic therapy, MDS or myeloproliferative disorders: results from the MRC's 9th AML trial. *Br J Haematol* 1989; 72: 4553
22. Larson R, Wernli M, Le Beau M, et al. Short remission durations in therapyrelated leukemia despite cytogenetic complete responses to highdose cytarabine. *Blood* 1988; 72: 13331339
23. Godley L, Larson R. Therapyrelated myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2008; 35: 418429
24. Godley L, Njiaju U, Green M, et al. Treatment of therapyrelated myeloid neoplasms with highdose cytarabine/mitoxantrone followed by hematopoietic stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 995-1006
25. Sill H, Olipitz W, Zebisch A, et al. Therapyrelated myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 792805
26. Beaumont M, Sanz M, Carli P, et al. Therapyrelated acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 21232137
27. Pagana L, Pulsoni A, Tosti ME, et al. Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 112: 109117
28. Borthakur G, Lin E, Jain N, et al. Survival is poorer in patients with secondary corebinding factor acute myelogenous leukemia compared with de novo core-binding factor leukemia. *Cancer* 2009; 115: 3217 3221

ТЕРАПЕВТИЧНО СВЪРЗАНИ МИЕЛОИДНИ НЕОПЛАЗИИ

29. Gustafson S, Lin P, Chen S, et al. Therapyrelated acute myeloid leukemia with t(8; 21) (q22; q22) shares many features with de novo acute myeloid leukemia with t(8; 21)(q22; q22) but does not have a favorable outcome. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 647655
30. Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, et al. Rare CBFβ-MYH11 fusion transcripts in AML with inv(16)/t(16; 16) are associated with therapyrelated AML M4eo, atypical cytomorphology, atypical immunophenotype, atypical additional chromosomal rearrangements and low white blood cell count: a study on 162 patients. *Leukemia* 2007; 21: 725731 [PMID: 17287858 DOI: 10.1038/sj.leu.2404531]
31. Litzow M, Tarima S, Pérez W, et al. Allogeneic transplantation for therapyrelated myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 115: 18501857 [PMID: 20032503 DOI: 10.1182/blood200910249128]
32. Bhatia S. Therapyrelated myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2013; 40: 666675 [PMID: 24331189 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.013]
33. Bally C, Thépot S, Quesnel B, et al. Azacitidine in the treatment of therapy related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia (tMDS/AML): a report on 54 patients by the Groupe Francophone Des Myelodysplasies (GFM). *Leuk Res* 2013; 37: 637640 [PMID: 23499498 DOI:10. 1016/j.leukres.2013.02.014]
34. Duong V, Lancet J, Alrawi E, et al. Outcome of azacitidine treatment in patients with therapy-related myeloid neoplasms with assessment of prognostic risk stratification models. *Leuk Res* 2013; 37: 510515 [PMID: 23332452 DOI: 10.1016/j.leukres.2012.12.012]
35. Fianchi L, Criscuolo M, Lunghi M, et al. Outcome of therapyrelated myeloid neoplasms treated with azacitidine. *J Hematol Oncol* 2012; 5: 44 [PMID: 22853048 DOI: 10.1186/17568722544]
36. Kantarjian H, Issa J, Rosenfeld C, Bennett J et al. Decitabine improves patient outcomes in MDS: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; 106: 17941803 [PMID: 16532500 DOI: 10.1002/cncr.21792]
37. Steensma D, Baer M, Slack J, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 38423848 [PMID: 19528372 DOI: 10.1200/ JCO.2008.19.6550]
38. Klimek V, Dolezal E, Tees M, et al. Efficacy of hypomethylating agents in therapy-related MDS. *Leuk Res* 2012; 36: 10931097 [PMID: 22608310 DOI: 10.1016/j.leukres.2012.04.025]
39. Prebet T, Sun Z, Ketterling R, et al. Azacitidine with or without Entinostat for the treatment of therapy-related myeloid neoplasm: further results of the E1905 North American Leukemia Intergroup study. *Br J Haematol* 2016; 172: 384391 [PMID: 26577691 DOI: 10.1111/bjh.13832]
40. Friedberg J, Neuberg D, Stone R, et al. Outcome in patients with MDS after autologous bone marrow transplantation for nonHodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 31283135 [PMID: 10506609]
41. Kröger N, Brand R, van Biezen A, et al. Risk factors for therapyrelated MDS and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2009; 94: 542549 [PMID: 19278968 DOI: 10.3324/haematol.2008.000927]
42. Schoch C, Kern W, Schnittger S, et al. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (tAML): an analysis of 93 patients with tAML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia* 2004; 18: 120125 [PMID: 14586477 DOI: 10.1038/ sj.leu. 2403187]
43. Yakoub-Agha I, de La Salmonière P, Ribaud P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for therapy-related MDS and acute myeloid leukemia: a longterm study of 70 patientsreport of the French society of bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2000; 18: 963971 [PMID: 10694545]
44. Chang C, Storer B, Scott B, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with MDS or acute myeloid leukemia arising from MDS similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood* 2007; 110: 13791387 [PMID: 17488876 DOI: 10.1182/blood200702076307]

////////////////////////////////////

**АНАПЛАСТИЧЕН ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ,
СВЪРЗАН С ИМПЛАНТИ НА ГЪРДА**

////////////////////////////////////

проф. д-р Маргарита Генова, дм
проф. д-р Георги Балаценко, дм

Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания –
София

АНАПЛАСТИЧЕН ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ, СВЪРЗАН С ИМПЛАНТИ НА ГЪРДА

проф. д-р Маргарита Генова, дм
проф. д-р Георги Балаценко, дм

Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – София

ОБЗОР

Свързаният с импланти на гърда анапластичен едроклетъчен лимфом (Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, BIA-ALCL) е рядък Т-клетъчен лимфом, представляващ 0.5% от всички злокачествени болести на гърдата. Рискът от появата му е около 1:4414 – 2943, средно 8 – 10 години след поставянето на импланта. В патогенезата на заболяването се обсъждат: хронично възпаление; руптура на капсулата или преминаване на силикона през обвивката на импланта; микротравми; *Gram*(-) микроорганизми и др. От значение е и появата на някои мутации в гени от *JAK/STAT*- сигналния път, *TP53* и *DNMT3A*. Морфологично BIA-ALCL наподобява системния и кожен ALCL. Лимфомните клетки са по правило CD30(+) и ALK(-). Фенотипът често включва CD4(+), CD43(+) и Bcl2(+), като CD3 и CD2 се доказват в около 1/3 от случаите. Реакциите за CD5, CD7, CD8, CD15 са негативни. По правило се установяват клонални пренареждания на гените на Т-клетъчните рецептори. Най-често клиниката включва късна поява на симптоматични изливи, течни колекции или на солидни лезии около имплант на гърда, понякога съпроводени от уголемяване на гърдите, кожен обрив, сърбеж, болка, еритем, капсуларна контрактура или лимфаденопатия. При съмнение за BIA-ALCL се провежда ехографско изследване, допълнено от магнитнорезонансна томография (МРТ) или позитронноемисионна томография (ПЕТ/КТ) при нужда, последвано от микроскопско, имунофенотипно и молекулярно изследване на материал от тънкоиглена биопсия и/или оперативна биопсия на suspectните маси. Терапевтичното поведение се определя от клиничния стадий и включва хирургично лечение – при локализирани в капсулата на импланта форми на BIA-ALCL, и системна химиотерапия (ХТ) – при засягане и на лимфните възли и/или екстраногално ангажиране. При пациенти, неподходящи за радикално хирургично лечение или с резидуални капсуларни маси, ангажиране на гърдна стена или положителни резекционни линии се обсъжда лъчелечение (ЛЛ). Като цяло BIA-ALCL имат индолентно протичане и благоприятна прогноза, но в около 4% от случаите заболяването завършва фатално.

Първичните лимфому на гърдата са редки неоплазии, които възникват в гърдата без данни за системно заболяване. В повечето публикувани серии те представляват приблизително 1% от неходжкиновите лимфому общо и по-малко от 3% от екстранодалните лимфому в частност. По дефиниция първичните лимфому на гърдата включват засягане на самата гърдата и в по-напредналите етапи – на аксилатата, като някои автори смятат, че засягането и на други анатомично близки тъкани, в т.ч. супраклавикуларни и инфрамамари лимфони възли, също може да бъде разглеждано като част от локорегионално ранно заболяване. Хистологично се установяват спектър от нозологични категории, предимно с В-клетъчен фенотип (напр. дифузен В-едроклетъчен лимфом, маргинално-зонов лимфом и др.), но с идентифицирането на Т-клетъчния анапластен вариант и асоциирането му с поставени импланти на гърда вниманието към тази специфична локализация нарасна през последните години.

Увод

Силиконовите гърдни импланти са разработени от *Dow Corning Corporation* в 1961 г. и се използват в естетичната хирургия от 1962 г., като оттогава са поставени над 30 милиона импланта.⁴ Годишно над 1.5 милиона жени се подлагат на процедурата.⁵ Според агенцията на САЩ за храните и лекарствата (FDA) гърдните импланти имат „разумна гаранция за безопасност и ефикасност“, но не са без възможни краткосрочни или дългосрочни усложнения. Имплантите се състоят от гладка или текстурирана силиконова обвивка, изпълнена със силиконов гел или изотоничен физиологичен разтвор. Силиконът се е смятал за идеална инертна субстанция, която не причинява възпаление и не е имуногенна или канцерогенна.⁶ Независимо от това още след първото използване на тези протези се наблюдават локализиращи и далечни грануломатозни реакции, дължащи се на изтичане на силиконови микрочастици през обвивката на импланта, което демонстрира имуногенния потенциал на силикона.⁷ По отношение на онкогенния риск редица големи изследвания и метаанализи не показват повишен риск от карцином на гърда (ГК) при жени с гърдни имплантант.⁸ Въпреки това данните показват устойчиви

ва тенденция на нарастване на честотата на лимфомите, която се свързва с идентифицирането на нов подтип, обособен като анапластен едроклетъчен лимфом, свързан с импланти на гърда (Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, BIA-ALCL).³

Общи характеристики на BIA-ALCL

Свързаният с импланти на гърда анапластичен едроклетъчен лимфом е рядък Т-клетъчен лимфом с морфологични и имунофенотипни характеристики на ALK1-отрицателен едроклетъчен лимфом, чието развитие се свързва с поставен имплант на гърда. Според Световната здравна организация (WHO) заболяването не произхожда от паренхима на гърдата, а е неопластичен процес с произход от Т-клетките на имунната система.⁹⁻¹¹

За първи път през 1997 г. *Keech and Creech* описват цялостно характеризирания случай на CD30(+) ALCL, който обхваща имплант на гърда, поставен 5 години по-рано при 41-годишна жена и е успешно повлиян с прилагане на конвенционална анти-лимфомна химиотерапия и локално лъчелечение (ЛЛ) без необходимост от хирургично отстраняване на импланта.¹² Асоциацията между за-

АНАПЛАСТИЧЕН ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ...

боляването и имплантите е идентифицирана от FDA през 2011 г.¹⁰ През 2016 г. WHO за пръв път класифицира BIA-ALCL като обособена нозологична категория и подчертава значението на хирургичното лечение.⁹

Етидемиология. BIA-ALCL е много рядко заболяване и все още е трудно да се определи действителният брой случаи. В тази връзка все повече страни по света провеждат задълбочени анализи чрез свои правителствени агенции и създават национални регистри, към които се подава детайлна информация за BIA-ALCL (напр. Великобритания – Breast and Cosmetic Implant Registry и към правителствената Medicines & Healthcare products Regulatory Agency; Франция – French Lymphopath network; Италия – General Directorate of Medical Devices and Pharmaceutical Services of the Italian Ministry of Health (ИМОН), Холандия – Dutch National Breast Implant Registry и др. Фондацията за пластична хирургия (Plastic Surgery Foundation), базирана в САЩ, в сътрудничество с Американското дружество на пластичните хирурзи (American Society of Plastic Surgeons – ASPS) и FDA създават база данни за събиране и проследяване на всички случаи на BIA-ALCL в световен мащаб – Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFILE), и силно препоръчват потвърдените случаи да бъдат включени в този регистър след съгласие на пациента.

Честотата на BIA-ALCL и връзката с имплантите е в процес на задълбочено проучване на международно ниво от няколко регулаторни органа и научни екипи, в т.ч. FDA, Френската национална агенция за лекарства и здравни продукти (ANSM), Австралийската администрация за терапевтични стоки (TGA) и др. В изследване на проблема активно се включват и регистрирете на нежеланите събития при използване

на медицински изделия, като през 2017 год. се публикува най-голямата към момента серия от 258 случая, идентифицирани в 40 национални правителствени регистри в резултат на запаметване на Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) Database и FDA.¹³

По правило BIA-ALCL представлява 0.5% от всички злокачествени заболявания на гърдата, като през последните години се съобщава за нарастване на броя на случаите, вероятно поради широкото използване на импланти, от една страна, и поради по-голямото познаване на заболяването, което води до по-добра диагностика – от друга. Годишно 0.1 до 0.3 на 100000 жени с импланти развиват BIA-ALCL, независимо дали индикациите за протезирането са били козметични или за реконструкция при неоплазия. Към настоящия момент не е възможно да бъде прецизиран общият риск през целия живот на жената, но данните показват, че той е около 18.2 – 67.6 пъти по-висок в сравнение с този при жени без импланти.^{14, 15} Последните публикувани данни за заболяемостта в Австралия и Нова Зеландия, комбинирани с анонимни данни за продажбите от производителите на импланти, предоставиха различна перспектива с по-висока оценка на риска. С увеличаване на броя късни сероми, които насочено се изследват за BIA-ALCL, вероятно и регистрираната честота ще расте¹⁶.

Данните от достъпните епидемиологични проучвания показват, че лимфомът се диагностицира средно 8 – 10 години след поставяне на импланта, като в над 90% от случаите диагнозата е не по-рано от 4. година, въпреки че публикуваните серии съдържат новодиагностицирани случаи както 1 година след протезирането, така и случаи 22 – 40 години по-късно. Интерес представлява анализът на италианската серия от случаи, при които е установено, че средното време

от появата на симптомите до поставяне на диагнозата е 6.8 години (от 1 до 22 години).^{3, 17, 18} Средната възраст на пациентите с ВІА-АLСL е около 50 – 61 год. (от 30 – 83 год.).^{3, 13, 18} Трайната тенденция към нарастване на заболяемостта през последните години се дължи основно на възрастовата група под 50-годишна възраст с годишна процентна промяна (АРС) от 14.4% (95% СІ = 3.1% до 26.9%, P = 0.02, t test).³

Като цяло проучванията към момента включват жени, преминали интервенции за поставяне на импланти, но в литературата се съобщават няколко случая при транссексуални индивиди. Това насочва вниманието към потенциален риск в тази категория. Честотата на половата дисфория (позната в миналото като полово личностово разстройство) в общата популация е 1:10 000 и приблизително 60-70% от лицата, които преминават от мъжки към женски пол, изискват имплантиране на гърди, което означава, че през следващите години при тях е налице вероятността по-често да се диагностицира ВІА-АLСL.^{19, 20}

От друга страна, ВІА-АLСL може да се развие независимо от индикациите, за които е проведено протезирането. Данните показват, че съотношението между интервенциите за реконструкция след предходно злокачествено заболяване и естетичното протезиране варират от 1:0.6 – 1.7 в зависимост от национални особености или пълнотата на данните в регистрите.^{3, 13, 18, 21} Значими различия обаче се наблюдават по отношение на характеристиките на използвания имплант. Анализът на данните от *MAUDE database* показва, че за случаите, за които има данни, текстурираните импланти се асоциират в значително по-висока степен с развитието на лимфом (50% срещу 4.2%, p = 0.0001). С най-висок риск, изразен като случаи на ВІА-АLСL за брой имплантации, е намерен за текстурата на *Allergan*

Biocell – 1 на 3817 (95% СІ = 2718 до 5545) в сравнение с *Silimed Polyurethane* – 1 на 7788 (95% СІ = 3042 до 28581) и текстура на *Mentor Siltex* – 1 на 60631 (95% СІ = 10882 до 2397471).^{13, 16, 22} До голяма степен използването на различен тип импланти варира в отделните страни, като европейските, азиатските и австралийските пазари използват 97 – 100% текстурирани изделия, докато в САЩ практиката показва известни различия и дялът на гладките импланти вероятно е около 46%.^{23, 24} Въпреки че първият публикуван случай на ВІА-АLСL е при пациент със солеви импланти, данните показват, че по отношение на вътрешното съдържание на импланта лимфомът може да се развие независимо от пълнежния материал.^{13, 22}

По литературни данни заболяването е индолентно, с добра прогноза и 5-годишната обща преживяемост (ОП) се оценява на 75% при наличие на туморни маси в паренхимата на гърдата и на 100% – при ограничено ангажиране на капсулата. От 405 публикувани случая общо 15 са завършили фатално, но това се свързва основно с късна диагноза и неадекватно лечение. Интересен математически анализ на литературните данни показва стойности от 0.4 и 0.2 *micromort* (единица величина, въведена от *Ronald A. Howard* през 1979 г., която показва риск, определен като едно-на-милион вероятност за смърт) за пациенти с ВІА-АLСL, съответно с билатерални и текстурирани импланти.^{4, 25}

Патогенеза. Не е напълно изяснена и съществуват няколко теории. Една от хипотезите включва ролята на хроничното възпаление. Присъстващите в тумора лимфоцити показват признаци на хронична антигенна стимулация.²⁶ Хроничното възпаление е свързано с индуциране на оксидативен стрес, нестабилност на микроРНК и епигенетични промени, които могат да доведат до генетична нестабилност с последваща поява и пролиферация на неоплас-

тичен клон.²⁷ Една от хипотезите включва потенциала на *Gram*-отрицателни микроорганизми, свързани с биофилма, да водят до засилен Т-клетъчен отговор и антигенна стимулация на *toll-like* рецепторите на имунокомпетентните клетки. Неотдавнашно изследване анализира профила на експресия на различни цитокини и транскрипционни фактори в туморните клетки на ВІА-ALCL и показва, че злокачествените Т-клетки водят началото си от Th1/Th17 лимфоцити, с което се подкрепя хипотезата, че хроничната бактериална и антигенна стимулация може да играе роля в експанзията на Т-клетъчен клон, който дава началото на лимфопролиферативното нарушение.²⁸ Ролята на евентуална инфекциозна етиология се подкрепя от изследване, в което *Hu et al.* откриват значимо количество бактерии в проби от капсулна контрактура и проби от ALCL и доказват значима разлика в микробиома на туморната тъкан в съпоставка с този на капсулата при липса на неоплазия. *Staph. aureus* преобладава в нетуморните проби в сравнение с *Ralstonia spp.* в пробите от лимфом. Независимо от предположението, което се прави на тази база, че бактериалното замърсяване може да допринесе за образуването на ВІА-ALCL, ролята, която хроничната биофилм инфекция играе в развитието на ВІА-ALCL, остава неясна и вероятно са необходими и други ко-фактори, които участват в цялостния процес.

Липсват официални препоръки за оперативно поведение, но относително сигурно е, че пълната хирургическа ексцизия на капсулата и имплантата с чисти резекционни линии представлява най-важната част от лечението.^{6, 26} Формулира се дори „Хирургичен план от 14 точки“, включващи атравматична дисекция, внимателна хемостаза, послойно зашиване и др., придържането към които да доведе до минимални бактериални нива около импланта и по този начин да се

намали рискът от контрактури и последващи лимфоми.²⁹ Следвайки тези правила на добра хирургична практика, осем пластични хирурзи провеждат проучване върху 21 650 жени при среден период на наблюдение от около 11 години и не регистрират случаи с ВІА-ALCL.³⁰ Независимо от това хипотезата има своите критици и се нуждае от допълнителни аргументи.^{31, 32}

Обсъжда се ролята на евентуална руптура или преминаване на силикон през обвивката на импланта, което може да доведе до активиране на антиген-представящите клетки и хронична Т-клетъчна стимулация при пациенти с генетично предразположение.⁶ Съществуват данни, че силиконът може да индуцира имуногенни реакции. Изтичането на микрочастици може да доведе до образуване на гранулом чрез активиране на макрофагите и така наречените „инфламатози“.³³ Смята се, че силиконът действа като адювант, т.е. вещество, способно да усилва, ускори или удължи антиген-специфичния имунен отговор, в това число Th1/Th17 имунния отговор, участва във формирането на перикапсуларната фиброза и поддържането на хронично възпаление.³⁴ В светлината на тези наблюдения някои автори са предположили, че имплантите на гърда могат да причинят т.нар. автоимунен/възпалителен синдром, индуциран от адюванти (ASIA синдром)³⁵, включващ: активиране на имунната система, образуване на автоантитела и поликлонална хипергамаглобулинемия. В допълнение към автоимунна реакция, дълготрайната експозиция на адюванти може да доведе до моноклоналност и развитие на хематологични неоплазии⁶, на което се гради хипотезата за възникване на ВІА-ALCL като фаза в еволюцията на възпалително състояние, предизвикано от силикон.

От гледна точка на импланта съществено значение вероятно има и повърхността на импланта и реакцията на заобикалящите

го тъкани, подкрепено от солидни епидемиологични данни за връзката между появата на BIA-ALCL и използването на текстурирани импланти. Досега това е може би най-убедителното доказателство, подкрепящо хипотезата за появата на BIA-ALCL като следствие от повтаряща се травма, причинена от взаимодействието между неравната повърхност на импланта и вътрешния слой на капсулата. За съжаление типът на имплантите не е посочен във всички публикувани случаи, но до момента не са съобщени случаи с BIA-ALCL при използване на гладък имплант.^{14, 36} Тъканната реакция към гладката повърхност на силикона се различава значително от тази към текстурираната повърхност, при която се индуцира реактивен процес с формиране на гигантски клетки.³⁷ Прикрепянето на импланта към капсулата се съпровожда от повтарящо се нарушаване на фиксацията поради микротравма, което може да предизвика гразнене, пролиферация на Т-клетки и образуване на късен сером, който се наблюдава при над 30% от имплантите с асоцииран лимфом в сравнение със само 0.1% в общата група.^{38, 39}

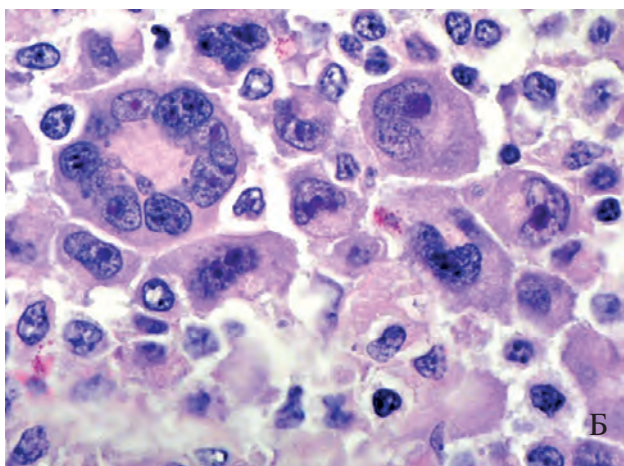
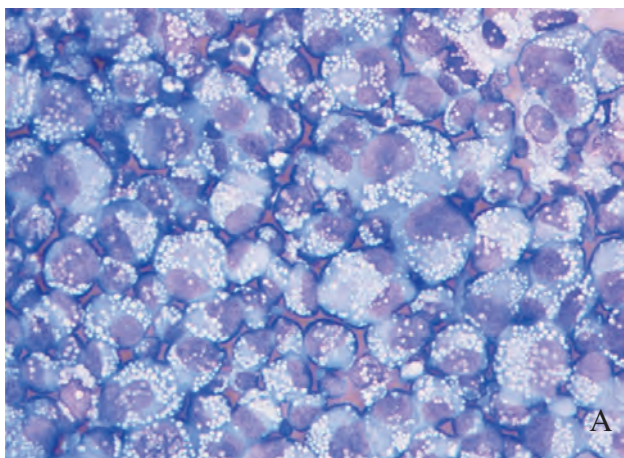
Допълнителни противоречия възникват от наскоро публикуваните данни, че анапластичните туморни клетки и малки вътрекапсулни лимфоцити при пациенти с BIA-ALCL продуцират IL-13 и експресират Th2 транскрипционния фактор GATA3. Намерени са IL-13 позитивни лимфоидни нодули и в 3 доброкачествени капсули с хронично възпаление, което повдига въпроса дали това представлява обща реакция на лимфоцитите към гръдните импланти или е специфична реакция към импланта, която впоследствие има отношение към лимфомагенезата. Авторите формулират нова хипотеза – че в основата на патогенезата на BIA-ALCL може да стои амплифициран имуноен отговор с белези на хронична алергична реакция при пациенти с определено предразположение.⁴⁰

За съжаление данните относно молекулярната патогенеза и генетични нарушения при BIA-ALCL все още са оскъдни. Няколко проучвания показват активация на JAK-STAT3-пътя на сигнална трандукция посредством мутации в JAK1 и STAT3, особено място сред които заемат JAK1 G1097V- и STAT3 S614R-варианти, потвърдени от няколко екипа. В допълнение чрез таргетно секвениране от ново поколение се установяват мутации и в *feed-back* регулатора на JAK1/STAT-пътя – SOCS1, както и в TP53- и DNMT3A-гените.⁴¹⁻⁴³

Цитологични и хистологични характеристики. Цитологичното изследване е от решаващо значение за диагностицирането на BIA-ALCL и следва да се прилага във всички случаи с късни изливи около импланти, задължително в комбинация с имуномаркиране за CD30. Биопсията не се препоръчва като първа стъпка в диагностичния процес, но макроскопското и хистологичното изследване стават задължителни в случаите, в които се извършва отстраняване на имплантите, наличие на туморна маса и/или лимфаденомегалия. За целите на патологията са необходими свежи, нефиксирани цитологични (аспирационни) или тъканни проби, с възможност за допълнителни генетични и имунофенотипни изследвания. Препоръчително е тънкоиглената аспирационна биопсия да се осъществява под ехографски контрол, като се осигури достатъчно количество материал (> 100 ml, минимум 20 – 50 ml), което да се транспортира възможно най-бързо до съответната лаборатория (не повече от 48 часа). Част от материала се центрофузира за морфологична оценка. Останалият материал се използва за генетични и имунофенотипни изследвания, както и за изготвяне на тъканни блокчета при наличие на достатъчно количество.

BIA-ALCL е подобен на системния и кожен ALCL. Изграден е от средни до едри

АНАПЛАСТИЧЕН ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ...



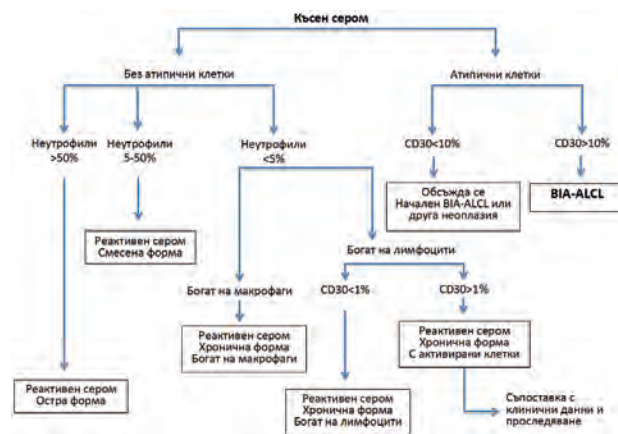
Фигура 1. (А) Цитологична характеристика на аспират от едроклетъчен анапластичен лимфом; (Б) Хистологична характеристика на едроклетъчен анапластичен лимфом

(1.5 – 5 пъти по-големи от зрял лимфоцит) плеоморфни Т-клетки с анапластична морфология, неправилни ядра и видими нуклеоли, чести митози. Характерен белег на лимфома са клетки с подковообразни ядра, двуйдрени форми, наподобяващи клетки на *Reed-Sternberg*, или многоядрени, при които ядрата са подредени по формата на венец (Фиг. 1). Обикновено е налице възпалителен клетъчен фон, който включва малки лимфоцити, пенести хистиоцити и еозинофили. Молекулярният анализ показва клонални пренареждания на гените на Т-клетъчните рецептори. Неопластичните Т-клетки са CD30(+), обикновено са CD4(+) и CD43(+), и демонстрират силно имуномаркиране за

bcl2. CD3 и CD2 експресия се установява съответно при 30 – 46% и 30% от случаите, а CD5, CD7, CD8 и CD15 често липсват. Подобно на първичните кожни ALCL, BIA-ALCL по правило са ALK-отрицателни.⁴⁴⁻⁴⁶ Препоръчително е минималният диагностичен панел за имунофенотипизация да включва CD3, CD20, CD68 и CD30. Добавянето на широкоспектърен *Cytokeratin AE1/AE3* е важно при случаи след онкопластика по повод на карцином на гърда (КГ) за изключване на евентуален рецидив. Молекулярно-цитогенетичните и молекулярни изследвания – като FISH за търсене на ALK-пренареждане и PCR – за клонални TCR пренареждания, дават съществена допълваща информация.

Диференцирането на BIA-ALCL от реактивни сероми може да бъде трудно. Някои автори предлагат алгоритъм за диагностика (Фиг. 2).⁴⁷

Лимфаденопатията, която засяга обикновено регионалните лимфни възли, при пациенти с BIA-ALCL често не е обект на внимание, особено в случаите с импланти, поставени по козметични причини, при които клиничното мислене обикновено е насочено към възможността за доброкачествени промени – инфилтрация от пенести макрофаги или силиконови грануломи тип „чуждо тяло“.



Фигура 2. Алгоритъм за цитологична диагностика и диференциална диагностика на късни сероми (модификация по Di Napoli, 2017)⁴¹

Малки серии показват, че около 23% от пациентите с ВІА-ALCL са имали лимфаденопатия, без да е прецизирана патологичната находка или нейната клинична значимост.⁴⁸

Ferrufino-Schmidt et al., 2018, представят едно от малкото описания на промените в лимфните възли в серия от пациенти с ВІА-ALCL.⁴⁶ Лимфните възли обикновено показват малък туморен товар със синусоиден или перифоликуларен растеж. Ниската степен на инфилтрация представлява сериозен аргумент за осъществяване на екзизионна, а не на иглена биопсия за целите на точна диагноза. Съществуват реални затруднения за диференцирането от класически Ходжкинов лимфом с реален риск за неправилна диагноза, особено при липса на клинична информация за поставен имплант. Трудностите произтичат от сходната характеристика на туморните клетки с тази на клетките на *Reed-Sternberg*, наличието на еозинофилия и повлекла от колагенна тъкан. Имунохистохимичното изследване също може да е подвеждащо поради положителното имуномаркиране за CD30 и отрицателно за CD3 и CD20 – и в двата случая. Важен аргумент в насока на ВІА-ALCL е положителното имуномаркиране на лимфомните клетки за CD45 в 90% от случаите при липса на PAX5, за разлика от класическия Ходжкинов лимфом, при който туморната клетъчна популация е CD45(-) и PAX5(+). По-висок риск от засягане на лимфните възли се наблюдава при пациенти, при които формацията излиза извън капсулата около импланта на гърдата.

Въпреки че основната клинична изява съответства на сером или туморна маса в гърдата, важно е да се отбележи, че са известни пациенти, които се представят с кожни промени преди или едновременно със серома и/или с туморната маса. Информацията за наличие на имплант е особено съществена при оценката и диагностицирането на такива случаи. Информираността на

специалистите дерматолози за ВІА-ALCL е особено важна, защото те могат да бъдат първите сред клиничните лекари, при които попада пациентът. Кожните изяви могат да са в широк спектър: зачервяване на кожата на гърдата, еритематозни язви или ерупции, подкожни нодули, кожни ерозии, съпътстващи папули, ангажиращи ипсилатералния гръден кош и гърдата.^{21, 49, 50} Съобщава се и за отделни случаи, при които кожните лезии (кожни нодули на гърдата и неправилни еритематозни, индуцирани папули под гърдата) са първична проява на лимфома.⁵¹

През 2018 г. е публикуван уникален случай на ВІА-ALCL с прогресиращо системно разпространение и обширно засягане на костите и костния мозък, който сериозно разширява клиничния и патологичния спектър на ВІА-ALCL и показва, че макар и типично локализиран, този тип лимфом може да протича с генерализирано мултиорганно ангажиране.⁵²

Диагноза и стадиране

Клинична изява. Най-честата изява на ВІА-ALCL е спонтанната поява на течна колекция около импланта или капсуларна маса, средно 8 – 10 години след поставяне на гръдния имплант по козметични или реконструктивни показания, но в единични случаи са описани и относително ранни изяви, още през първата-втората година от интервенцията. Други описани симптоми включват: уголемяване на гърдите, поява на уплътнение или асиметрия, кожен обрив, сърбеж, болка, еритема, капсуларна контрактура и/или напрежение и опъване, фебрилитет, лимфаденопатия.^{44, 49, 53}

Описани са два различни патологични модела, които корелират с клиничното представяне и имат характерни особености на клетъчния състав и модела на туморен растеж.^{21, 53, 54} По-голямата част от пациентите, около 70 – 80%, се представят

АНАПЛАСТИЧЕН ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ...

като „сером“ и се характеризират с неопластична лимфоидна пролиферация, ограничена до капсулата на импланта, наречени *BIA-ALCL in situ*. Лимфомните клетки имат нехокезивен растеж и „облицоват“ капсулата и/или са суспендирани в серозен или фибриноиден материал. В редки случаи е налице съпътстващ възпалителен инфилтрат. Протичането е индолентно и при адекватно терапевтично поведение 2-годишната преживяемост е 100%. При около 20 – 30% от пациентите се установява туморна маса със средни размери около 3.5 cm с дифузна инфилтрация на капсулата и съседните тъкани, които се определят като *инфилтриращ i-ALCL*. Наблюдават се повлекла от неопластични клетки, простиращи се извън капсулата, често е налице некроза, понякога се наблюдава склероза. Тази форма се характеризира с обилен възпалителен клетъчен фон и относително голям брой еозинофили. Клиничното протичане е по-неблагоприятно и 2-годишната обща преживяемост е значително по-кратка (52.5%).

Диагностични процедури. Обикновено случаите с BIA-ALCL се диагностицират по време на хирургична ревизия на импланти по повод на появила се късна симптоматика след оперативната интервенция. При установяване на течна колекция или капсуларна маса, както и на уголемени регионални лимфни възли (аксиларни, супраклавикуларни и вътрешни мамарни), следва да се предприеме ултразвукова оценка. Чувствителността и специфичността на ултразвуковото изследване за откриване на течна колекция (84% и 75% съответно) или маса (46% и 100%) са сходни или по-добри от тези на компютърната томография (СТ) или ядрено-магнитния резонанс (MRI). Мамографията често е първият избор за изследване на гърдата, като чувствителността за откриване на патологичния процес е 73%/50%, но основното ограничение е неспособността на ме-

тода да разграничи характера на процеса – течна колекция или тумор.⁵⁵

При неопределени или несигурни резултати от ултразвуково изследване се препоръчва провеждането на образно изследване с магнитнорезонансна томография (МРТ) или позитронноемисионна томография (ПЕТ/КТ). Активният BIA-ALCL се визуализира положително при ПЕТ/КТ-изследване. В тази връзка за диагностично потвърдените случаи на BIA-ALCL изследването с ПЕТ/КТ често е от полза за установяване на асоциирани интракапсуларни маси и ангажиране на гърдната стена, като понастоящем е предпочитаният подход за оценка за системно разпространение в регионалните или далечни лимфни възли, както и за оценка на евентуално органно ангажиране. Методът се препоръчва от NCCN, 2017⁵⁶, а някои автори го препоръчват и за контрол на терапевтичния отговор и насочване на лечението⁵⁷. За окончателно поставяне на диагнозата е необходима тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) на течните колекции около импланта под ултразвуков или рентгенов контрол, материалът от която подлежи на интегрирано изследване чрез морфологични, имунофенотипни, генетични и молекулярни методи и оценка на основните диагностични критерии (Табл. 1). В случаите със суспектни туморни маси се осъществява биопсия, подложена на хистологична обработка и оценка чрез микроскопско и имунофенотипно изследване (имунохистохимично и/или флоуцитометрично) за идентифициране на Т-клетъчни маркери и CD30 и отграничаване от доброкачествен сером, която следва да бъде направена от специалисти в областта на хематопатологията.

MD Anderson Cancer Center разработва алгоритъм за диагностично поведение при пациенти с поява на късен сером и клинично подозрение за BIA-ALCL, който впоследствие е възприет от Американското

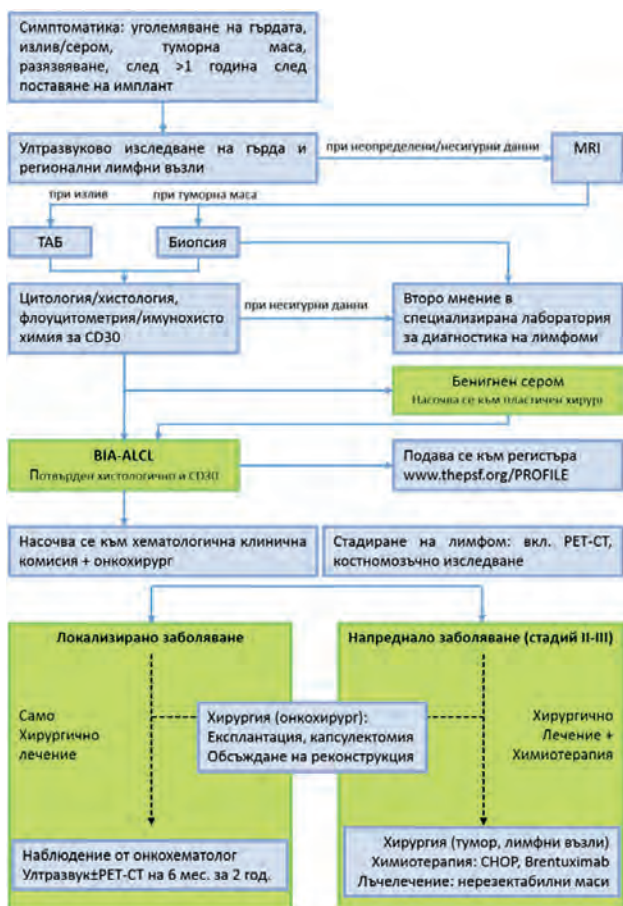
Таблица 1. Критерии за диагностициране на BIA-ALCL

1. Адекватен материал за изследване от тумора, установен по формата на излив около гръден имплант или на инфилтрат в капсулата
2. Неоплазия, съставена от големи лимфоидни клетки с обилна цитоплазма и плеоморфни ядра
3. Неопластичните клетки са с Т-клетъчен фенотип и равномерна експресия на CD30, доказана имунохистохимично или чрез флоуцитометрия
4. Неопластичните клетки са отрицателни за ALK-протеин или за транслокации, ангажиращи ALK-гена в 2q23-хромозома

гружество на пластичните хирурзи (ASPS) и Американското гружество по естетична пластична хирургия (ASAPS) (Фиг. 3).⁵⁸

Стагиране. Стагирането на диагностициран BIA-ALCL се осъществява от мултидисциплинарен екип под ръководство-

то на хематолог и следва общоприетите правила и процедури за стагиране на лимфоидни неоплазии – рутинни лабораторни кръвни тестове: пълна кръвна картина с диференциално броене (ПКК с ДКК), биохимия, лактат-дехидрогеназа (LDH), HBV, тест за бременност. По преценка може да се осъществи костномозъчна биопсия с цел изключване на евентуално ангажиране и оценка на костномозъчния резерв. Препоръчително е осъществяване на ПЕТ/КТ за оценка на свързаните с капсулата инфилтрати, ангажиране на гръдната стена, системно разпространение в регионални или далечни лимфни възли и/или засягане на други органи.^{55, 56} В практиката се използват адаптирани стагиращи системи, използвани както за лимфоидни неоплазии (Табл. 2), така и при солидни тумори (Табл. 3, Фиг. 4).



Фигура 3. Алгоритъм за диагностика и лечение на BIA-ALCL (Модификация Clemens MW & Butler CE, 2015⁵⁸)

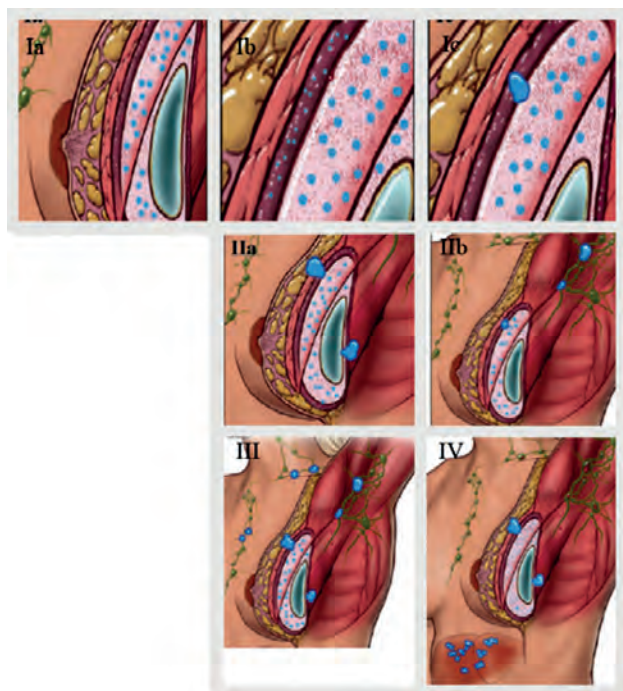
Таблица 2. Адаптирана за BIA-ALCL стагираща система Ann Arbor – Ligano модификация (Cheson BD, 2015⁵⁹)

Стагий	Дефиниция	Честота
IE	Процесът е ограничен до ангажиране на гърда или капсула	83 – 84%
IIЕ	Засягане на регионални лимфни възли	10 – 16%
IV	Далечно засягане	0 – 7%

АНАПЛАСТИЧЕН ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ...

Таблица 3. Адаптирана TNM класификация за BIA-ALCL (Clemens, 2017⁵⁶)

Стагиране				
Туморни размери	T1	T2	T3	T4
T	Ограничен до излив	Ранна капсуларна инвазия	Туморна маса, ограничена до капсулата	Тумор, локално инвазивен извън капсулата
Лимфни възли	N0	N1	N2	
N	Без засягане на лимфни възли	Засягане на една група лимфни възли	Засягане на повече от една група лимфни възли	
Метастази	M0	M1		
M	Без далечно засягане	Засягане на други органи/далечни локализации		
Стагии				
Стагий IA: T1N0M0 Стагий IIA: T4N0M0 Стагий III: TanyN2M0; T4N1M0 Стагий IB: T2N0M0 Стагий IIB: T1-3N1M0 Стагий IV: TanyNanyM1 Стагий IC: T3N0M0				



Фигура 4. Адаптирана стагираща система за BIA-ALCL (модификация по Clemens, 2016 г.)

Лечение

За разлика от общата терапевтична концепция при лимфоидни неоплазии водещо направление в лечението на BIA-ALCL е хирургичното, цел на което е пълно отстраняване на импланта и на заболяването, като обемът на интервенцията зависи от клиничния стадий (отстраняване на капсулата ± налични екстракапсуларни формации ± регионални лимфни възли). Независимо от това решенията за лечението и проследяването на терапевтичния отговор следва да се вземат от мултидисциплинарен екип с участието на хематолози, лабораторни специалисти, хирурзи, лъчетерапевти.

Терапевтичен подход при ограничен клиничен стадий и индикации за радикална ексцизия. Основно терапевтично поведение при пациенти с ограничен клиничен

стадий (I – II) включва хирургично лечение, осъществено по възможност от онкохирург – тотална капсулектомия и отстраняване на импланта; ексцизия на евентуална капсуларна туморна маса и суспектните лимфни възли. Поради ограничения брой пациенти към момента няма категорично становище относно нуждата от рутинно отстраняване на регионални лимфни възли.⁶⁰ Клиничното наблюдение на пациентите в много ранен клиничен стадий, ограничен само до излив (IA), показва значително индолентен ход на заболяването, дори се съобщава за спонтанна регресия.⁶¹ Проблем обаче остава обективната оценка на риска и темповете на прогресия в по-авансирал клиничен стадий и по-агресивно клинично поведение, тъй като прецизното стадиране изисква капсулектомия, която сама по себе си представлява основно терапевтично средство. Към момента няма данни за полза от тотална мастектомия, отстраняване на сентинелни лимфни възли и/или тотална аксиларна дисекция. От друга страна, съгласно препоръките на NCCN, 2017, може да се обсъжда отстраняване на контралатерален имплант поради 4.6% риск от възникване на контралатерален BIA-ALCL.⁵⁶ В дългосрочен план терапевтичните резултати до голяма степен зависят от клиничния стадий – пълен терапевтичен отговор се постига в 93% от пациентите, при които процесът е ограничен до наличие на излив без формиране на туморна маса. При тях медианната ОП не е достигната при дълго проследяване в сравнение с ОП от около 12 години и 72% пълен отговор при пациентите, при които стадирането показва наличието на такава.^{21, 60, 62}

Терапевтичен подход при липса на индикации за радикална ексцизия, с резидуални капсуларни маси, ангажиране на гръдна стена или положителни резекционни линии. Все още данните са крайно ограничени,

за да бъдат формулирани ясни насоки за избор на оптимално лечение на пациенти, при които не е възможна радикална хирургична интервенция или при които заболяването е в една или друга степен разпространено. Към момента се приема, че лъчелечение-то (ЛЛ) може да е от полза при пациенти с локална остатъчна болест, положителни резекционни линии или с нерезектабилно заболяване с инвазия в гръдна стена. Съобщават се малки серии или клинични случаи, при които ЛЛ успява да постигне пълен и траен терапевтичен отговор.^{56, 62, 63}

Терапевтичен подход при разпространено заболяване. Пациентите с разпространено заболяване, което не подлежи на радикално хирургично лечение, подлежат на системна химиотерапия (ХТ) ± ЛЛ. Липсват достатъчно медицински доказателства за прилагане на конкретни химиотерапевтични схеми, като към момента основно се прилагат схеми, препоръчани при лечение на системнен ALCL или други Т-клетъчни лимфоми. Най-често терапията включва антрациклин-съдържащи химиотерапевтични режими (*cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone* – CHOP; CHOP с *etoposide* – CHOEP, *ifosfamide, carboplatin* и *etoposide* – ICE, хиперфракциониран *cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin* и *dexamethasone* – HyperCVAD). Положителната експресия на CD30 върху неопластичната популация при BIA-ALCL е солидно основание за включване на моноклоналното антитяло *brentuximab vedotin* в терапевтичния подход. Съобщава се постигане на пълен терапевтичен отговор както при прилагането му като първа, така и като втора линия на лечение.^{64, 65} Включването в клинични проучвания винаги, когато това е възможно, е силно препоръчително при всички пациенти с тази рядко срещана нозологична единица, каквато представлява BIA-ALCL.^{66, 67}

Заклучение

BIA-ALCL представлява една от най-новите нозологични единици, която поставя изключително интересни интердисциплинарни проблеми относно генезата на туморите, възможностите ни да ги диагностицираме и лекуваме, както и важни етични въпроси в медицината. По правило BIA-ALCL е изключително рядко срещана към момента неоплазия, която се наблюдава при жени с козметични или реконструктивни гърдни имплантанти, и независимо от специфичната си органна локализация, произхожда от Т-клетките на имунната система и няма връзка с паренхима на гърдата. Заболяването по правило е с индолентен клиничен ход и най-често се ограничава в серозна течност около импланта, въпреки че в литературата се съобщават и случаи с инфилтриращи туморни маси с агресивен клиничен ход. Тези случаи вероятно представляват по-скоро етапи в еволюцията на едно и също заболяване, а не два различни нозологични варианта.

Въпреки че абсолютният риск от развитие на BIA-ALCL остава изключително нисък, идентифицирането на тази нозология и възможните клинични последици изискват адекватна информираност на широк кръг медицински специалисти, придържане към интегриран диагностичен подход и ангажиране на мултидисциплинарен екип при вземане на клинични решения.

Към момента познанията ни за патогенезата, диагностичните алгоритми, оценката на прогнозата и терапевтичните възможности при BIA-ALCL се градят само на проучвания с много ниска доказателствена – малки серии, клинични случаи, което би могло да създаде само частични представи и да доведе до погрешни изводи. Необходимо са обединените усилия в по-широки епидемиологични и клинични проучвания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caon J, Wai ES, Hart J, Alexander C, Truong PT, Sehn LH, Connors JM. Treatment and outcomes of primary breast lymphoma. *Clin Breast Cancer*. 2012; 12(6): 412-9
2. Cheah CY, Campbell BA, Seymour JF. Primary breast lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2014 Sep; 40(8): 900-8
3. Thomas A, Link BK, Altekruse S, Romitti PA, Schroeder MC. Primary Breast Lymphoma in the United States: 1975-2013. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Jun 1; 109(6): djw294
4. Sieber DA, Adams WP Jr. What's Your Micromort? A Patient-Oriented Analysis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J*. 2017 Sep 1; 37(8): 887-891
5. Cronin TD, Gerow FJ. Augmentation mammoplasty: A new "natural feel" prosthesis. In Transactions of the 17th International Congress of Plastic Surgery (Excerpta Medica International Congress Series No 66) Amsterdam, *Excerpta Medica* 1964: 41-49
6. Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, Bruck O, Perricone C, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun*. 2015 Dec; 65: 64-73
7. Fleury EF, Rêgo MM, Ramalho LC, Ayres VJ, Seleti RO, Ferreira CA, Roveda D Jr. Silicone-induced granuloma of breast implant capsule (SIGBIC): similarities and differences with anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and their differential diagnosis. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017 Mar 10; 9: 133-140
8. Noels EC, Lapid O, Lindeman JH, Bastiaannet E. Breast implants and the risk of breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Aesthet Surg J*. 2015 Jan; 35(1): 55-62
9. Swerdlow, S. H. et al. (eds). WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edn, (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2017)
10. Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) In Women with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm>..
11. Clemens MW, Miranda RN. Coming of age: Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma after 18 years of investigation. *Clin Plast Surg*. 2015; 42(4): 605-613

12. Keech JA Jr and Creech BJ: Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg* 100: 554-555, 1997
13. Srinivasa DR, Miranda RN, Kaura A, Francis AM, Campanale A, Boldrini R, Alexander J, Deva AK, Gravina PR, Medeiros LJ, Nast K, Butler CE, Clemens MW. Global Adverse Event Reports of Breast Implant-Associated ALCL: An International Review of 40 Government Authority Databases. *Plast Reconstr Surg*. 2017 May; 139(5): 1029-1039
14. Kaartinen I, Sunela K, Alanko J, Hukkinen K, Karjalainen-Lindsberg ML, Svarvar C. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma – From diagnosis to treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Aug; 43(8): 1385-1392
15. Leberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, et al. Breast Implant-Associated Large Cell Lymphoma: a systematic review. *JAMA Surg*. 2017; 152(12): 1161-1168
16. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW, Wessels WLF, Magnusson M, Papadopoulos T, Connell T, Lofts J, Locke M, Hopper I, Cooter R, Vickery K, Joshi PA, Prince HM, Deva AK. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand: High-Surface-Area Textured Implants Are Associated with Increased Risk. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Oct; 140(4): 645-654
17. McGuire P, Reisman NR, Murphy DK. Risk factor analysis for capsular contracture, malposition, and late seroma in subjects receiving natrelle 410 form-stable silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2017; 139(1): 1-9.
18. Campanale A, Boldrini R, Marletta M. 22 Cases of Breast Implant-Associated ALCL: Awareness and Outcome Tracking from the Italian Ministry of Health. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jan; 141(1): 11e-19e
19. de Boer M, van der Sluis WB, de Boer JP, Overbeek LIH, van Leeuwen FE, Rakhorst HA, van der Hulst RRWJ, Hijmering NJ, Bouman MB, de Jong D. Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma in a Transgender Woman. *Aesthet Surg J*. 2017 Sep 1; 37(8): NP83-NP87
20. Patzelt M, Zarubova L, Klener P, Barta J, Benkova K, Brandejsova A, Trneny M, Gürlich R, Sukop A. Anaplastic Large-Cell Lymphoma Associated with Breast Implants: A Case Report of a Transgender Female. *Aesthetic Plast Surg*. 2018 Apr; 42(2): 451-455
21. Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, Traverse-Glehen A, Rousset T, Quintin-Roue I, Petrella T, Emile JF, Amara N, Rochaix P, Chenard-Neu MP, Tasei AM, Menet E, Chomarar H, Costes V, Andrac-Meyer L, Michiels JF, Chassagne-Clement C, de Leval L, Brousset P, Delsol G, Lamant L. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol*. 2016 Feb; 27(2): 306-14
22. French National Agency for Medicines and Health Product Safety (ANSM) update on BIA- ALCL: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Lymphome-Anaplasique-a-Grandes-Cellules- associe-aux-implants-mammaires-LAGC-AIM-Point-sur-les-investigations-en-cours-Point-d- Information>, accessed July 10, 2016
23. Wurzer P, Rappl T, Friedl H, et al. The Austrian breast implant register: recent trends in implant-based breast surgery. *Aesthetic Plast Surg*. 2014; 38(6): 1109-1115
24. Stevens WG, Calobrace MB, Harrington J, Alizadeh K, Zeidler KR, d'Incelli RC. Nine-year core study data for Sientra's FDA-approved round and shaped implants with high-strength cohesive silicone gel. *Aesthet Surg J*. 2016; 36(4): 404-416.17, 18,19
25. Swanson E, Mackay DR. Why the Micromort Concept Falls Short in Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) Risk Analysis. *Aesthet Surg J*. 2018 Feb 15; 38(3): NP68-NP70
26. Hu H, Johani K, Almatroudi A, Vickery K, Van Natta B, Kadin ME, Brody G, Clemens M, Cheah CY, Lade S, Joshi PA, Prince HM, Deva AK. Bacterial Biofilm Infection Detected in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Jun; 137(6): 1659-69
27. Lowe DB, Storkus WJ. Chronic inflammation and immunologic-based constraints in malignant disease. *Immunotherapy*. 2011 Oct; 3(10): 1265-74
28. Kadin ME, Deva A, Xu H, Morgan J, Khare P, MacLeod RA, Van Natta BW, Adams WP Jr, Brody GS, Epstein AL. Biomarkers Provide Clues to Early Events in the Pathogenesis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J*. 2016 Jul; 36(7): 773-81
29. Deva AK, Adams WP Jr, Vickery K. The role of bacterial biofilms in device-associated infection. *Plast Reconstr Surg*. 2013; 132: 1319-1328

30. Adams WP Jr., Culbertson EJ, Deva AK, et al. Macrot textured breast implants with defined steps to minimize bacterial contamination around the device: experience in 42,000 implants. *Plast Reconstr Surg.* 2017; 140: 427-431
31. Swanson E. A 1-Point Plan to Eliminate Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Annals of Plastic Surgery.* 2018; 80(5): 465-466
32. Swanson E. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL): Why the Search for an Infectious Etiology May Be Irrelevant. *Aesthetic Surgery Journal.* 2017 Oct; 37(9): NP118-NP121
33. Butnaru D, Shoenfeld Y. Adjuvants and lymphoma risk as part of the ASIA spectrum. *Immunol Res* 2015; 61 (1-2): 79-89
34. Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/ inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk? *Clin Rheumatol* 2015; 34 (10): 1661-6
35. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA'-autoimmune/ inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; 36 (1): 4-8
36. Doren EL, Miranda RN, Selber JC, Garvey PB, Liu J, Medeiros LJ, Butler CE, Clemens MW. United States Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 139(5): 2017
37. Maxwell GP, Gabriel A. The Evolution of Breast Implants. *Clin Plast Surg.* 2009 Jan; 36(1): 1-13
38. Ye X, Shokrollahi K, Rozen WM, Conyers R, Wright P, Kenner L, et al. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and breast implants: Breaking down the evidence. *Mutat Res Mutat Res.* 2014 Oct; 762: 123-32
39. Mazzocchi M, Dessy LA, Carlesimo B, Marchetti F, Scuderi N. Late seroma formation after breast surgery with textured silicone implants: a problem worth bearing in mind. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Apr; 125(4): 176e-177e
40. Kadin ME, Morgan J, Xu H, Epstein AL, Sieber D, Hubbard BA, Adams WP Jr, Bacchi CE, Goes JCS, Clemens MW, Medeiros LJ, Miranda RN. IL-13 is produced by tumor cells in Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: implications for pathogenesis. *Human Pathology.* 2018 Aug; 78: 54-62
41. Di Napoli A, Jain P, Duranti E, Margolskee E, Arancio W, Facchetti F, Alobeid B, Santanelli di Pompeo F, Mansukhani M, Bhagat G. Targeted next generation sequencing of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma reveals mutations in JAK/STAT signalling pathway genes, TP53 and DNMT3A. *Br J Haematol.* 2018 Mar; 180(5): 741-744
42. Letourneau A, Maerevoet M, Milowich D, Dewind R, Bisig B, Missiaglia E, de Leval L. Dual JAK1 and STAT3 mutations in a breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Virchows Arch.* 2018 Apr 10. doi: 10.1007/s00428-018-2352-y
43. Oishi N, Brody GS, Ketterling RP, Viswanatha DS, He R, Dasari S, Mai M, Benson HK, Sattler CA, Boddicker RL, McPhail ED, Bennani NN, Harless CA, Singh K, Clemens MW, Medeiros LJ, Miranda RN and Feldman AL. Genetic subtyping of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 2018; 132: 544-547
44. Xu J, Wei S. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: review of a distinct clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Jun; 138(6): 842-6
45. Ronchi A, Montella M, Argenzio V, Lucia A, De Renzo A, Alfano R, Franco R, Cozzolino I. Diagnosis of anaplastic large cell lymphoma on late peri-implant breast seroma: Management of cytological sample by an integrated approach. *Cytopathology.* 2018 Jun; 29(3): 294-299
46. Ferrufino-Schmidt MC, Medeiros LJ, Liu H, et al. Clinicopathologic Features and Prognostic Impact of Lymph Node Involvement in Patients With Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2018 Mar; 42(3): 293-305
47. Di Napoli A, Pepe G, Giarnieri E, Cippitelli C, Bonifacino A. Cytological diagnostic features of late breast implant seromas: From reactive to anaplastic large cell lymphoma. *Plos ONE.* 2017 Jul; 12(7): e0181097
48. Story SK, Schowalter MK, Geskin LJ. Breast implant-associated ALCL: a unique entity in the spectrum of CD30+ lymphoproliferative disorders. *Oncologist.* 2013; 18: 301-307
49. Kim B, Roth C, Chung KC, Young VL, van Busum K, Schnyer C, Mattke S. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jun; 127(6): 2141-50
50. Brody GS, Deapen D, Taylor CR, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 135(3): 695-705

51. Alcalá R, Llombart B, Lavernia J, Traves V, Guillén C, Sanmartín O. Skin involvement as the first manifestation of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 2016 Jul; 43(7): 602-608
52. Loghavi S, Medeiros LJ, Javadi S, Lin P, Khoury JD, Nastoupil L, Hunt KK, Clemens MW, Miranda RN. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma With Bone Marrow Involvement. *Aesthet Surg J*. 2018 Jun 13; 38(7). doi: 10.1093/asj/sjy097
53. Kim B, Roth C, Young VL, Chung KC, van Busum K, Schnyer C, Mattke S. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Sep; 128(3): 629-39
54. Pieszko K, Kuczynski M, Murawa D. Breast-implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) – How to diagnose and treat? *NOWOTWORY Journal of Oncology*. 2018; 68(1): 15-21
55. Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 147(1): 1-14
56. Clemens MW, Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J*. 2017 Mar 1; 37(3): 285-289
57. Ladani S, Valassiadou K, Griffin Y, Miall F. Use of 18F-fludeoxyglucose positron emission tomography-CT in the management of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *BJR Case Rep* 2016; 2: 20150424
58. Clemens MW, Butler CE. ASPS/PSF Efforts on BIA-ALCL. *Plastic Surgery News* 2015; 26(7)
59. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol*. 2015 Mar; 4(1): 5
60. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, Weisenburger DD, Liu J, Morgan EA, Kanagal-Shamanna R, et al: Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 160-168
61. Fleming D, Stone J, Tansley P. Spontaneous Regression and Resolution of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Implications for Research, Diagnosis and Clinical Management. *Aesthetic Plast Surg*. 2018 Jun; 42(3): 672-678
62. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol*. 2014 Jan 10; 32(2): 114-20
63. Estes CF, Zhang D, Reyes R, Korentager R, McGinness M, Lominska C. Locally advanced breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: a case report of successful treatment with radiation and chemotherapy. *Front Oncol*. 2015 Feb 18; 5: 26
64. Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, Turton P, Khan AA, Turner SD, Lennard A, Collis N, Butterworth M, Gui G, Bristol J, Hurren J, Smith S, Grover K, Spyrou G, Krupa K, Azmy IA, Young IE, Staiano JJ, Khalil H, MacNeill FA. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Aug; 43(8): 1393-1401
65. Alderuccio JP, Desai A, Yepes MM, Chapman JR, Vega F, Lossos IS. Frontline brentuximab vedotin in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Clin Case Rep*. 2018 Feb 16; 6(4): 634-637
66. Richardson K, Alrifai T, Grant-Szymanski K, Kouris GJ, Venugopal P, Mahon B, Karmali R. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma and the role of brentuximab vedotin (SGN-35) therapy: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2017; 6 (4): 539-542
67. Chihara D, Fanale MA. Management of Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017; 31 (2): 209-222

////////////////////////////////////

**ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА СТАНДАРТ
ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ
ПРИ БОЛНИ С КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

////////////////////////////////////

доц. д-р Николай Йорданов, дм

Отделение за палиативни грижи, КОЦ – Враца

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА СТАНДАРТ ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ ПРИ БОЛНИ С КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

доц. д-р Николай Йорданов, дм

Отделение за палиативни грижи, КОЦ – Враца

ОБЗОР

Мултидисциплинарните грижи са ключов елемент за най-добрите клинични практики, водещи до положителни резултати при болни с карцином на гърда (КГ). Статията представя структура от подкрепящи грижи: скрининг, клинична оценка и консултиране; мониторинг; оценка на възможност за достъп до психологическа консултация; координиране на грижите. Детайлно са представени най-честите области за подкрепящи мероприятия: грижи за гланта и ръката (лимфедем), контрол на болка, карциномна умора, невротоксичност и кардиотоксичност, свързани с химиотерапия, костно здраве, наднормено тегло и др.

Увод

Карциномът на гърда (КГ) представлява значителен здравен проблем в България. По данни на Националния раков регистър това е не само най-често срещаното онкологично заболяване сред жените – 25.7% (3830 болни за 2014 г.), но е и основната причина за летален изход сред пациентките с онкологични заболявания за отчетения период (17.9% за 2014 г.).¹

Мултидисциплинарни грижи

Научните доказателства сочат, че мултидисциплинарните грижи са ключов елемент на най-добрите клинични практики, водещи до положителни резултати при болните с КГ. Те включват екипен подход при определянето на терапевтичния план и осигуряването на нужните грижи през це-

лия период на боледуване. Онкологичният комитет и неговото решение е част от философията на този процес. Своевременното и ефективно решение на комитета води до положителни резултати за пациентите и за усилията на здравните професионалисти, ангажирани в цикъла на лечение, включващ оказване на специфични грижи като част от предоставянето на комплексни здравни услуги.

Ползите от предварителната стратегия на мултидисциплинарните грижи включват по-добро планиране на лечението, по-добри резултати от него, подобрена приемственост на грижите и различните терапевтични възможности, избягване на ненужното дублиране на здравни услуги, подобрена координация и ефективно използване на време и ресурси. Не на последно място

добре изработеният мултидисциплинарен план би улеснил достъпа на болните до участие в съответни клинични проучвания.

Всеки пациент с потвърдена диагноза трябва да има изработен план за лечение на базата на решение на мултидисциплинарен екип (онкологичен комитет). Този план трябва да бъде ясно документиран в медицинското му досие и внимателно обсъден както с него, така и с нейния (неговия) общопрактикуващ лекар (ОПЛ).

Добра клинична практика. Специалистите, ангажирани в процеса на лечение и грижи за болните с КГ, трябва да бъдат запознати с решението на онкологичния комитет и да участват в неговото изпълнение. Добрата клинична практика препоръчва мултидисциплинарният екип, изработващ плана за лечение и грижи за болните с КГ, да включва следните специалисти: лъчетерапевт, медицински онколог, хирург с опит в лечението на КГ, специалист по образна диагностика на гърда, координатор, психолог и при необходимост – социален работник (NHS Quality Improvement Scotland 2008). Лечебните препоръки на мултидисциплинарния екип трябва да бъдат достъпни за специалистите, ангажирани в процеса на оказване на грижи за болните, включително и за ОПЛ на пациента. Специалистите препоръчват информацията да бъде достъпна и в електронен формат. Мултидисциплинарният екип трябва да идентифицира жените, при които е налице висок риск от неадекватни медицински грижи, с цел неговото минимизиране. Решението на онкологичния комитет трябва да се използва като основа за насочване на пациента към незабавно стартиране на лечението. Решението на мултидисциплинарния екип се базира на събраната информация. Непрекъснатото и рутинно записване на сведения за здравословното състояние на пациента, за хода на заболяването, проведеното лечение и ефекта от него, осъ-

ществявано чрез непрекъснат мониторинг, трябва да бъде използвано като основа за своевременното актуализиране на лечебния план. Болните с КГ трябва да бъдат информирани за предложените от мултидисциплинарния екип препоръки за лечение и грижи и съвместно с лекуващия онкологичен екип да направят своя отговорен избор.

Подкрепящи грижи

Подкрепящите грижи са дефинирани като „основни дейности и услуги, необходими за задоволяване на физическите, социалните, културните, емоционалните, нутритивните, информационните, духовните и практическите нужди на пациента в хода на неговото (нейното) боледуване от карцином“ (Guidance for Improving Supportive Care for Adults with Cancer in New Zealand). Пак там се определят и следните основни области, обект на подкрепящи грижи:

1. Източници на информация;
2. Междучелностна комуникация;
3. Психологическа подкрепа;
4. Социална подкрепа (включително финансова);
5. Комплементарна и алтернативна медицина;
6. Подкрепа за живот с онкологично заболяване;
7. Духовна и етнокултурна подкрепа;
8. Координация на грижите и подкрепа.

Скрининг, оценка и консултиране

За определяне на психологическите и социалните нужди при всеки ключов етап от боледуването им жените с КГ трябва да бъдат оценявани с валидиран инструмент. Валидиран инструмент е например Скала за

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА СТАНДАРТ ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ...

измерване на страданието и списък с проблемите. Ключови етапи са поставянето на диагнозата, преди, по време и след завършване на активното лечение, периодът на диспансерно проследяване и случай на тласък на заболяването. Поставянето на диагнозата *карцином* оказва значително негативно влияние върху живота на пациента и неговото семейство. Ориентираният към пациента подход изисква да се обърне внимание на емоционалните, психологическите, социалните, културните, икономическите и духовните нужди на индивида и семейството му успоредно и едновременно с разрешаването на техните физически нужди и проблеми.

Почти всяка жена с диагноза *КГ* преживява някаква форма на страдание. При повечето то е преодолявано с течение на времето, без да се налага предприемането на специализирани интервенции. Въпреки това, немалка част от пациентите и техните семейства се нуждаят от допълнителна подкрепа, за да се справят с новите обстоятелства; ето защо е желателно при всеки ключов етап от хода на боледуването да се извършва оценка на специфичните нужди от различни форми на подпомагане. За някои страданието може да бъде значимо и трайно и да доведе до депресия, тревожно разстройство или други проблеми, изискващи специализирана намеса. Смята се, че до 30% от жените с диагноза *КГ* развиват някаква форма на психично заболяване в рамките на една година, считано от момента на поставяне на диагнозата (NZGG 2009).

Подкрепата на околните, особено на осигуряващите здравни грижи, е от решаващо значение. Доказателствата сочат, че когато пациентите получават добра социална, психологическа и културна подкрепа, качеството им на живот (КнЖ) значително се подобрява. Доказано е, че без прилагането на специализиран инструмент здравните професионалисти, като цяло, трудно оценя-

ват степента на изпитването от болните страдание, предизвикано от онкологичното заболяване. По различни причини жените с *КГ* често не са склонни да обсъждат със здравните професионалисти изпитването от тях страдание: поради страх да не бъдат упрекнати; защото смятат, че персоналът е твърде зает; някои са склонни да омаловажават своите проблеми, вярвайки, че „другите са по-зле от мен“. Точната преценка на изпитването страдание е по-пълна, ако информацията се събира от различни източници, включително чрез прилагане на валидиран инструмент, като се отчитат рисковите фактори и уязвимостта на пациентите към дистрес. По литературни данни между 15% и 55% от пациентите с *карцином* се нуждаят от специализирана оценка и помощ, за да се справят със ситуацията (Howell et al. 2009).

Добра клинична практика. Здравните и социалните професионалисти предлагат подкрепящи грижи на жените с *КГ* и техните семейства, включително и на децата, през време на цялото боледуване. Здравните професионалисти признават правото на всяка жена на подкрепящи грижи съобразно нейните индивидуални нужди, свързани с етнокултурни, религиозни, сексуални, образователни, семейни, трудово-правни и икономически потребности и със стадия и прогресията на болестта. Специалистите в областта на оказване на грижи помагат на пациентите и техните семейства да осъзнаят своето право на подкрепа, като предоставят актуална и качествена информация и направляват жените в процеса на своевременното ѝ получаване. Всички болни с онкологични заболявания имат право на равен достъп до всеобхватни съвременни и своевременни подкрепящи грижи. Екипите, ангажирани в лечението и оказването на грижи за болните с *КГ*, трябва да прилагат инструменти за скрининг и да насочват към

съответната консултация. Когато измереното с помощта на *Скалата за измерване на страданието* ниво на страдание е ≥ 4 , е необходимо насочване към специалист, като за целта институциите трябва да изработят алгоритъм за действие, който да осигури своевременно специализирана психологическа помощ и съответно – съдействие на социалните служби за подкрепа (Baken and Sutcliffe, 2012).

Мониторинг

Необходим е достъп на всички болни с КГ до услугите, които изпълняват този стандарт. Жените и/или членовете на техните семейства, при които е установено високо ниво на психологическо страдание или са изправени пред практически трудни решения, касаещи тяхното лечение, се насочват за специализирана психологическа помощ като част от комплексната онкологична помощ. Повечето жени са в състояние да се справят с емоционалното влияние на онкологичното заболяване, използвайки умения, които вече са изградили; техният

отговор е нормална човешка реакция към стресиращото събитие, касаещо тяхното здраве. При останалите, които не могат да се справят, значителното остро или продължително страдание повлиява негативно на лечебния процес и КнЖ. Тези жени се нуждаят от незабавен достъп до специализирана психологическа помощ (Howell et al. 2009; Baken and Sutcliffe, 2012). Специализираната психологическа грижа за намаляване на товара на онкологичното заболяване доказано повлиява благотворно не само на засегнатите жени, но и на техните семейства, както и на екипите на здравните служби, ангажирани в лечението им. Редица психологически интервенции, като когнитивно поведенчески интервенции, семейни и групови терапии, групи за взаимопомощ, изучаването на техники за релаксация и т.н., значително намаляват нивото на психологическо страдание, изпитвано от болните с КГ (NZGG 2009).

Добра клинична практика. Структурите за оказване на онкологична помощ разполагат с психолог, специализиран в областта на психоонкологията, който трябва да бъде на разположение на пациентите с КГ

Таблица 1. Фактори, свързани с повишен риск от развитие на психосоциални проблеми сред жените, диагностицирани с карцином на гърда

Произхождащи от индивида	Произхождащи от стадия на заболяването и лечението
Млада възраст	Поставяне на диагнозата и тласък на болестта
Самотни, разделени, разведени или овдовели	Период на авансиране на заболяването
Живеят самостоятелно	Влошаване на прогнозата
С деца, по-млади от 21 години	Значителни нежелани странични реакции
Влошено икономическо състояние	По-голямо функционално увреждане и по-голям товар от заболяването
Недостатъчна или липсваща социална подкрепа	Наличие на лимфедем
Лоша семейна среда и семейно функциониране	Наличие на хронична болка
Анамнеза за психични проблеми	Хронична умора
Нагрупуване на стресови моменти и събития	
Анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотици	

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА СТАНДАРТ ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ...

и техните семейства. Моделите за предоставяне на психологически услуги предлагат поетапен подход при оказването на подкрепящи грижи на жените и техните семейства: масово обучение; индивидуално консултиране; когнитивна поведенческа терапия; краткосрочна групова терапия или психологична помощ, когато е необходимо (модифицирани *Baken and Sutcliffe*, 2012). Необходимо е доставчиците на здравни услуги да бъдат обучени да разпознават факторите, свързани с повишен риск от психосоциални проблеми сред пациентите (*Табл. 1*) (*NZGG* 2009).

Оценка на възможността за достъп до психологическа консултация

Жените с КГ нерядко имат трудности при достъп до нужната им етнокултурна и духовна подкрепа. По тази причина е желателно здравните специалисти да имат подготовката да дадат съвет как и къде болните могат да получат такъв вид помощ и подкрепа.

Добра клинична практика. Здравните и социалните специалисти, ангажирани в процеса на лечение, подпомагат болните с КГ и техните семейства да получат необходимата им етнокултурна и духовна подкрепа в зависимост от тяхната етническа и духовна среда. Доставчиците на здравни грижи са запознати, признават и когато е възможно – включват обичайни за пациента етнокултурни и духовни норми в своята ежедневна практика. Желателно е болните с КГ да бъдат запознати с наличните духовни/културни поддържащи грижи и услуги, за да поискат при нужда консултиране и съвет в ключовите моменти на тяхното боледуване.

Координиране на грижите

Желателно е специализираните онкологични структури да имат нарочна сестра, която да играе ролята на координатор на гри-

жите за болните. Боледуването от карцином е комплицирано и нерядко болните са консултирани от различни специалисти, често от различни здравни структури (както частни, така и държавни). Координирането на грижите е комплексен подход, който е насочен към: (1) осигуряване на непрекъснатост на грижите; (2) подобряване на преживяванията и опита на жените с подозиран или диагностициран КГ и техните семейства; (3) подобряване на достъпа до нужните им здравни услуги. Специалистът координатор по здравни грижи има нужните знания за грижите, характерни за болните с КГ, за алгоритъма на лечение и лечебните възможности и оказва подкрепа, като осигурява непрекъснатост на грижите и предоставя необходимите информация и съвет. Включването на специалист по здравни грижи като координатор при болните с КГ е стратегия, която допринася за повишаване на качеството на лечението и подобряване на изхода от него чрез по-добра координация на грижите.

Основните отговорности на координаторите на грижите за болни включват: (1) ранно идентифициране и оценка на жените, които се нуждаят най-силно от подкрепа; (2) координация на грижите (*Табл. 1*); (3) предоставяне на информация, подкрепа и сестрински грижи; (4) предоставяне на съвети/обучение на други медицински сестри и здравни специалисти; (5) осигуряване на най-добри практики за предоставяне на здравни грижи (услуги); (6) сътрудничество с други здравни специалисти за подобряване на резултатите от лечението при болните с карцином на гърда. Предвид необходимите специализирани познания, обхвата и степенята на отговорностите, желателно е координаторите на грижите да бъдат специалисти по здравни грижи с клинична насоченост.

Добра клинична практика. Болните с КГ и техните семейства имат равен и навременен достъп до подходящи медицински

грижи, здравни услуги и подкрепящи грижи. Болните имат определен координатор на грижите и ОПА на болните са информирани кой е той. При диспансерно наблюдение на болни с КГ тази роля може да бъде поета и от друг специалист – според случая (NICE 2004). Координацията на грижите остава отговорност на всички здравни специалисти, ангажирани в лечението на болните, и е неразделна част от тяхната ежедневна практика.

Грижи за гланта и ръката

Внимателното отношение към ръката от оперираната страна – например подходящи хигиенни грижи и избягване на травми и наранявания – е важно, за да се намали до минимум рискът от развитие на инфекция и/или лимфедем. Рискът от усложнения допълнително се увеличава от индивидуалните особености на пациента и от специфичните за проведеното лечение фактори. Извършването на селективна аксиларната дисекция, избягването на инфекции и травми на ръката и профилактика на затлъстяването предпазват от развитието на лимфедем.

Добра клинична практика. По принцип манипулации като инжекции, ваксинации, венепункция и др. върху крайника, чиято аксила е била обект на дисекция, са противопоказани. Има доказателства (ниво V), че тези ограничения могат да бъдат облекчени. Много от предложенията за поддържане на правилна хигиена и избягване на травми на засегнатия крайник са правилни от практическа гледна точка, но няма достатъчно научни данни, които да подкрепят подобен род ограничения. Към момента, поради липсата на достатъчно данни, не се препоръчва прилагането на лазер-терапия, електрическа стимулация, микровълнова терапия и термотерапия; има публикации, които ограничават тяхното прилагане при лица

с неоплазми. Прилагането на терапевтичен ултразвук в зоните, където е възможно наличие метастази, е противопоказано при жени с анамнеза за КГ.

Оценка и диагноза на лимфедем. Съществуват достатъчно доказателства, които подкрепят ранната диагноза на лимфедем и провеждане на своевременно активно лечение с цел намаляване на тежестта, която състоянието оказва върху болните. Редовното пред- и следоперативното измерване на двете ръце подпомага оценката и диагнозата. Измерването на обиколката на ръката става на 4 места: (1) на ниво метакарпо-фалангеални стави; (2) китка; (3) 10 cm дистално от латералния епикондил и (4) 12 cm проксимално от него. Симптоми като чувство за тежест, стягане или оток на засегнатата ръка трябва да бъдат активно издирвани от лекуващите екипи. Разлика, по-голяма от 2.0 cm в обиколката на която и да е от четирите точки на измерване, налага започване на активно лечение на лимфедема и изследване за наличие на рецидив в зоната на аксилата и плексус брахиалис, за инфекция или тромбоза на аксиларните вени. При необходимост трябва да се извършат и други изследвания, които биха подобрили клиничния изход за болните.

Интервенции за лимфедем. Желателно е лекуващите екипи да насърчават дългосрочното и редовно използване на компресивните ръкави от болните с лимфедем. Компресивните ръкави трябва да се носят от сутрин до вечер и да се свалят преди лягане. Болните трябва да бъдат информирани, че лимфедемът е състояние, което продължава през целия живот, и че компресионните ръкави трябва да се носят ежедневно. Пациентите могат да очакват стабилизиране и/или умерено подобрене при редовната употребата на ръкава по предписания начин. Препоръките за използването на компресивните ръкави е в съответствие

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА СТАНДАРТ ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ...

с добрата клинична практика. В клиничната практика се препоръчва прилагане и на компресивни превръзки с еластични бинтове в комбинация с различни подложки.

Комплексната физиотерапия, мануалният лимфен дренаж, компресионната и масажната терапия водят до намаляване на обема на ръката. Рандомизирано клинично проучване показва ползите от прилагането на пневматичен компресионен масаж в сравнение с контролната група, при която не е провеждано такова лечение. Необходими са допълнителни изследвания, за да се определи дали пневматичният компресионен масаж осигурява допълнителни предимства в сравнение с използването на компресионен ръкав и/или бандажиране на засегнатия крайник. За лечение на вече развил се състояние се препоръчва прилагане на комплексна деконгестивна физиотерапия. Съществуват известни доказателства, че компресионната терапия и мануалният лимфен дренаж могат да подобрят протичането на вече разнесен лимфедем, но е необходимо провеждане на допълнителни изследвания в тази насока. Няма актуални научни доказателства, които да подкрепят провеждането на медикаментозни терапии с диуретици, бензопирени (*Flavopen CPS*) и съединения на селен.

Други съображения за лечение на лимфедем. Клиничният опит подкрепя стимулирането на болните да спазват даваните практически съвети относно грижата за кожата, физическите упражнения и телесното тегло. Съществуват доказателства, че индекс на телесна маса (BMI) > 30 е рисков фактор за развитието на лимфедем. Въпреки че няма ясна връзка между високия BMI и развитието на вторичен лимфедем след лечението на КГ, поддържането на здравословно телесно тегло трябва да бъде насърчавано при пациентите, преживели онкологичното заболяване, поради общите ползи за здравето. Предложенията са под-

ходящи за болни с по-изразен лимфедем, които смятат изпитваните от тях симптоми за тревожни и важни. Тази група пациенти трябва внимателно да бъде наблюдавана за наличие на инфекция на засегнатия крайник, която трябва да се лекува агресивно с антибиотици с цел предотвратяване от развитието на сепсис. Недопускането на инфекция е от съществено значение за намаляване на риска от развитие или обостряне на вече съществуващ лимфедем. По-консервативното оперативно и лъчелечение на КГ намалява риска от развитие на вторичен лимфедем. Някои известни хирургични техники за лечение могат да бъдат полезни при малка група подобрени болни, страдащи от вторичен лимфедем, които не са получили облекчение от предприетите неинвазивни мерки.

Контрол на болка

Причините, които предизвикват болка при пациентите с КГ, са много и разнообразни. Идентифицирането на причините за болка и установяването на патофизиологичните ѝ механизми са в основата на ефективното ѝ управление.

Добра клинична практика. Интензивността, локализацията, характерът и влиянието на болката трябва да бъдат старателно оценени чрез внимателно снета общомедицинска и насочена анамнеза, извършване на физикален и неврологичен преглед и определяне на психосоциалния и емоционалния статус на пациента. Оценката на пациента за интензивността на болката и описанието на нейните характеристики са основният източник на информация за болката не само при първоначалната ѝ оценка, но и при всички последващи визити. Оценяването на ефективността на приложеното аналгетично лечение и документирането на резултатите с помощта на стандартизирани инструменти (като визуална аналогова скала или цифрова скала) е препоръчително

при всеки болен с карцином на гърда, който изпитва болка. Пациентите с карциномна болка трябва да бъдат обучени редовно да документират резултатите от лечението, като използват стандартизирани инструменти: визуална аналогова скала, цифрова рейтингова скала или вербална рейтингова скала. Лекуващите екипи трябва да оценяват болката на пациента и облекчаването, което е постигнато с провежданото лечение, нежеланите реакции, предизвикани от лечението, както и влиянието на болката и терапията ѝ върху функционалната годност на пациента и качеството му на живот.

Общи принципи на контрол на болката. Първата цел при лечението на болката е да се установи причината ѝ, която трябва да бъде лекувана винаги, когато това е възможно. Пръв приоритет на лечението е да се постигне контрол на болката бързо и в степен, удовлетворяваща пациента, а вторият – да се предотврати повторното ѝ появяване. Пациентите трябва да бъдат информирани относно причините за изпитваната от тях болка, възможностите за лечение и да бъдат насърчавани да поемат активна роля в нейния контрол. Лечението на болката и целите на предложеното лечение трябва да бъдат съобразени с нуждите, желанията и възможностите на конкретния болен.

Обучение на болния и семейството му. Разработването на изчерпателен и ефективен план за борба с болката включва обучението и активното участие на пациента и семейството му и прилагането на интердисциплинарен екипен подход. Пациентите и семействата трябва да получат писмена информация относно възможностите за управление на болката, както и да бъдат обучени за наличните възможности за нейното лечение. Кратките образователни сесии, както и воденето на дневник на болката, са полезни стратегии, които подобря-

ват придържането на пациентите към назначените схеми за лечение на болката.

Контрол на болка с нефармакологични интервенции. Трябва да се обсъдят възможностите за прилагане на нефармакологични техники и интервенции като допълнение към фармакологичното лечение, когато е възможно. Съществува голяма вероятност болката да се облекчи и/или да се подобри функционалната годност на пациента с прилагането на физикални средства и методи като: ортопедично легло, вана и помощни средства при движение; даване на инструкции за правилно позициониране; обучение в начините за съхранение на енергията; за темповете на извършване на дейностите; ТЕНЕС, масаж и акупунктура или акупресура. Желателно е специализираните консултации за по-добро управление на болката да включват и специалисти физиотерапевти и трудотерапевти, които да участват в изготвяне на план за рехабилитация и мобилност.

Скрининг и оценка на карциномна умора

Желателно е при всеки болен да се извършва редовен скрининг за карциномна умора, като се използва цифрова скала *NRS10* (от 0 – няма умора до 10 – непоносима умора), а стойности = 4 – 5 показват умерени нива. Болни с умерена и тежка степен на умора, т.е. ≥ 4 , трябва да бъдат допълнително разпитани за степента на тяхната намалена активност и влиянието, което намаляването на тяхната физическа кондиция оказва върху ежедневието им. Съществува експертен консенсус, че пациентите с карциномна умора трябва да бъдат изследвани за фактори, потенциално допринасящи за развитието на умората. Преди препоръчване на активна тренировъчна програма лекуващият екип съвместно със специалистите по физиотерапия трябва да прецени нивото на физическата годност на пациентите.

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА СТАНДАРТ ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ...

Действия при болни, провеждащи активно лечение. Болните с онкологични заболявания трябва да бъдат информирани за карциномната умора и за нейните причини, като това важи с особена сила за тези, които провеждат лечения, предизвикващи и влошаващи протичането на умората: лъчелечение, химиотерапия и биотерапия. Ръководството на NCCN препоръчва към обучението на болните да се добави и обучение в техники за съхранение на енергията и за дистракция, които биха им помогнали да се справят с предизвиканата от заболяването и провежданото лечение умора. Образователните интервенции (включващи обучение, консултиране, подкрепа, предварително дадени указания за видовете умора, обучение и изграждане на умения за справяне с умората и тренировка) са ефективни в развитието на позитивни стратегии за справяне и спомагат за намаляване на нивото на умора. Разумно е всички пациенти да се насърчат да бъдат умерено физически активни по време и след завършване на активното лечение на онкологичното заболяване, т.е. да бъдат ангажирани с поне 30 минути умерена активност през повечето дни от седмицата. Извършването на упражнения няколко пъти седмично (включително ходене, колоездене, тренировка за сила или комбинация от аеробни и резултативни упражнения) е ефективно за намаляване на умората по време и след активното лечение на онкологичното заболяване. Някои болни трябва да бъдат насочени за консултиране и наблюдение от специалисти по физиотерапия, рехабилитация и кинезитерапия за оценка и изработване на програма за физически упражнения.

Действия при болни, завършили лечението си. Необходимо е поддържане на оптимално ниво на активност. Болните трябва да се насочат към започване на тренировъчна програма както за издръж-

ливост, така и за сила. Всички пациенти трябва да се окуражават да извършват умерена физическа активност както по време, така и след активното противотуморно лечение – например 30 минути умерена активност през повечето дни от седмицата. Да се обсъди изпращането на пациента (след приключване на активното лечение) за рехабилитация: физиотерапия, трудотерапия и кинезитерапия. Програмата за физически упражнения трябва да се индивидуализира въз основа на възраст, пол, вид на онкологичното заболяване и фитнес-статус на болния. Програмата трябва да започне с ниско ниво на интензивност и продължителност, да се развива бавно и да се променя едновременно с промените в състоянието на пациента.

Периферна невропатия след химиотерапия (ПНХ)

Според ръководство на NCCN прилагането на ТЕНС може да бъде полезно лечение в адювантен план при болни с ПНХ, при които прилагането на медикаментозно лечение е неподходящо или недостатъчно ефективно. Прилагането на акупунктура е относително неинвазивно и икономически изгодно допълващо лечение и може да се прилага като допълнителна терапевтична опция при болни с рефрактерна на медикаментозно лечение ПНХ. Експертите на NCCN силно препоръчват болните с инвалидизираща ПНХ да бъдат консултирани със специалист физиотерапевт и трудотерапевт. Терапевтичните интервенции, обучението и практическите съвети, предлагани от тези специалисти в областта на рехабилитацията, могат да се окажат безценни и да помогнат на болните да преодолеят функционалните дефицити, предизвикани от ПНХ, както и трудностите в ежедневието, породени от тези функционални увреждания.

Кардиотоксичност от проведено лечение

С цел намаляване на негативните ефекти върху миокарда, предизвикани от провеждано активно лечение, пациентите трябва да бъдат насърчавани да водят здравословен начин на живот, включително балансирана диета, умерено физическо натоварване и отказ от тютюнопушене.

Костно здраве

Упражненията за сила с тежести се свързват с намален риск от развитието на фрактури на бедрената кост, вероятно поради намален риск от падане и ефектът, който този вид упражнения оказват за запазване на костната плътност. Системи от физически упражнения, като Тай-чи или танци, са добри за подобряване на баланса и за профилактика на паданията. Възрастните болни трябва да се стремят да си осигурят най-малко 30 минути умерена физическа активност дневно, която може да включва комбинация от силови тренировки, аеробни упражнения и тренировки за балансиране.

Носенето на предпазни средства за тазобедрената става може да предотврати фрактура на бедрото в случай на падане и следва да се има предвид при пациенти с висок риск от падане.

Контрол на телесното тегло

Контролът на телесното тегло трябва да бъде обсъден с всяка жена с КГ. Увеличаването на телесното тегло повлиява негативно прогнозата и трябва да се избягва. При необходимост се препоръчва консултация с диетолог и изработване на подходящ хранителен режим.

Добра клинична практика. Редовната физическа активност се асоциира с подобряване на прогнозата. Аеробните упражнения, както и упражнения с тежести, не влияят негативно върху развитието на лимфедем.

Поддържането на здравословно телесно тегло включва: (1) баланс между прием на калории и физическа активност; (2) избягване на ексцесивно напълняване; (3) достигане на здравословно тегло при болни, които са със свръхтегло или със затлъстяване.

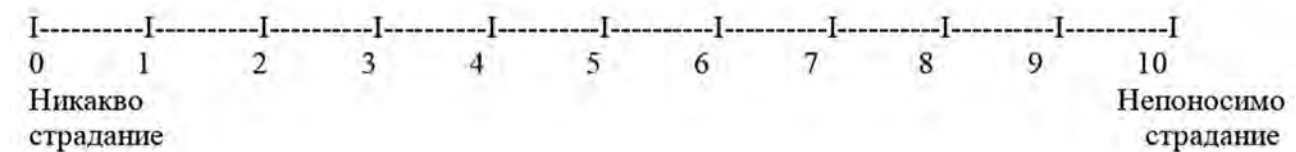
Приложения

Скала за измерване на страданието (дистрес) и списък с проблеми

Дистрес термометър

На скалата 0 – 10, където 0 е *никакво*

страдание, а 10 е *непоносимо страдание*, отбележете числото, което най-добре отговаря на количеството страдание (дистрес), което изпитвахте преди последната седмица, като имате предвид и днешния ден:



ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА СТАНДАРТ ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ...

Списък с проблеми

Моля, отбележете дали нещо от изброеното по-долу е било проблем за Вас през

изминалата седмица, като имате предвид и днешния ден. Моля, уверете се, че сте отбелязали *ДА* или *НЕ* за всяко от изброените.

Проблеми в ежедневието	ДА	НЕ	Физически проблеми	ДА	НЕ
Грижи за децата			Външен вид		
Грижи за дома			Къпане/обличане		
Осигуровки/финанси			Дишане		
Транспорт			Промени в уринирането		
Работа/училище			Запек		
Обсъждания на лечението			Разстройство /диария		
			Хранене		
Семейни проблеми			Умора		
Отношения с децата			Треска/температура		
Отношения с партньора			Чувствате се погута		
Способност да имате деца			Способност да възприемате нови неща		
Здравни проблеми в семейството			Лошо храносмилане		
			Памет/способност за концентрация		
Емоционални проблеми			Рани в устата/афти		
Депресия			Гадене		
Страхове			Сухота в носа/запушен нос		
Нервност			Болка		
Тъга			Сексуални проблеми		
Тревоги			Суха кожа/сърбеж		
Загуба на интерес към обичайни дейности			Проблеми със съня		
			Злоупотреба с вещества и алкохол		
Духовни/религиозни тревоги и проблеми			Тръпнене на ръцете и краката		
Други проблеми:					

КОНТРОЛ НА КАРЦИНОМНА УМОРА

Елена Атанасова

Кабинет по медицинска психология, КОЦ – Пловдив

КОНТРОЛ НА КАРЦИНОМНА УМОРА

Елена Атанасова

Кабинет по медицинска психология, КОЦ – Пловдив

ОБЗОР

Карциномната умора (КУ) е един от най-честите симптоми, съобщени от пациентите, и се определя като чувство на необичайно изтощение, свързано с високо ниво на стрес, непропорционално на активността на пациента, което не се облекчава от сън или почивка. Нивата на разпространение варират от 59 до почти 100% – в зависимост от клиничния статус на карцинома. Освен анемията, индуцирана от химиотерапия (ХТ), механизмите, отговорни за КУ, все още не са напълно разбрани. Следователно КУ може да бъде повлияна от множество възможни соматични и психосоциални фактори. По правило КУ е показана или като краткосрочен страничен ефект на терапията с адювантите, или с хроничен дългосрочен късен ефект. В сравнение с други симптоми (като болка или гадене) КУ е по-тревожна и често дълготрайна, със силно въздействие върху ежедневието и качеството на живот (КнЖ). Концепцията за умората е широко разработена и операционализирана в различни измерения през последните няколко десетилетия, като са разработени специфични инструменти за оценката ѝ при карциномни популации. За подпомагане на пациентите и облекчаване на симптомите на КУ се обсъждат различни стратегии за лечение, включително информация и консултиране, повишаване на активността, упражнения и спортна терапия, психосоциални интервенции, както и фармакологично лечение. В повечето страни лечението на КУ е определено като приоритет за напредването на грижите за пациентите.

Увод

Умората вече е призната като един от най-честите и тревожни странични ефекти на карцинома и неговото лечение.¹ Тя може да бъде повишена преди началото на лечението и обикновено се увеличава по време на терапията, включително терапия с радиация², ХТ³, хормонални и/или биологични терапии⁴. Карциномната умора (КУ) се констатира много често. В по-голямата

част от проучванията 30% до 60% от пациентите съобщават за умерена до тежка умора по време на лечението, което в някои случаи може да доведе до неговото преустановяване. Според проучване на 1569 пациенти симптомите се наблюдават при 80% от хората, които получават химиотерапия (ХТ) и/или лъчелечение (ЛЛ).^{5,6} При пациенти с метастазирало заболяване преобладаването на КУ надхвърля 75%.⁷ Използвайки точкуване от ≥ 4 за умерена умора и ≥ 7 при

тежка умора в скала от 0 до 10 точки, среднотежка умора е съобщена при 983 от 2177 пациенти (45%), които са били подложени на активно амбулаторно лечение, и при 150 от 515 оцелели (29%) с пълна ремисия от карцином на гърда (КГ), простатен, колоректален или белодробен.⁸ Резултатите от едногодишно проучване, сравняващо 68 пациенти с неметастазирал КГ, подложени на ХТ, с 60 участници без карцином в контролата, показват, че КУ се увеличава по време на химиотерапевтичното лечение ($p = 0.003$) и е значително по-голяма при пациентите спрямо контролите ($p < 0.01$ за всички точки от времето).⁹ Метаанализ, включващ 27 проучвания при 12 237 оцелели от КГ, показва, че прогнозите за тежка умора включват по-висок стадий на заболяването (II или III спрямо 0 или I, (RR, 1.18, 95% CI, 1.08-1.28) и ХТ (RR, 1.12 95% CI, 1.06-1.19).¹⁰ Проучване, включващо 1869 пациенти, лекувани с трансплантация на хематопоетични стволови клетки, показва, че женският пол и хроничната болка са свързани с по-голяма умора¹¹.

Обикновено КУ се подобрява в годината след завършване на лечението, въпреки че значителна част от пациентите продължават да получават умора месеци или години след успешно лечение.¹² Изследванията при дългосрочно оцелели констатираат, че приблизително една четвърт до една трета от тях преживяват умора до 10 години след диагностицирането.¹³

От друга страна, КУ оказва отрицателно въздействие върху работата, социалните взаимоотношения, настроението и ежедневните дейности и причинява значително влошаване на цялостното качество на живот (КнЖ) по време и след лечение.¹⁴ Умората може да бъде и предиктор за по-краткото оцеляване.^{15, 16}

Докладите на пациентите показват, че КУ е по-тежка, по-устойчива и по-инвалидираща от „нормалната“ умора, причинена

от липса на сън например, и не се облекчава чрез адекватен сън или почивка.¹⁷ В действителност проучванията потвърждават, че интензивността и продължителността на умората, преживяна от онкоболни и оцелели, е значително по-голяма от здравните контроли и причинява по-голямо увреждане на КнЖ.^{1, 18} По правило КУ е многоизмерна и може да има физически, умствени и емоционални прояви, включително генерализирана отпадналост, намалена концентрация или внимание, понижена мотивация или интерес към извършване на обичайни дейности и емоционална лабилност¹². Въпреки че има някои общи характеристики с депресия, пациентите изпитват умора като отделен и централен симптом, който влошава настроението и функционалните способности.

Карциномна умора – определение, фактори, причини за възникване

Карциномната умора е изтощително, упорито, субективно чувство за физически, емоционални, и/или когнитивни умора или изтощение, свързани с карцинома или лечението му, които не са пропорционални на скорошната дейност и пречат на обичайното функциониране¹⁹. Тя е често срещан симптом при пациенти с карцином и е почти универсален при тези, които получават цитотоксична ХТ, ЛА, при костно-мозъчна трансплантация и лечение с модификатори на биологичния отговор.¹⁹ Явява се сериозен проблем както сред тези пациенти, които са подложени на активно лечение, така и при оцелелите, които са преминали лечение.

Специфичните механизми, включени в патофизиологията на КУ, са неизвестни. Въпреки ограничените доказателства се подкрепят механизмите, които включват *проинфламаторните цитокини*, нарушения в *хипоталамус-хипофиза-надбъбречна ос*, *де-*

синхронизация на циркадианните ритми, отслабване на скелетната мускулатура и генетична дерегулация.¹⁹

Най-важните фактори, допринасящи за КУ, са прогресиращият туморен растеж, лечението с цитотоксична ХТ, *модификаторите на биологичната реакция* (TNF-инхибитори), целенасочена терапия (по-специално инхибитори на малка молекулярна тирозинкиназа и терапевтични моноклонални антитела, насочени към васкуларния ендотелен растежен фактор [VEGF] и рецептор на епидермалния растежен фактор [EGFR]) или ЛЛ, анемия, болка, емоционален стрес, нарушение на съня и лошо хранене. Особено е разпространена при протоколи с многомодални или интензивни дози на лечение и при пациенти с метастазирало заболяване.

Диагностициране и инструменти за оценка

Промените в дефиницията са повлияли върху разработването на надеждни мерки за контрол на КУ. Повечето определения се основават на някаква версия на: „постоянно, субективно чувство на умора, свързано с карцином или лечението му, което пречи на обичайното функциониране“.²⁰ Въпреки че е много полезно за разбирането ни за КУ, това определение не включва две важни характеристики: този симптом е непропорционален на нивото на усилие на пациента и не се облекчава от покой или сън. В сравнение с нормалната умора, която се облекчава от покой или сън, КУ е по-интензивен и тежък симптом, който може да продължи дълго време след лечение на карцином.

Пациентите могат лесно и надеждно да оценят тяхната умора и тежестта си в проста цифрова скала, варираща от 0 до 10. Те обикновено се питат: „Как бихте оценили умората си по скала от 0 до 10 през последните 7 дни?“. Някои от тях характеризират отговорите в широки категории,

например: резултат 0 показва липса на умора, резултат от 1 до 3 показва наличието на лека умора, която не изисква клинична намеса, 4 – 6 и 7 – 10 показват съответно умерена и тежка умора, които изискват по-нататъшна оценка и клинична намеса.

Фактът, че КУ е субективно обусловена, е определил вида мерки, разработени и използвани за оценка на този симптом. Повечето мерки са фокусирани върху самостоятелния доклад на пациентите за КУ. Този подход има смисъл, тъй като всички преживявания на КУ, дори и на наблюдаваните поведенчески и физиологични нива, са повлияни от личното разбиране и субективния опит на пациентите. Мерките за самостоятелно отчитане на КУ са разработени предимно за използване в клинични изпитвания, за да се оценят факторите, които влияят върху този симптом, и въздействието на свързаните терапевтични интервенции. Въпреки това мерките, разработени за оценка на КУ в клиничните изпитвания, са полезни и в клиничната практика.

Едноизмерни инструменти. Повечето от мерките за единичен елемент на КУ са взети от контролни списъци за симптоми: като Symptom Distress Scale, Rotterdam Symptoms Checklist, QLQ-C30 – за оценка на КНЖ на пациенти с карцином, на Европейската организация за изследване и лечение на карцином (EORTC), Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), MD Anderson Symptoms Inventory и мащабната скала на депресията за самоубийство (Zung Self-Rating Depression Scale). Тези мерки за единичен елемент се съсредоточават основно върху откриването на наличието или липсата на КУ. Малко от тях се съсредоточават върху тежестта на КУ и свързаните с нея ефекти върху различни аспекти от живота на пациентите.²⁰

Многомерните (едномерни) измервания на КУ, които са валидирани при пациенти

с карцином, включват BFI, който измерва тежестта на умората през последните 24 часа. Методът BFI е използван като скрининг инструмент за умора в много клинични проучвания; за него е разработена система за оценяване, която улеснява идентифицирането на пациенти, страдащи от тежка умора. През няколко дни могат да се направят и други мултифункционални мерки, които дават възможност да се направи оценка на свързаното с КУ страдание и които да бъдат валидирани при популация от оцелели. Някои от тези мерки са разработени с помощта на пациенти.²⁰

Многоизмерни инструменти. Някои изследователи са развили теорията, че КУ е многостранен симптом, засягащ поведенчески, когнитивни, соматични и афективни области на функциониране на пациента.

Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) е валидиран при пациенти с карцином и се фокусира върху субективния опит от умора. Тази скала оценява общите психически и физически измерения на умората, както и нива на мотивация и дейност. Използва се за оценка на умората при пациенти с различни онкологични заболявания, които получават ХТ или ЛЛ. Установено е, че MFI улавя разликите в КУ във времето. С помощта на тази скала са открити по-високи нива на умора по време и непосредствено след лечението. Едно проучване потвърждава по-високи нива на умора при лекуващи се пациенти във всичките пет измерени измерения (обща, физическа, активност, мотивация и умствена) в сравнение със здрави индивиди. Инструментът MFI е използван и за демонстриране на устойчивостта на множество измерения на умората след завършване на първоначалното лечение на редица онкологични заболявания²⁰.

Оригиналната версия на Functional Assessment of Cancer Therapy–Fatigue scale (FACT-F) е сравнително дълга (41 точки,

всяка оценена по скала от 0 до 4). Той обаче включва и кратка част от 13 елемента за умора, който е по-подходящ за използване при клинични изпитвания. По правило FACT-F е използван за оценка на умората при пациенти с различни диагнози, получаващи различни лечения. Във всяко проучване по-голяма част от пациентите съобщават за известна степен на умора, независимо от диагнозата или начина на лечение. Изследване, използващо FACT-F, установява, че персистиращата умора е свързана с депресията и състоянието след лечебните мероприятия при хематологични злокачествени заболявания. Демонстрира и устойчивостта на значителни нива на умора при пациенти с напреднал белодробен карцином след приключване на лечението²⁰.

Оригиналната версия на Multidimensional Fatigue Symptom Inventory (MFSI) също като FACT-F е дълга (83 точки) и отнема много време, за да бъде попълнена, което я прави неподходяща за използване в клинична среда. Вече е налице потвърдена кратка форма, която се състои от 30 елемента, които оценяват общата, емоционалната, физическата и психическата умора и напрежение през предходната седмица. Инструментът MFSI е използван за оценка на умората по време на *антрациклинова терапия* за КГ и е показал, че умората се увеличава значително при всеки цикъл на лечение²⁰.

Скала на *Piper* (PFS) е валидирана основно при пациенти с КГ и като такава може да има ограничена генерализация при болни с други локализации. Референтната точка за оценка на PFS е *сега*, като по този начин скалата може да се използва само при пациенти, изпитващи умора по време на оценката. Оригиналните и ревизираните версии на PFS са широко използвани при оценката на КУ по време на терапия. Тези изследвания показват постоянно повишени нива на умора по време на лечение при пациенти с

КОНТРОЛ НА КАРЦИНОМНА УМОРА

КГ, хепатоцелуларен и овариален карцином и злокачествен меланом, които са били лекувани с ХТ, ЛЛ и имунотерапия (ИТ). Прогъжителните проучвания, използващи PFS като мярка за умора, показват устойчиви и повишени нива на умора в множество домейни при пациенти с различни локализации на карцином в сравнение с контролите²⁰.

Инвентаризацията на симптомите на умора (FSI) е друга мярка, която отчита временните вариации в умората. Тази скала измерва тежестта, честотата, дневните вариации и смущенията в КнЖ в резултат на умора през последните 7 дни. Надеждността на тази скала е слаба, може би поради относително дългия период на изземване. Инструментът FSI се използва основно в проучвания, изследващи ефекта от ХТ върху КГ. Тези проучвания показват, че мнозинството от пациентите вероятно ще получат известна степен на КУ. По-важно е, че тези изследвания показват, че КУ, която тези пациенти съобщават, е по-тежка от нормалната умора, съобщена от здрави контроли. В последващи проучвания, използващи FSI, пациентите с КГ съобщават значително повече умора за по-дълги периоди – месеци и дори години след завършване на лечението.²⁰

Някои по-рядко използвани мерки на КУ включват Скалата за умора на *Lee*, преработената Скала за умора при карцином на *Schwartz* и Cancer Fatigue Scale. Скалата за умора на *Schwartz* се използва успешно в редица интервенционни проучвания, за да се оцени въздействието на упражненията върху умората при жени с КГ.²⁰

Предизвикателства при оценка на карциномна умора

Може би едно от най-големите предизвикателства, пред които са изправени онколозите, е разграничаването на КУ от други психосоматични и психологични заболявания.

Онколозите трябва да разгледат и изключат възможността за основно афективно разстройство, преди да поставят диагноза КУ. Способността за дискриминиране на КУ от умора, свързана с други медицински и психологични състояния, би улеснила разработването на рандомизирани клинични проучвания и интервенции за по-точно определяне и контрол на този симптом.

Едно предизвикателство при отделянето на КУ от други свързани състояния (например депресия) се състои в измерването и в трудностите, които онкоболните пациенти могат да получат при съобщаване за наличие/отсъствие и тежест на този симптом. Тези трудности при докладването се проявяват и при невъзможността на пациентите да попълват въпросници от няколко елемента няколко пъти на ден. Трудностите, при които се съобщава КУ, представляват значително предизвикателство за изследователите, участващи в разработването на клинични опити за лечение. Понастоящем обаче се работи по компютризирани инструменти за оценка, които биха могли да се окажат полезни както в изследователска, така и в клинична среда.²¹ Колебанията във времето, т.е. времевият профил на КУ при пациентите, също трябва да се имат предвид при скрининг и наблюдение на този симптом по време и след лечение. Нивата на умора могат да се променят през целия ден и клиничните изпитвания, целящи да се оцени връзката между лечението на онкологичните заболявания и КУ, трябва да отчитат възможността от ежедневни и дори часови колебания.

Насоки за оценка и лечение

По правило КУ оказва дълбоко влияние върху КнЖ както на пациентите, така и на техните семейства, включително във физически, психосоциални и икономически/професионални аспекти.^{22, 23} Умората е рутинно

идентифицирана от пациентите като един от най-тревожните симптоми, свързани със заболяването и лечението му, но в миналото е недостатъчно докладвано и пренебрегвано като потенциално лечимо и свързано с лечение на терапията състояние. В съвременната онкология скринингът и лечението на КУ се превърна в основен фокус на поддържащата грижа. Указанията от експертните групи, включително на ASCO и NCCN, препоръчват скрининг за КУ при първоначалното посещение, след завършване на първичната терапия, както е клинично показано (и поне веднъж годишно) в период на оцеляване от карцином, по време на диагностицирането на напреднала болест и при всички посещения на ХТ.²⁵ Пациентите, които са завършили първично лечение и са подложени на последващо наблюдение, трябва да продължат да се наблюдават, тъй като умората може да продължи след активното лечение.

Общата схема на алгоритъма на умората определя 4 фази: скрининг, първична оценка, интервенция и повторна оценка. По време на първата фаза медицинският специалист трябва да провери за наличието на умора и ако тя е налице, да оцени нивото на интензитета ѝ. Ако нивото е умерено до тежко, е необходимо специалистът да събере повече информация за причините за умора и да извърши физически преглед. Тази фаза включва оценка на съпътстващи симптоми и допринасящи фактори, често свързани с умората, и може да се третира като начална стъпка в управлението на КУ. Ако обаче пациентът или няма един от тези фактори, които могат да бъдат лекувани, или продължава да има умерена до тежка умора след лечението на факторите, се препоръчва допълнително лечение въз основа на насоките на NCCN за КУ.

След етапа на оценяване насоките очертават набор от интервенции за облекчаване на умората въз основа на клиничния

статус (т.е. лечение, период след лечение, край на живота). Предполага се, че образованието и консултирането са от основно значение за ефективното управление на умора. Могат да бъдат въведени допълнителни интервенции – нефармакологична и фармакологична, като в много от случаите е необходимо прилагане на комбинация от подходи.

Нефармакологично лечение. Метаанализ, включващ 113 проучвания и 11525 пациенти, показва, че нефармакологичните интервенции, особено упражненията (размер на претегления ефект (WES), 0.30; 95% CI, 0.25-0.36; $p < 0.001$) и психологичните интервенции (WES, 0.27; 95% CI, 0.21-0.33; $p < 0.001$), значително подобряват КУ, докато фармакологичните интервенции не я подобряват в такава степен (WES, 0.09, 95% CI, 0.00-0.19; $p = 0.05$).²⁶ От специфичните нефармакологични интервенции по време на активно лечение на карцином се препоръчват: физическа активност, физически терапии, психосоциални интервенции, хранителна консултация, когнитивно-поведенческа терапия за сън и яркочяла светлинна терапия (BWLТ)²⁷.

Физически упражнения. Съществува голям и нарастващ брой рандомизирани контролирани проучвания за приложението на физически упражнения като лечение на КУ. Метаанализ на тази литература идентифицира 56 рандомизирани контролирани проучвания, които изследват ефектите от упражненията.²⁸ Резултатите показват, че прилагането им за намаляване на КУ е по-ефективно, съпоставено с контролата със среден размер на ефекта от -0,27. Тези резултати са подобни на групи метаанализи на интервенции от упражнения при КУ, които са получили ефектни размери в диапазона от -0.30 до -0.38^{29, 30}, което предполага умерен ефект.

Психосоциални интервенции. Значителна е литературата, свързана с прилаганите психосоциални интервенции при онкоболни

КОНТРОЛ НА КАРЦИНОМНА УМОРА

и оцелели³¹, като голяма част от тези проучвания включват мерки за преодоляване на умората. Метаанализите на психосоциалните интервенционни проучвания, включващи умора като първичен или вторичен резултат, показват намаление на умората спрямо контрола, като ефектът варира от малък до умерен.^{32, 33} По-скромните размери на ефекта, наблюдавани в тези проучвания, може да се дължат на факта, че повечето са насочени към намаляване на стреса и подобряване на общото КнЖ и не включват умора като основен фокус или резултат. Презледът на рандомизирани контролирани проучвания на психосоциални интервенции, които имат по-ясен акцент върху умората, свързана с онкологичните заболявания, показва, че индивидуална интервенция с 3 сесии, фокусирана върху мисли и поведение, свързани с умората, води до по-голямо намаляване на умората един месец след завършването на лечението, отколкото обичайната грижа.³⁴ Когнитивно-поведенческият подход, комбиниран с хипноза, също показва благоприятни ефекти върху умората при пациенти с КГ, подложени на ЛЛ.³⁵

Психоедукационни интервенции. Провеждани в периода след лечението, те също показват благоприятни ефекти върху умората. Многоцентрово рандомизирано контролирано проучване на пациенти с КГ, които наскоро са завършили лечение, установява, че краткото психообразователно видео, включващо информация за умората (както и моделирането на физическата активност), води до значителни подобрения в умората по отношение на контрола.³⁶ По подобен начин една кратка групово психообразователна интервенция за оцелели, която включва и физическа активност, също показва значителни подобрения в преодоляване на умората.³⁷ Като цяло тези проучвания предполагат, че обучението на пациентите за КУ и предоставянето на

когнитивни и поведенчески стратегии за управление на симптомите на умора (включително физическа активност) може да има благоприятно въздействие както по време на лечението, така и след него. Предварителните данни показват, че по-интензивните интервенции, насочени към умората след лечение (както непосредствени, така и дистанционни), могат да бъдат ефективни при уморените оцелели.

Mind-body интервенции. Съществува значителен интерес към подхода Mind-body при пациентите с карцином и все по-голям брой рандомизирани проучвания са оценили ефикасността на интервенциите между ума и тялото за подобряване на здравето и благополучието при тази популация.³⁸ Въпреки по-скромния брой на проведените изследвания някои подходи като йога, акупунктура, mindfulness терапия могат да бъдат от полза за оцелелите с постоянна умора.

Фармакологични интервенции. Метаанализ за приложението на фармакологични интервенции за лечение на КУ разглежда 27 рандомизирани контролирани проучвания, включващи хематопоеични растежни фактори (14 проучвания), прогестационни стероиди (4 проучвания), *methylphenidat* (психостимулант, 2 проучвания) и *paroxetine* (антидепресант)³⁹. Изследванията на хематопоеичен растежен фактор са проведени с анемични пациенти, повечето от които са подложени на ХТ. Най-общо лечението с хематопоеични средства води до подобрение на умората в резултат на анемия, причинена от ХТ (размер на ефекта за еритропоеин = -0.30, размер на ефекта за *darbepoetin* = -0.13). *Methylphenidat* също води до по-голямо намаляване на умората от плацебо (ефект на ефекта = -0.30), но прогестационните стероиди и *paroxetine* – не. Друг антидепресант, *sertraline*, няма благоприятен ефект върху умората при пациенти с напреднал карцином.⁴⁰ Проведено проучване

на *dexametason* за пациенти в напреднал стадий, при които са съобщени умерени до тежки симптоми на КУ, показва значителни подобрения в умората и КнЖ.⁴¹

Друг метаанализ включва 5 рандомизирани контролирани проучвания на психостимулацията, повечето от които са проведени сред пациенти с напреднало заболяване и е използван *methylphenidat*.⁴² Като цяло резултатите сочат, че психостимулантите са по-ефективни от плацебо за подобряване на умората (размер на ефекта = -0.28), въпреки че само едно от петте проучвания дава статистически значим ефект на лечение.⁴³ Две скорошни проучвания, проведени с по-големи проби от пациенти, не показват полза за *methylphenidat* срещу плацебо за подобряване на умората^{44, 45}, въпреки че в подгруповите анализи *methylphenidat* изглежда е ефективен при пациенти с тежка умора и такива с напреднало заболяване⁴⁵. Също така има интерес към стимулант, основан на неамфетамин – средство за събуждане – *modafinil* като потенциално лечение на КУ. Едно голямо многоцентрово клинично изпитване на пациенти, подложени на ХТ, установява благоприятни ефекти на *modafinil* сред пациентите, които са съобщили за тежка умора на изходно ниво, но не и сред тези с лека или умерена умора.⁴⁶

Въз основа на изследвания, които предполагат възпалителна основа за КУ, малки фаза II изпитвания са използвали антицитокинови средства за лечение на умора при пациенти с напреднал карцином. В проучване, проведено от *Monk et al.*, пациентите, подложени на дозозинтензивна ХТ, които получават *etanercept* (рецептор на TNF-гемоксикация), съобщават значително по-малко умора от тези, които са получавали само ХТ.⁴⁷ Ниско рандомизирано проучване показва и известна полза за *infliximab* (анти-TNF антитяло) при умора в палиативните грижи.⁴⁸ Благоприятните ефекти на анти-TNF

средства върху умората също са наблюдавани при пациенти с възпалителни състояния, включително псориазис⁴⁹ и депресия⁵⁰. Въпреки че има текущи изпитвания на други противовъзпалителни средства за КУ, ефективността на други агенти (например *minocycline*) не е определена.

Независимо че са налице голямо разнообразие от фармакологични опции за подобряване на качеството на съня, има малко емпирични доказателства за употребата на тези средства при пациенти с карцином и тяхното използване може да се свърже с нежелани странични ефекти. Има доказателства за фармакологична терапия при лечение на умората, въпреки че в рандомизирано проучване е наблюдаван значителен отговор на плацебо.⁵¹ Изследванията върху селективния инхибитор на обратното захващане на серотонина *paroxetine* не показват влияние на този антидепресант върху умората при пациенти, подложени на ХТ⁵². Антидепресанти не се препоръчват за намаляване на КУ.

Като цяло прегледът на литературата предполага, че хематопоетичните агенти могат да бъдат ефективни за подобряване на умората, която възниква в резултат на анемия, предизвикана от ХТ. Въпреки това, тъй като повечето уморени пациенти не са анемични, тези агенти едва ли ще бъдат полезни за повечето пациенти с КУ, особено в периода след лечение. Сред останалите тествани досега агенти *methylphenidat* изглежда е най-обещаващ, въпреки че резултатите са доста смесени и две скорошни проучвания не са намерили благоприятни ефекти върху умората. Тъй като тези проучвания са фокусирани главно върху пациенти с напреднал карцином, има ограничени данни за употребата на психостимуланти при лечението на умора при пациенти, които не са заболели след активно лечение. Трябва да се отбележи, че селек-

КОНТРОЛ НА КАРЦИНОМНА УМОРА

тивните антидепресанти на инхибитора на обратното захващане на серотонина (SSRI) не оказват благоприятно въздействие върху КУ, като подкрепят разликата между умората и депресията при пациенти с карцином и предполагат, че умората не е само страничен ефект на депресията. Американският женшен и *dexamethasone* могат да имат обещание за лечение на КУ, но са необходими повече изследвания за тези агенти.

Въпреки интереса към хранителните добавки за лечение на умора, много малко контролирани проучвания са изследвали ефикасността на тези средства при онкологични пациенти. Едно голямо проучване изследва ефекта на *L-carnitine* при пациенти с умора, повечето от които са подложени на лечение.⁵³ Няма доказателства, че 4 седмици *L-carnitine* е по-ефективен от плацебо за подобряване на умората. Друго проучване за въздействие на американския женшен при пациенти с КУ сочи благоприятни ефекти, особено сред пациентите, подложени на активно лечение.⁵⁴

Заклучение

Карциномната умора рядко е изолиран симптом и най-често се появява с други симптоми като болка, емоционален стрес, анемия и нарушения на съня в клъстери на симптоми. Поради това пациентите трябва да бъдат изследвани за множество симптоми, които могат да варират в зависимост от диагнозата, лечението и стадия на заболяването. Умората е субективно преживяване, което трябва системно да се оценява, като се използват собствени доклади на пациентите и други източници на данни. Тя трябва да се изследва, оценява и управлява в съответствие с указанията за клинична практика. Необходимо е пациентите да бъдат подложени на скрининг, като се използва подходяща за възрастта мярка за умора при тяхното първоначално посещение, на редовни

интервали по време и след приключване на лечението. Умората трябва да бъде разпознавана, оценена, наблюдавана, документирана и лекувана незабавно за всички възрастови групи през всички стадии на заболяването преди, по време и след лечението. Независимо от това дали пациентът демонстрира умерена до тежка КУ, необходимо е здравните специалисти да продължат да следят за проявление на умората както по време на лечението, така и след него, тъй като симптомите ѝ се регистрират продължителни години наред.

Пациентите и семействата им трябва да бъдат информирани, че управлението на КУ е неразделна част от общото здравно обслужване и че умората може да продължи след приключване на лечението. Изпълнението на насоките за управление на КУ се осъществява най-добре от интердисциплинарни екипи, способни да приспособяват интервенциите към нуждите на отделния пациент. Трябва да се прилагат образователни и обучителни програми, за да се гарантира, че специалистите в областта на здравеопазването имат знания и умения за оценка и управление на умората.

От друга старана, КУ трябва да бъде включена в клиничните изводи за здравето като независима променлива и потенциален модератор на резултата. Качеството на управлението на умората трябва да бъде включено в постоянни проекти за подобряване на КнЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 40-50
2. Hickok JT, et al. Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer. *Cancer* 2005; 104:1772-1778

3. Jacobsen PB, et al. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18:233-242
4. Phillips K, et al. Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a controlled comparison. 2013; 21: 1097-1103
5. Berger AM, Wielgus K, Hertzog M, et al. Patterns of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer* 2010; 18:105-114.
6. al-Majid S, McCarthy DO. Cancer-induced fatigue and skeletal muscle wasting: the role of exercise. *Biol Res Nurs* 2001; 2:186-197
7. Rich TA. Symptom clusters in cancer patients and their relation to EGFR ligand modulation of the circadian axis. *J Support Oncol* 2007; 5: 167-174; discussion 176-167
8. Ventafridda V, De Conno F, Ripamonti C, et al. Quality-of-life assessment during a palliative care programme. *Ann Oncol* 1990; 1:415-420
9. Curtis EB, Krech R, Walsh TD. Common symptoms in patients with advanced cancer. *J Palliat Care* 1991; 7:25-29
10. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, et al. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Qual Life Res* 1994; 3:183-189.
11. Jim HS, Sutton SK, Jacobsen PB, et al. Risk factors for depression and fatigue among survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2016;122:1290-1297.
12. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19:3385-3391
13. Servaes P, Gielissen MF, Verhagen S, Bleijenberg G. The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: a longitudinal study. *Psychooncology* 2006; 16:787-795
14. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:1689-1696.
15. Groenvold M, et al. Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 105:209-219
16. Quinten C, et al. Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1851-1858
17. Poulson MJ. Not just tired. *J Clin Oncol.* 2001;19:4180-4181
18. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer.* 2002;94:528-538
19. NCCN Guidelines Version 2.2018 Cancer-Related Fatigue. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf
20. Pascal Jean-Pierre, Colmar D, Figueroa-Moseley, Sathna Kohli Kevin Fiscella, Oxana G. Palesh, Gary R. Morrow assessment of cancer-related fatigue: Implications for clinical diagnosis and treatment. *The Oncologist* 2007; 12 (Suppl. 1): 11-21
21. Lai J, Cella D, Dineen K, et al. An item bank was created to improve the measurement of cancer-related fatigue. *J Clin Epidemiol* 2005;58:190-197.
22. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 2003; 362:640-650
23. Collins JJ, Devine TD, Dick GS, et al. The measurement of symptoms in young children with cancer: the validation of the Memorial Symptom Assessment Scale in children aged 7-12. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:10-16
24. Holliday EB, Dieckmann NF, McDonald TL, et al. Relationship between fatigue, sleep quality and inflammatory cytokines during external beam radiation therapy for prostate cancer: A prospective study. *Radiother Oncol* 2016;118:105-111
25. Bower JE. Cancer-related fatigue: links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain Behav Immun* 2007;21:863-871
26. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28253393
27. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, et al. Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; 12 Suppl 1:52-67
28. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:1653-1659.

КОНТРОЛ НА КАРЦИНОМНА УМОРА

29. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42:1409-1426
30. Cramer H, Lauche R, Klose P, et al. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: Cd010802
31. Taso CJ, Lin HS, Lin WL, et al. The effect of yoga exercise on improving depression, anxiety, and fatigue in women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Nurs Res* 2014; 22:155-164
32. Yeh ML, Chung YC. A randomized controlled trial of qigong on fatigue and sleep quality for non-Hodgkin's lymphoma patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs* 2016; 23:81-86
33. Chuang TY, Yeh ML, Chung YC. A nurse facilitated mind-body interactive exercise (Chan-Chuang qigong) improves the health status of non-Hodgkin lymphoma patients receiving chemotherapy: randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2017; 69:25-33
34. Cassileth BR, Vickers AJ. Massage therapy for symptom control: outcome study at a major cancer center. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28:244-249
35. Post-White J, Kinney ME, Savik K, et al. Therapeutic massage and healing touch improve symptoms in cancer. *Integr Cancer Ther* 2003; 2:332-344
36. Lopez G, Liu W, Milbury K, et al. The effects of oncology massage on symptom self-report for cancer patients and their caregivers. *Support Care Cancer* 2017; 25: 3645-3650
37. Pan YQ, Yang KH, Wang YL, et al. Massage interventions and treatment-related side effects of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2014; 19:829-841
38. Lau CH, Wu X, Chung VC, et al. Acupuncture and related therapies for symptom management in palliative cancer care: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2901
39. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1155-1166
40. Stockler MR, et al. Effect of sertraline on symptoms and survival in patients with advanced cancer, but without major depression: a placebo-controlled double-blind randomised trial. *Lancet Oncol* 2007; 8:603-612
41. Yennurajalingam S, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3076-82
42. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone PC. Psychostimulants for the Management of Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 761-767
43. Lower EE, et al. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38:650-662
44. Bruera E, et al. Methylphenidate and/or a nursing telephone intervention for fatigue in patients with advanced cancer: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2421-2427.
45. Moraska AR, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:3673-3679
46. Jean-Pierre P, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. *Cancer* 2010; 116: 3513-3520.
47. Monk JP, et al. Assessment of tumor necrosis factor alpha blockade as an intervention to improve tolerability of dose-intensive chemotherapy in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1852-1859
48. Tookman AJ, Jones CL, DeWitte M, Lodge PJ. Fatigue in patients with advanced cancer: a pilot study of an intervention with infliximab. 2008; 16: 1131-1140
49. Tying S, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *The Lancet* 2006; 367: 29-35
50. Raison CL, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:31-41
51. Kirkwood J. Cancer immunotherapy: the interferon-alpha experience. *Semin Oncol* 2002; 29:18-26
52. Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998;25:39-47

53. Cruciani RA, et al. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: an eastern cooperative oncology group phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3864-3869
54. Barton DL, et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1230-1238

ИИДИКАТОРИ ЗА ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВО НА
МЕДИЦИНСКОТО ОБСЛУЖДАВАНЕ
В СПЕЦИАЛИЗИРАНИ ЦЕНТРОВЕ
ПО КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

г-р Ваня Митова¹
доц. г-р Надя Димитрова, гм²

¹Университетска болница *Лозенец*, София

²European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy

ИНДИКАТОРИ ЗА ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВО НА МЕДИЦИНСКОТО ОБСЛУЖДАВАНЕ В СПЕЦИАЛИЗИРАНИ ЦЕНТРОВЕ ПО КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

д-р Ваня Митова¹

доц. д-р Надя Димитрова, дм²

¹Университетска болница *Лозенец*, София

²European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy

ОБЗОР

Здравните институции и онкологичните общности по света създават и редовно актуализират стандартите за комплексно поведение при карцином на гърда (КГ). Заедно с обновяването на тези стандарти се следи за спазването им чрез анализ на различни индикатори.

В момента най-разпространена, актуална и пълна е системата от индикатори за оценка на качество на медицинското обслужване на Европейското дружество на специалистите по КГ (European Society of Breast Cancer Specialists – EUSOMA). Основните индикатори за оценка, разработени от експертен борд, са 17: седем за диагностика, четири за хирургично и локорегионално лечение, два за системно лечение, четири за стадиране, консултиране, проследяване и рехабилитация. Освен като основен метод за контрол на степен на спазване на стандартите при лечение на пациентите с КГ, 13 от индикаторите са включени като задължителни показатели в процеса за сертификация на специализирани центрове за лечение на този карцином.

Работни групи на EUSOMA редовно публикуват тенденциите в индикаторите за качество в сертифицираните центрове, отчитайки подобряване в работата на специализираните звена и в приживяемостта на пациентите, лекувани там. Индикаторите за качество се оценяват и адаптират системно към новостите в клиничната практика. Предвижда се да бъдат включени и нови индикатори за мониторинг като: използването на таргетни терапии, качество на живот, време за връщане на работа на пациентите, разходи за лечението и резултатите от молекулярни тестове.

Увод

Приживяемостта на пациентите със злокачествени заболявания е основната мярка за ефективността на здравните системи. Едно от най-големите ретроспективни проучвания EUROCARE-5, оценяващо приживяемостта на населението със злокачествени заболявания в Европа, показва персистиращи разлики в преживяемостта на населението между отделните държави, въпреки че като цяло резултатите се подобряват.¹ Тези констатации могат да бъдат частично обяснени с различията в организацията на здравеопазването, стадия на диагностициране, достъпа до квалифицирана болнична помощ, биологията на раковите заболявания, начина на живот и общото здравословно състояние на съответното население, подходите за скрининг както и предпочитанията за лечение. Въпреки че много от изброените несъответствия не могат лесно да се променят, спазването на стандартите и придържането към конкретни клинични ръководства могат да повлияят благоприятно.²

Няколко проучвания показват, че като цяло само 60 – 70% от пациентите с карцином на гърда (КГ) получават лечение, основано на доказателства.³⁻⁷ Това показва, че в световен мащаб съществува необходимост от изработване на критерии за контрол и подобряване на качеството на лечението в ежедневната клинична практика. Нужни са подходяща база данни и установена система от правила, като обратната връзка и сравнителният анализ са от голямо значение.

Нива на контрол за спазване на стандартите

Измерването на степента на придържане към стандарта и клиничните ръководства за лечение на КГ може да се извършва на различни нива – национално, регионално или на болнично, използвайки задължител-

ни или доброволни системи за оценка на качеството на медицинското обслужване.⁸ През последното десетилетие се създават доброволни системи за анализ в клиниките, специализирани в хирургия на гърда. Те съхраняват база данни за всички пациенти с КГ, които лекуват, и поне веднъж годишно се извършва одит от независима външна институция. Тези клиники, които отговарят на минимален стандарт за качество на грижите за пациентите с КГ, получават сертификат за определен период от време.

Европейското гружество на специалистите по карцином на гърдата (European Society of Breast Cancer Specialists – EUSOMA) стартира доброволен процес на сертифициране, за да оцени клиничните резултати в специализирани европейски звена за лечение на КГ.⁹⁻¹¹ Редовно се публикуват индикатори за качеството на лечение, определени от експерти от различни области, използвани за целите на сертифицирането.¹² Тези ясно дефинирани качествени параметри, непрекъснатият вътрешен одит и външният социален контрол чрез посещение на място са от първостепенно значение за оптимизиране на спазването на стандартите и на резултатите от лечението. EUSOMA въвежда допълнително следните изисквания, на които трябва да отговарят сертифицираните клиники: операцията при КГ трябва да се извършва от специализирани хирурзи с мамологична насоченост; трябва да има специализирани радиотерапевти, медицински онколози, патолози, рентгенолози и медицински сестри, които да се грижат за пациентите с тази диагноза; съответното структурно звено трябва да има най-малко 150 нови случая с карцином на гърда годишно, а също така да има и специалисти по генетика, психологическа и социална подкрепа.⁹

По подобен начин в Съединените щати е разработена Националната програма за акредитация на центрове за лечение на гър-

да (National Accreditation Program for Breast Centers – NAPBC). Акредитацията се дава само на центрове, които доброволно са се ангажирани да осигурят качествени грижи при диагностициране и лечение на КГ и са в състояние да спазват стандартите на NAPBC, като задължително всеки център е подложен на стриктна оценка и преглед на неговите резултати.¹³

Измерването на степенята на пригържане към стандарта на грижите за пациентите с КГ може да се извършва и на болнично ниво. Пример за това са болници в Холандия, при които е извършен клиничен одит на болнично ниво за наблюдение на качеството на грижата при КГ през периода 2002 – 2008 г.¹⁴ Изследвани и проследени са девет индикатора, като в края на проекта всички те показали значително подобрение в сравнение с началото на проекта. Дискутирането на лечението преди и след операция се извършва по-често (съответно 83% срещу 53% и 96% срещу 70%). Биопсирането на сентинелни лимфни възли е извършено по-успешно (92% срещу 69%) и при повече пациенти е извършена екзактна аксиларна лимфна дисекция с 10 лимфни възли (85% срещу 58%). Повече пациенти са имали окончателно хирургично лечение, състоящо се от една хирургична интервенция (87% срещу 75%).

Индикатори за оценка на качество на медицинско обслужване на пациенти с КГ

В момента най-разпространена, актуална и пълна е системата от индикатори на Европейското дружество на специалистите по карцином на гърда (EUSOMA). Основните индикатори за оценка, разработени от експертен борд, са 17: седем за диагностика, четири за хирургично и локорегионално лечение, два за системно лечение, четири за стадиране, консултиране, проследяване и рехабилитация.¹² Освен като основен метод за контрол на степенята на спазване на стандартите при лечение на пациентите с КГ, 13 от индикаторите са включени като задължителни показатели в процеса за сертифицификация.¹⁰ В Табл. 1 са представени индикаторите за оценка на качеството на медицинското обслужване на пациентите с КГ (EUSOMA), отразявайки минималния стандарт на индикатора и желателно ниво, което трябва да достига всеки един от тях.¹⁵ Нивото на доказателство се определя според кратката версия на United States Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Таблица 1. Индикатори за оценка на качеството на медицинското обслужване на пациентите с карцином на гърда

Индикатори за оценка на качество на медицинско обслужване на пациенти с КГ				
ИНДИКАТОР	Ниво на доказателство според AHRQ	Индикаторът е задължителен или препоръчителен	Минимален стандарт на индикатора	Желателно ниво на индикатора
ДИАГНОСТИКА				
<i>Изчерпателност на клинични и образни изследвания</i>				
1. Относителен дял на жени с КГ, на които предоперативно е направена мамография, физикален преглед и ехография на двете гърди и аксиларии	III	Задължителен	> 90%	> 95%

<i>Специфичност на диагностичните процедури (съотношение доброкачествени – злокачествени случаи)</i>				
2. Съотношение на диагнозите доброкачествени – злокачествени случаи на база окончателен патоанатомичен резултат (само след хирургия, биопсиите се изключват)	III	Загължителен	1:4	1:5
<i>Прегонперативна диагноза</i>				
3а. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином, на които е направено образ-насочвано аксиларно стадиране (с ехография +/- FNA/CNB)	III	Препоръчителен	85%	95%
3б. Относителен дял на жени с КГ (инвазивен или in situ), чиято диагноза (B5 или C5) е потвърдена прегонперативно хистологично или цитологично	III	Загължителен	> 95%	90%
<i>Пълнота на прогностични/предиктивни характеристики</i>				
4а. Относителен дял на случаи с инвазивен карцином, за които са описани следните прогностични/предиктивни параметри: хистологичен вид (според класификацията на WHO), G (според ръководствата на WHO и EC: <i>Elston and Ellis modified SBR-Grading system Elston, CWet al. 1991</i>), ER, PgR*, HER-2/neu, Ki67* *Препоръчителни маркери, които не са задължителни и те трябва да се включват в изчисляването на индикатора. За пациенти, които получават първоначална системна терапия, характеристиките въз основа на корбиопсия преди започване на лечение задължително трябва да са описани. За пациенти, които получават първоначално хирургично лечение, характеристиките само на хирургичния материал задължително трябва да са описани. Към изброените параметри след хирургично лечение трябва да са описани също патоанатомичен стадий, размер (mm) на инвазивна компонента, перитуморна васкуларна инвазия, разстояние до най-близка резекционна линия.	II	Загължителен	> 95%	> 98%

ИНДИКАТОРИ ЗА ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВО НА МЕДИЦИНСКОТО ОБСЛУЖДАВАНЕ...

4б. Относителен дял на случаи с неинвазивен карцином, за които са описаниследните прогностични/ предиктивни параметри: G (според WHO), доминиращ хистологичен вид, размер в mm, разстояние до най-близка резекционна линия, ER.	II	Задължителен	> 95%	> 98%
<i>Времеви интервал</i>				
5. Времето от датата на първи диагностичен преглед в клиничен център за КГ до датата на хирургично или друго лечение трябва да е ≤ 6 седмици	IV	Препоръчителен	80%	90%
<i>Достъп до магнитнорезонансна томография (МРТ)</i>				
6а. Относителен дял на случаи с карцином, на които е направено предоперативно изследване с МРТ (с изкл. на пациентите, получили първоначално системна терапия)	IV	Препоръчителен	10%	-
6б. Относителен дял на пациентите, получили първоначално системна терапия, на които е направено изследване с МРТ (преди, по време и след химиотерапия)	III	Препоръчителен	60%	90%
<i>Достъп до генетична консултация</i>				
7. Относителен дял на случаи с карцином, които са насочени за генетично консултиране	IV	Препоръчителен	10%	-
ХИРУРГИЧНО И ЛОКОРЕГИОНАЛНО ЛЕЧЕНИЕ				
<i>Обсъждане от мултидисциплинарна комисия</i>				
8. Относителен дял на пациенти с карцином, които са обсъдени на пре- и постоперативна комисия от мултидисциплинарен екип от специалисти	III	Задължителен	90%	99%
<i>Подходящо хирургично лечение</i>				
9а. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином, които са преминали еднократно хирургично лечение на гърда по повод първичен тумор (с изкл. на реконструкция).	II	Задължителен	80%	90%
9б. Относителен дял на пациенти с дуктален карцином in situ, които са преминали само една операция (с изкл. на реконструкция).	II	Задължителен	70%	90%

9с. Относителен дял на пациенти, на които е направена непосредствена реконструкция по време на мастектомия	III	Препоръчителен	40%	-
ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ И ЛОКАЛЕН КОНТРОЛ				
<i>Следоперативно лъчелечение</i>				
10а. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином (M0), които са провели следоперативно лъчелечение след хирургична резекция на първичен тумор и подходящо аксиларно стадиране/дисекция при органосъхраняваща операция	I	Загължителен	90%	95%
10б. Относителен дял на пациенти със засегнати аксиларни лимфни възли ($\geq pN2a$), преминали следоперативно (след мастектомия) лъчелечение на гръдна стена и всички (неотстранени) регионални лимфни възли	I	Загължителен	90%	95%
10с. Относителен дял на пациенти със засегнати до 3 броя аксиларни лимфни възли (pN1) преминали следоперативно (след мастектомия) лъчелечение на гръдна стена и всички (неотстранени) регионални лимфни възли, вкл. от ниво IV (супраклавикуларни), а при локализиран медуларен тумор – и на вътрешни мамарни лимфни възли.	I	Загължителен	70%	85%
ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ И КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ				
<i>Избягване на свръхлечение</i>				
11а. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином и клинично негативна аксила, на които е направена само биопсия на сентинелни лимфни възли (с изкл. на пациентите с първоначално системно лечение)	I	Загължителен	90%	95%
11б. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином с направена биопсия на сентинелни лимфни възли и не повече от 5 отстранени лимфни възли	I	Препоръчителен	90%	95%
11с. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином (с изкл. на тези с BRCA1- и BRCA2-мутации), не по-голям от 3 cm (общ размер, вкл. <i>in situ</i> компонента), на които е направена органосъхраняваща операция като първоначално лечение	I	Загължителен	70%	85%

ИНДИКАТОРИ ЗА ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВО НА МЕДИЦИНСКОТО ОБСЛУЖДАВАНЕ...

11d. Относителен дял на пациенти с неинвазивен карцином, не по-голям от 2 cm, на които е направена органосъхраняваща операция	II	Задължителен	80%	90%
11e. Относителен дял на пациенти само с дуктален карцином <i>in situ</i> , на които не е направена аксиларна дисекция	II	Задължителен	97%	99%
СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ				
<i>Подходяща ендокринна терапия</i>				
12. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином, чувствителен към ендокринна терапия, които са провели такава терапия	I	Задължителен	85%	90%
<i>Подходяща химиотерапия и таргетна HER2-терапия</i>				
13a. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином, който е ER-негативен (T > 1 cm или със засегнати регионални лимфни възли), провели адювантна химиотерапия	I	Задължителен	85%	95%
13b. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином, който е HER2-позитивен (IHC 3+ или <i>in situ</i> хибридизация оложителен, FISH-положителен) с T > 1 cm или със засегнати регионални лимфни възли, които са провели химиотерапия и адювантно лечение с <i>Trastuzumab</i>	I	Задължителен	85%	95%
13c. Относителен дял на пациенти с инвазивен карцином, който е HER2-позитивен, провели неоадювантна химиотерапия и неоадювантно лечение с <i>trastuzumab</i>	I	Задължителен	90%	95%
13d. Относителен дял на пациенти с инфламаторен карцином или локално авансирал неректабилен ER-негативен карцином, провели неоадювантна химиотерапия	II	Задължителен	90%	> 95%
СТАДИРАНЕ, КОНСУЛТИРАНЕ, ПРОСЛЕДЯВАНЕ И РЕХАБИЛИРАЦИЯ				
<i>Подходящи стадирани процедури</i>				
14a. Относителен дял на жени с КГ в стадий I или първично операбилен стадий II, на които не са направени основни стадирани изследвания (напр. ехография на черен дроб, рентген на гръден кош и образно изследване на кости)	III	Препоръчителен	95%	99%

14b. Относителен дял на жени с КГ в стадий III, на които са направени основни стадиращи изследвания (напр. ехография на черен дроб, рентген на гръден кош и образно изследване на кости)	III	Препоръчителен	95%	99%
<i>Подходящо проследяване</i>				
15a. Относителен дял на асимптомни пациенти, които са провели рутинен ежегоден мамографски скрининг или клиничен преглед през 6 – 12 месеца през първите 5 години след първото хирургично лечение	I	Загължителен	95%	99%
15b. Относителен дял на лекувани пациенти, за които специализираното лечебно заведение за КГ събира данни за витален статус и честота на рецидиви (за поне 5 години)	III	Препоръчителен	80%	90%
<i>Достъп до медицинска сестра за консултации</i>				
16a. Относителен дял на пациенти, насочени за консултация с медицинска сестра преди започване на първото лечение	IV	Препоръчителен	85%	95%
16b. Относителен дял на жени, диагностицирани с КГ, които имат директен достъп до специализирана медицинска сестра за информация и подкрепа относно странични ефекти по време на лечение, проследяване и рехабилитация след първоначалното лечение	IV	Препоръчителен	95%	99%
<i>Наличие на data manager</i>				
17. Специализирано лечебно заведение за КГ трябва да разполага с администратор на данни (<i>data manager</i>), отговорен за събиране и обработка на данни	IV	Загължителен	-	-

В края на 2017 г. работна група на EUSOMA публикува тенденциите (2006 – 2015) на индикаторите за качество в сертифицираните от EUSOMA центрове за лечение на пациенти с КГ. Включени са всички случаи (дуктален карцином *in situ*, DCIS), микроинвазивни и инвазивни КГ), диагностицирани в периода 2006 – 2015 г. В сертифицирани от EUSOMA центрове с придобит сертификат до 2012 г. Анализирани са общо 46 122 пациенти от 22 центъра от Германия, Италия, как-

то и от Австрия, Белгия и Швейцария. Резултатите показват, че повечето показатели на EUSOMA се подобряват през посочения период. Трябва обаче индикаторите за качество да бъдат оценявани и при необходимост – адаптирани редовно към новостите в клиничната практика. Предвижда се да бъдат включени и нови индикатори за мониторинг като: използване на таргетни терапии, качество на живот, време за връщане на работа на пациентите, разходи за лечението и резултати

от молекулярни тестове (например *BRCA*-мутационен анализ, *HER2*-амплификация), като основен елемент в качеството на контрола е създаването и поддържането на точна база данни във всички центрове.^{13, 16, 17}

Важно е да се отбележи, че при пациенти в напреднала възраст и при такива с метастатичен/авансирал КГ процесът на лечение е по-сложен, което налага гъвкавост и прецизност при спазване на съответните индикатори. При тези пациенти от изключителна важност е оценката на съотношение полза – вреда. Поради тази причина *EUSOMA* ще изготви доклад за приложимите индикатори при грижата за тази популация пациенти.^{18, 19}

Заклучение

Придържането към ръководствата, основани на доказателства, и към стандартите за лечение е важно за осигуряване на качествено медицинско обслужване на пациентите с КГ. Във връзка с това съществува необходимост от изработване на критерии за контрол на спазване на тези стандарти, което ще доведе до подобряване на качеството на лечението в ежедневната клинична практика. Днес този контрол се извършва чрез системата от индикатори за оценка на медицинското обслужване в специализирани центрове по КГ, като най-разпространена и пълна е системата от индикатори на Европейското дружество на специалистите по карцином на гърда (*EUSOMA*).

Анализът на тенденциите в стойностите на индикаторите в сертифицираните по *EUSOMA* центрове показва, че придържането към препоръчаните стандарти и ръководства се подобрява след процеса на сертифициране. Ето защо центрoвете, които лекуват пациенти с КГ в България, трябва да се насърчават да преминат процес за доброволно сертифициране по индикаторите, валидирани от *EUSOMA*.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisi S, Baili P, Pierannunzio D, et al., The EUROCORE-5 Working Group Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5: a population based study. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 23e34
2. Allemani C. et al. Variation in “standard care” for breast cancer across Europe: A EUROCORE-3 high resolution study. *EJC* 2010; 46: 1528-1536
3. Barni S, Venturini M, Molino A, Donadio M, Rizzoli S, Maiello E, Gori S. Importance of adherence to guidelines in breast cancer clinical practice. The Italian experience (AIOM). *Tumori*. 2011 Sep-Oct; 97(5): 559-63
4. Asch SM, Kerr EA, Keeseey J, Adams JL, Setodji CM, Malik S, et al. Who is at greatest risk for receiving poor-quality health care. *N Engl J Med* 2006; 354: 1147e56
5. Malin JL, Schneider EC, Epstein AM, Adams J, Emmanuel EJ, Kahn KL. Results of the National Initiative for Cancer Care Quality: how can we improve the quality of cancer care in the United States. *J Clin Oncol* 2006; 24: 626-34
6. Gray JE, Laronga C, Siegel EM, Lee JH, Fulp WJ, Fletcher M, et al. Degree of variability in performance on breast cancer quality indicators: findings from the Florida Initiative for Quality Cancer Care. *J Oncol Pract* 2011; 7: 247e51
7. Sacerdote C, Bordon R, Pitarella S, Mano MP, Baldi I, Casella D, et al. Compliance of clinical practice guidelines for breast cancer treatment: a population based study of quality indicators in Italy. *BMC Health Serv Res* 2013; 25(13): 28
8. P.A. van Dam, L. Verkinderen, J. Hauspy, P. Vermeulen, L. Dirix, M. Huizing, S. Altintas, K. Papadimitriou, M. Peeters, and W. Tjalma. Benchmarking and audit of breast units improves quality of care *Facts Views Vis Obygn.* 2013; 5(1): 26-32
9. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition – summary document. *Ann Oncol.* 2008; 19: 614-622. [PubMed]
10. Greco M, Marotti L *EUSOMA* Executive Committee. Background to *Eusoma* guidelines and statement. *Eur J Cancer.* 2006; 42: 2200-2204. [PubMed]

11. Del Turco RM, Ponti A, Biganzoli L, et al. Quality Indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 2344-2356. [PubMed]
12. P.A. van Dam, M. Tomatis, L. Marotti, J. Heil, R.E. Mansel, M. Rosselli et al. Time trends (2006-2015) of quality indicators in EUSOMA-certified breast centres, *European Journal of Cancer* 85 (2017); 15-22
13. Winchester DP. The National Accreditation Program for Breast Centers: quality improvement through standard setting. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011; 20: 581-586. [PubMed]
14. Verbeek L, van der Geest L, Wouters M, et al. Enhancing the quality of care for patients with breast cancer: seven years of experience with a Dutch auditing system. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37: 714-718
15. Laura Biganzoli, Lorenza Marotti, Christopher D. Hart, Luigi Cataliotti, Bruno Cutuli, Thorsten Kuhhn, Robert E. Mansel, Antonio Ponti et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group, *European Journal of Cancer* 86 (2017); 59-81
16. Caldarella A, Amunni G, Angiolini C, Crocetti E, Costanzo F, Di Leo A, et al. Feasibility of evaluating quality cancer care using registry data and electronic health records; a population-based study. *Int J Qual Health Care* 2012; 24: 411-8
17. Malin JL, Kahn KL, Adams J, Kwan L, Laouri M, Ganz PA. Validity of cancer registry data for measuring the quality of breast cancer care. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 83-55
18. Ong WL, Schouwenburg MG, van Bommel ACM, Stowell C, Allison KH, Benn KE, et al. A standard set of value-based patient-centered outcomes for breast cancer: the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Initiative. *JAMA Oncol* 2017 May 1; 3(5): 677-85
19. Cardoso F, Cataliotti L, Costa A, Knox S, Marotti L, Rutgers E, et al. European breast cancer conference manifesto on breast centres/units. *Eur J Cancer* 2017; 72: 244e50

НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

НАСТОЯЩИ ПАТОМОТФОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ, КЛАСИФИКАЦИЯ И СТАДИРАНЕ НА ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАСНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ НЕОПЛАЗМИ

КАКВО ТРЯБВА ДА ДОБАВИМ КЪМ ДИАГНОСТИКАТА СЛЕД *МОРЕ 2012*

//

проф. д-р Светлана Христова, дмн

Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ *Александровска* – София

ОБЗОР

Хистологичното изследване върху тъканни биопсии е основен метод за диагностика на невроендокринните неоплазми. Конвенционалният морфологичен анализ трябва да бъде допълнен с имунохистохимична верификация и доказване на невроендокринен фенотип със задължително изследване за експресия на хромогранин А и синаптофизин. След дългогодишни мултицентрични сравнителни клинично-морфологични проучвания и многократни промени на стандартите за оценка, предлагани от експертни групи на WHO и ENETS, към 2018 г. класификацията на невроендокринните неоплазми включва: добре диференцирани невроендокринни тумори G1-2-3 с гастроентеропанкреасна локализация, типичен/атипичен карциноид (само при локализация в бял дроб) и нискодиференцирани неоплазми – невроендокринен карцином G3 от гръбноклетъчен и едроклетъчен субтип. В сравнение с предходната WHO – IARC класификация от 2010 г. категорията *смесен адено-нечроендокринен карцином* се заменя със *смесена невроендокринна – нечроендокринна неоплазма*. Степента на диференциация (G) и класифициране на невроендокринните неоплазми се базира на микроскопската морфологична структурна туморна характеристика, представена от органиден или дифузен строеж, налични/липсващи некрози, оценка на туморната съдова мрежа/десмопластична строма и в съчетание с паралелна оценка на митотичен сбор и/или Ki-67-индекс. Имунохистохимично определяне на Ki-67-индекс чрез антитяло MIB1 е препоръчителен метод за хистологично степенуване и диференциална диагноза между вискодиференцирани невроендокринни тумори (G1-2-3), типичен/атипичен карциноид и невроендокринен карцином (G3).

Увод

Невроендокринните тумори (НЕТ-и) за първи път са описани и именувани карциноидни (карциномоподобни) от *Siegfried Oberndorfer* в 1907 г.¹ Най-често са локализиранни в гастроентеропанкреасната система (57%) и белия гроб (27%). Около 50% от пациентите се представят с метастатична болест.² Провеждане на системни клиничко-морфологични мулцентрични проучвания на невроендокринните неоплазми (НЕНи) с различна органна локализация датират едва от началото на XXI век с учредяване на Европейска асоциация по невроендокринни тумори (ENETS) в 2004 г. През 2009 г. експертна група на ENETS предлага указания и препоръки за патологична оценка, диагностика и класификация на НЕНи.^{2,3} За първи път НЕНи са включени в TNM-стадиране на AJCC/UICC през 2009 г.⁴ Създава се международен регистър на НЕТ-и. В последващите години във връзка с натрупана информация и познания за тяхната биология са извършвани множество диагностични и класифика-

ционни промени, отразени в WHO класификациите от 2010, 2015 и 2017 г.⁵

Стандарт и изисквания за патоморфологична диагностика и имунохистохимична оценка при НЕТ-и към 2018 г.

При първични или метастатични тумори хистопатологичното изследване на ендоскопски биопсии или хирургични материали е водещ метод за разпознаване на НЕТ-и.⁶ Върху резекционни материали патоморфологичната оценка е от основно значение за рТрN-стадиране (AJCC/UICC 2017) и изисква макро/микроскопско описание на основния тумор и статуса на регионални лимфни възли. Прогностично значение имат размер на туморната формация, нива на инфилтрация на органа и околни структури, регионални и далечни метастази, хистологична степен на диференциация (Табл. 1).^{5,7-9}

Таблица 1. Прогностични патоморфологични характеристики при гастроентеропанкреасни невроендокринни неоплазми

Хистологични критерии	Преживяемост над 5 години (%)	Преживяемост до 5 години (%)
Инфилтрация в на стената на орган	минимална	изразена
Граничен туморен размер 2 cm	≤ 2 cm (82%)	> 2 cm (39%)
Хистологична степен на диференциация	високодиференциран (G1/G2)	нискодиференциран (G3) = невроендокринен карцином
Митотичен сбор/ индекс	≤ 5 на 10 полета на микроскопско увеличение x 40	> 5 на 10 полета на микроскопско увеличение x 40
Регионални лимфни възли	без метастази (94%)	с метастази (43%)
Чернодробни метастази	липсват (88%)	налични (25%)

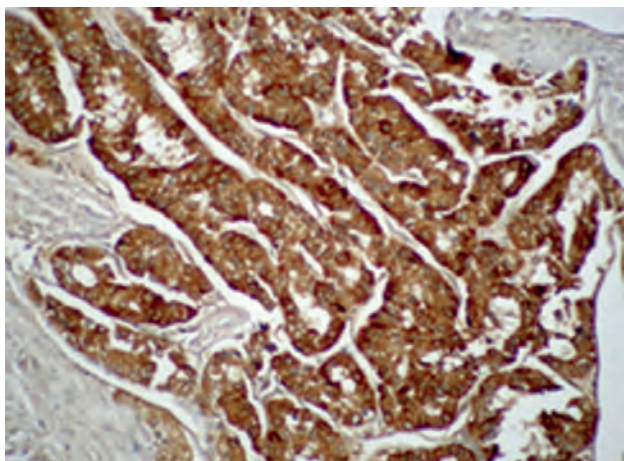
НАСТОЯЩИ ПАТОМОТФОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ...

Настоящите диагностични стандарти за разпознаване на НЕТ-и включват рутинно изследване върху хистологични препарати, оцветени по Н&Е със задължителна имунохистохимична (ИХХ) верификация за доказване на невроендокринна диференциация. Основни имунохистохимични биомаркери са хромогранин А (CgA) и синаптофизин (Sph). Като ориентируващ и относително специфичен маркер би могъл да се използва и CD56. При гастроентеро-

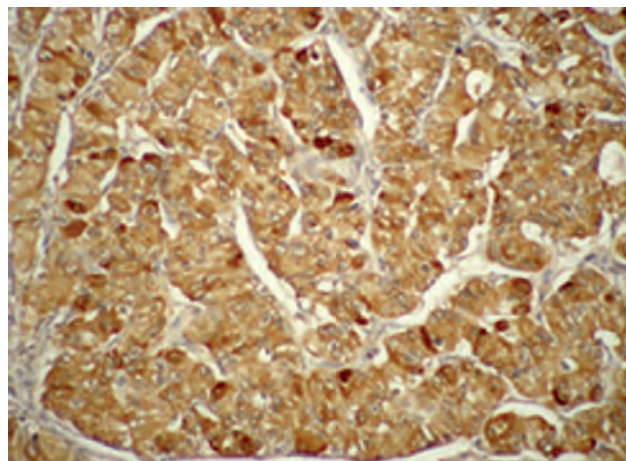
панкреасни НЕТ-и CD56 има по-ниска специфичност и сензитивност.^{3, 6, 7} Нивата на ИХХ-позитивност за Sph и CgA е вариабилна според анатомичната локализация и хистологичната степен на диференциация (Табл. 2). При високодиференцирани НЕТ-и се наблюдава изразена експресия на Sph (Фиг. 1), докато тази на CgA е хетерогенна и зависи от индивидуалното интрацитоплазмено количество на невросекреторни гранули (Фиг. 2).^{5-7, 11}

Таблица 2. Честота на имунохистохимичната експресия на основните биомаркери според анатомичната локализация

Анатомична локализация/ ИХХ биомаркери	Стомах, проксимален дуоденум	Йеюnum, илеум, апендикс, проксимален колон	Дистален колон/ ректум
Хромогранин А Синаптофизин	86% до 100%+ 50%+	82% до 92%+ 95% до 100%+	40% до 58%+ 94% до 100%+
<i>Допълнителни и препоръчителни само от ENETS 2017</i>	панкреасен полипептиден хистамин; гастрин, вазоактивен интестинален пептид (VIP); АСТН	простатна кисела фосфатаза 20-40%+	простатна кисела фосфатаза 20-82%+



Фигура 1. Позитивна имунохистохимична реакция за синаптофизин



Фигура 2. Хетерогенна по интензитет интрацитоплазмена грануларна експресия на хромогранин А

Хистологична класификация и диференциална диагноза. НЕТ-и представяват изключително хетерогенна група според своята биология, морфологична характеристика, клиничен ход и прогноза. В процес на интензивно проучване са различни туморни биомаркери – Ki-67, митотичен сбор, генетични/епигенетични нарушения и др. Понастоящем единствено ИХХ-определяне на митотичен сбор или Ki-67-индекс върху парафинови хистологични срезове са с доказано значение и намират приложение в рутинната патоморфологична диагностика при степенуване на диференциация (G) и класифициране на НЕТ-и. И двата метода са препоръчителни.¹³

Митотичен сбор. Калкулиран върху минимум 10 полета на високо микроскопско увеличение (x40), той се използва като туморен маркер от последното десетилетие на XX век и е с прогностично значение при НЕТ-и, локализирани в панкреас¹³⁻¹⁵, горен гастроинтестинален тракт¹⁵ и бронхиални невроендокринни тумори¹⁷⁻¹⁹. Митотичен сбор се определя като брой митози за 2 mm² или 10 mm² в полета с най-висока митотична активност според индивидуална схема. Оценяват се само сигурно идентифицирани митотични фигури, като се изключват ядра с хиперхромазия, кариорексис или апоптоза.^{5,15}

Ki-67-индекс. Определя се ИХХ чрез MIB1-антитяло и е допълнителен препоръчителен биомаркер за предвиждане на агресивен биологичен фенотип и диференциална диагноза между НЕТ-и и невроендокринен карцином (НЕК). Гастроентеропанкреасни НЕТ-и (ГЕПНЕТ-и) с Ki-67-индекс под 2-3% (G1) се характеризират с бавен клиничен прогрес и добър отговор при таргетно лечение със сомататиннови аналози – *octreotide*, *lanreotide* и пептид-рецепторна радиотерапия (PRRT),

сравнено с G3 НЕКи с висок индекс – над 70%.¹¹ Методите за ИХХ-отчитане на Ki-67-индекс все още не са с напълно установен стандарт. В практиката се използват разнообразни методи, вкл. софтуерни програми за автоматично сбиране, които обаче не са напълно унифицирани. Т.нар.ценка „на око“ може да се използва, но при тумори с граничен Ki-67-индекс тя би била неточна. Понастоящем се препоръчва ръчно преброяване чрез микроскопска мрежа.^{5, 7, 8}

Ki-67-индексът представлява оценка на процентно съотношение върху преброени 500 до 2000 позитивни/негативни туморни клетки при тумори, локализирани в гастроинтестиналния тракт и белия дроб (WHO 2010, 2015/AJCC 2017) и върху 500 клетки при панкреасни НЕТ-и (корекция по WHO 2017). Хистологичното степенуване и класификация на НЕТ-и, базирани на Ki-67-индекс и препоръчани от WHO през 2010 г., също претърпява корекция. Според настоящите изисквания за определяне на G1 НЕТ се приема Ki-67-индекс под 3%, за G2 – между 3 и 20%. Към 2018 г. въз основа на предходни системни клиничко-морфологични проучвания, сравняващи индивидуалната туморна морфология, Ki-67-индекс над 20%, генетичен статус и отговор към химиотерапия, категорията G3 се субкласифицира във високодиференциран НЕТ G3 (индекс > 20% до 40-55%) и НЕК G3 (индекс > 20% или > 55%) (Табл. 3; Фиг. 3-4).^{5, 7, 9, 15, 20, 21}

Заклучение

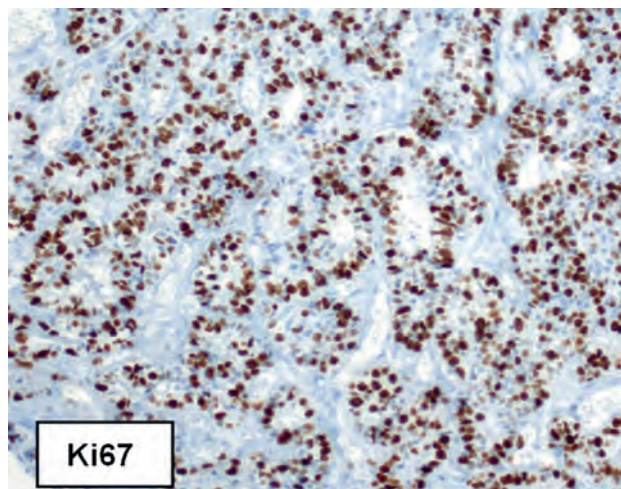
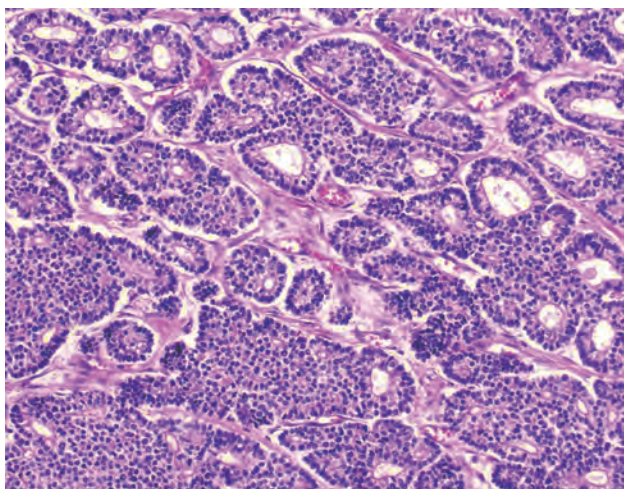
Към началото на 2018 г. новите изисквания и препоръки за патоморфологична диагностика, хистологично степенуване и стадиране на НЕТ-и включват промяна в критериите за ИХХ-оценка на Ki-67-индекс при НЕТ G1-G2 (съответно < 3% и ≥ 3-20%), въвеждане на нова класификационна

НАСТОЯЩИ ПАТОМОТФОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ...

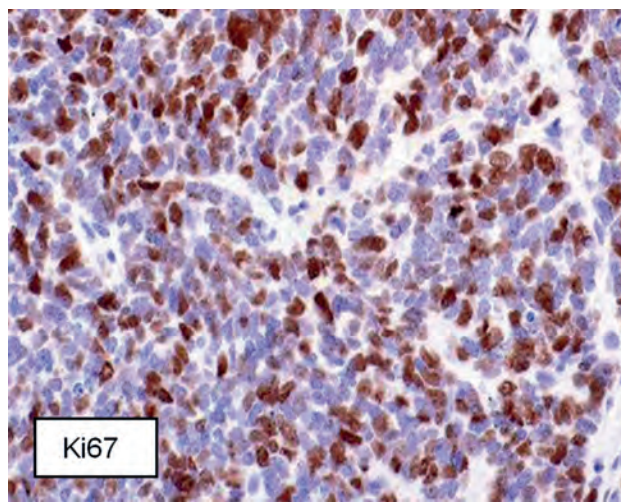
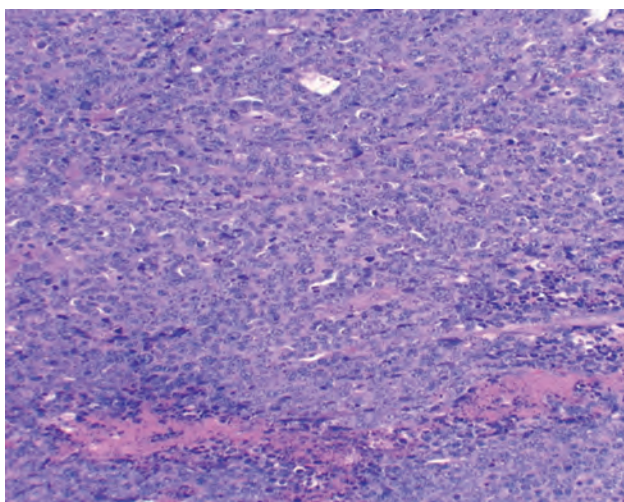
Таблица 3. Хистологично класифициране и определяне на степен на диференциация чрез митотичен сбор и/или Ki-67-индекс при гастроентеропанкреасни невроендокринни неоплазми – AJCC 2017, ENETS 2017, WHO 2017

Хистологична степен на диференциация и класификация	Митотичен сбор*	Ki-67-индекс (в %)**
Високодиференциран НЕТ G1	< 2	< 3
Високодиференциран НЕТ G2	2-20	3-20
Високодиференциран НЕТ G3	> 20	> 20
Невроендокринен карцином G3	> 20	> 20

*Общ брой митози, преброени минимум на 10 полета на микроскопско увеличение $\times 40$ ($= 2 \text{ mm}^2$) **% от 500/2000 позитивни/негативни туморни клетки, преброени в полета с преобладаващо количество оцветени ядра (т.нар. „горещи точки“)



Фигура 3. Високодиференциран невроендокринен тумор G3 с Ki-67-индекс над 20% (45%), но хистологично представен с органоидна структура и тубуларен строеж



Фигура 4. Невроендокринен карцином G3 с Ki-67-индекс над 20% (35%), но с морфологична характеристика на гребнокаетъчен карцином

категория – високодиференциран НЕТ G3. За първи път в TNM8 е обособена самостоятелна глава за индивидуално стадиране на ГЕПНЕТ-и според органна локализация. За първи път се въвежда стандарт за оценка на НЕТ-и, локализирани в апендикса (Табл. 4).

Таблица 4. Изисквания за патоморфологична оценка на невроендокринните неоплазми – обобщени минимални параметри според препоръките на AJCC 20179, ENETS 20177, WHO 2017¹⁵

Вид на материала	трупът биопсия, хирургична биопсия, хирургична резекция, метастаза и др.
Туморен размер	в см, измерен в три посоки
Анатомична локализация/ брой туморни формации	единичен тумор; мултифокалност
Хистологична степен на диференциация	високодиференциран НЕТ (G1/G2/G3) нискодиференциран = НЕК (G3)
Пролиферативна активност	Ki-67-индекс/митотичен сбор
Туморни некрози	налични/липсват
Макро/микроскопска туморна инвазия	вътреорганна; в околни тъкани, структури или органи
Оценка на хирургични граници	определяне на R0/R1/R2 резекция и отстояние на тумора от най-близката резекционна линия определено в см/mm
Лимфобаскуларна инвазия	да/не
Перинебрална инвазия	да/не
Регионални лимфни възли	брой изследвани/брой с метастази
Стадиране по рTNM-8	индивидуално стадиране на НЕТ според анатомичната локализация и НЕК по схема за карцином

ЛИТЕРАТУРА

1. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907; 1: 426-429
2. Yao, J.C, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072
3. Klöppel G, Couvelard A, Perren A et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrinetumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 162-166
4. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS: The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010; 456: 595-597
5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban R, Theise ND (eds): WHO classification of tumors of the digestive system, 4 ed., IARC Press, Lyon, 2010
6. O'Toole D, Kianmanesh R, Caplin M: ENETS 2016 consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: an update. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 117-118
7. Perren A, Couvelard A, Scoazec J-Y et al. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in

НАСТОЯЩИ ПАТОМОТФОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ...

- neuroendocrine tumors: pathology - diagnosis and prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2017; 105:196-200
8. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, Modlin I, Klimstra DS. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol* 2012;36(12):1761-1770
 9. AJCC cancer staging manual, 8th ed., 2017: 351-419
 10. TNM classification of malignant tumours. UICC, 8th ed. 2017
 11. Modlin IM et al. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 2427-2443
 12. Chan DL, Clarke SJ, Diakosa CI et al. Prognostic and predictive biomarkers in neuroendocrine tumours. *Critical Reviews Oncology/Hematology* 2017; 113: 268-282
 13. Pelosi G, Bresaola E, Boqina G. et al. Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables. *Hum Pathol* 1996; 27: 1124-1134
 14. Hochwald S.N, Zee S, Conlon KC et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms:an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2633-2642
 15. Klöppel G, Couvelard A, Hurban RH et al. Neoplasms of the neuroendocrinae pancreas in WHO classification of tumors of endocrine organs, 4th ed., IARC, 2017; 211-214
 16. Pape U.F, Jann H, Müller-Nordhorn J et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; (113): 256-265
 17. Travis W.D. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 934-944
 18. Joseph M.G, Shibani A, Panjwani N et al. Usefulness of Ki-67, mitoses, and tumor size for predicting metastasis in carcinoid tumors of the lung: a study of 48 cases at a tertiary care centre in Canada. *Lung Cancer Int.* 2015; 545-601
 19. Brambila E, Beasley MB, Austin JHM et al. Neuroendocrine tumors in WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press, 2015; 63-78
 20. Coriat R, Ter Th, Terris B et al. Gastroenteropancreatic well-differentiated Grade 3 neuroendocrine tumors: Review and position statement. *The Oncologist* 2016; (21):1191-1199
 21. Kruljac I, Pape UF. The classification of neuroendocrine neoplasms: „Neuroendocrine carcinomas“ revisited – a 2017 update and future perspectives. *Endocr Oncol Metab* 2017; 37-42

////////////////////////////////////

**НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ –
ОТВЪД КОНВЕНЦИОНАЛНИТЕ ГЕНЕТИЧНИ
МАРКЕРИ**

////////////////////////////////////

чл. кор. проф. д-р Драга Тончева, дм

Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София

НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ – ОТВЪД КОНВЕНЦИОНАЛНИТЕ ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ

ил. кор. проф. д-р Драга Тончева, дм

Категора по медицинска генетика, Медицински университет – София

ОБЗОР

Невроендокринните тумори (NETи) засягат различни тъкани и са клинично и генетично хетерогенни. Този обзор прави преглед на резултатите извън известните герминативни мутации при наследствените форми на NET-и, които са постигнати със секвениране от нова генерация (NGS). В ерата на геномната медицина много бързо се развиват познанията за дефекти в гени, регулиращи клетъчния цикъл, реорганизацията на хроматина, апоптозата, сигналните пътища и междуклетъчните взаимодействия при NET-и. Тези новости разкриват сигнификантни молекулни патогенетични механизми, нарушения в сигнални пътища, специфични молекулни сигнатури и потенциални мишени за персонализирано лечение.

Увод

Невроендокринните тумори (NET-и) са редки неоплазми, произлизащи от ендокринни и нервни клетки, продуциращи хормони. Тяхната честота в Европа е 3 – 5 болни на 100000 индивиди годишно. NET са локализиранни в различни места на човешкото тяло и представляват клинично и генетично хетерогенна група болести. Диагнозата при повечето пациенти се поставя в авансирал, метастатичен стадий на болестта и смъртността е 50%. Генното профилиране на туморите е много важно за тяхната молекулна класификация, за определяне на прогноза и терапевтично поведение. Цялостните геномни, транскриптомни, епигеномни и микробиомни анализи имат голям потенциал за разкриване на основни нарушения в сигнални пътища и нови молекулни мишени за

развитие на нови таргетни терапии. Около 10% от NET-и имат фамилен характер и са свързани с наследяване на герминативни мутации в единични гени, определящи развитие на наследствени NET-и. Тяхната диагноза се поставя с конвенционални генетични изследвания на моногенни дефекти.

Конвенционални генетични маркери

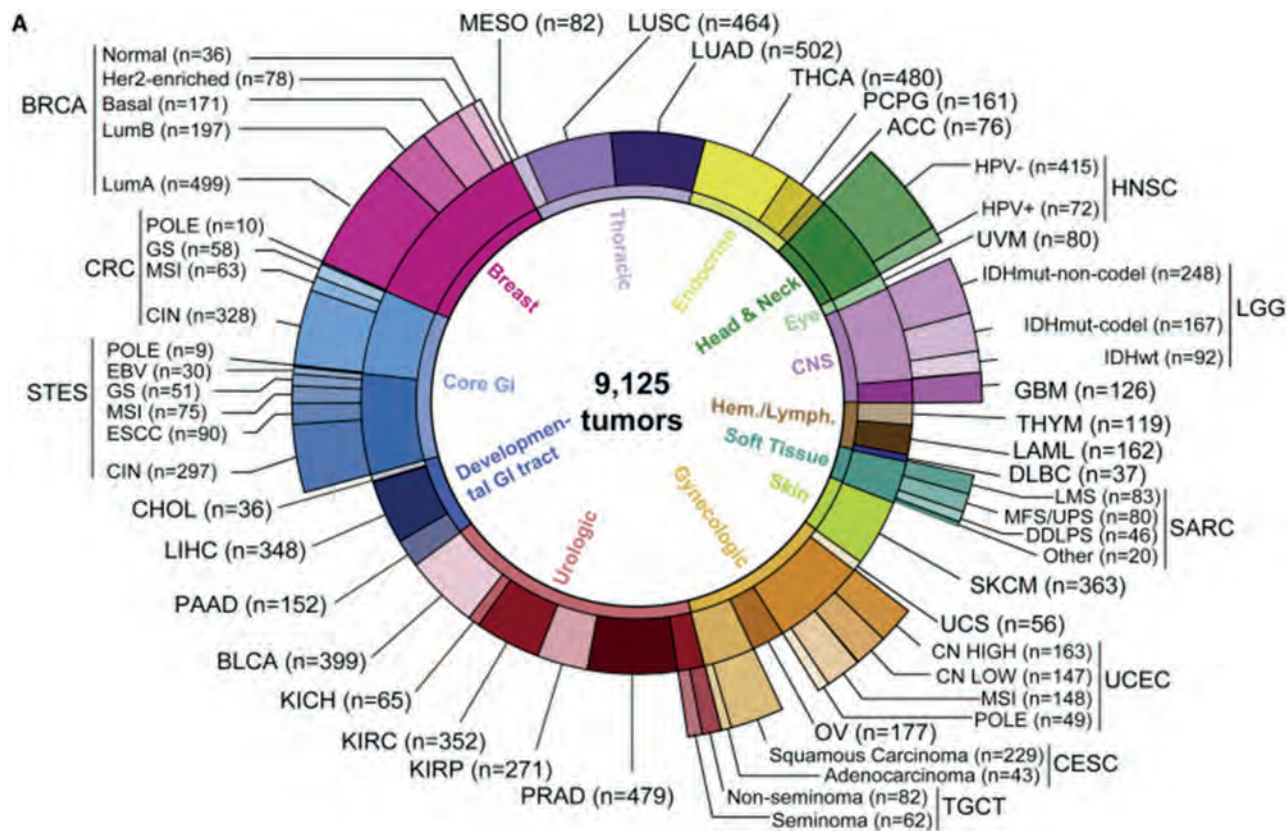
Наследствени невроендокринни тумори – моногенни дефекти. Наследствените NET-и се определят от известни моногенни нарушения в тумор-супресорни гени/онкогени и могат да бъдат диагностицирани с конвенционални генетични анализи. Множествената ендокринна неоплазия тип 1 се характеризира с мутации в гена *MEN1*, неврофиброматозата тип 1 – в гена *NF1*, бо-

лестта на *von Hippel-Lindau* – в гена *VHL*, и туберозна склероза – в гените *TSC1* и *VH2*. Функционалните панкреатични тумори се дължат на патогенни мутации в един от гените *MEN1*, *VHL*, *NF1* или *TS*. Около 25% от случаите с бронхиални/тимусниНЕТ-и асоцират с мутации в *MEN1*. Приблизително 40% от феохромоцитомите/параганглиомите имат генетична причина, свързана с мутации в гените *VHL*, *RET*, *MEN2*, *NF1*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*. Медуларните тироидни карциноми са свързани с *RET*-онкогена.

Геномна характеристика на невроендокринните тумори. С развитието на новите геномни технологии и въвеждането на нови генерации секвенатори (NGS) се откриха големи възможности за разширяване и задълбочаване на познанията за молекулярните процеси и сигнални пътища, които определят развитието и прогресията на туморите. Ре-

зултатите от TCGA геномни изследвания (The Cancer Genome Atlas) на повече от 10000 туморни проби определяха общи дефекти в *RTK-RAS*-пътя или клетъчния цикъл при различни тумори, докато други пътища са ангажирани в патогенезата на специфични тумори.¹ Тези изследвания са доразвити от TCGA PanCancer Atlas initiative (Cancer Genome Atlas Research Network, 2013)². Характеризирани са 10 основни сигнални пътища с чести генетични дефекти при 33 различни типа карциноми: (1) клетъчен цикъл; (2) *Hippo*-сигнален път; (3) *Mus*-сигнален път; (4) *Notch*-сигнален път; (5) отговор на оксидативен стрес/Nrf2; (6) *PI-3-K*-сигнален път; (7) *RTK/RAS/MAP-K*-сигнален път; (8) *TGFβ*-сигнален път; (9) p53; (10) *β-catenin/Wnt*-сигнален път.

Туморите са стратифицирани въз основа на геномни различия в 64 туморни подтипове (Фиг. 1).

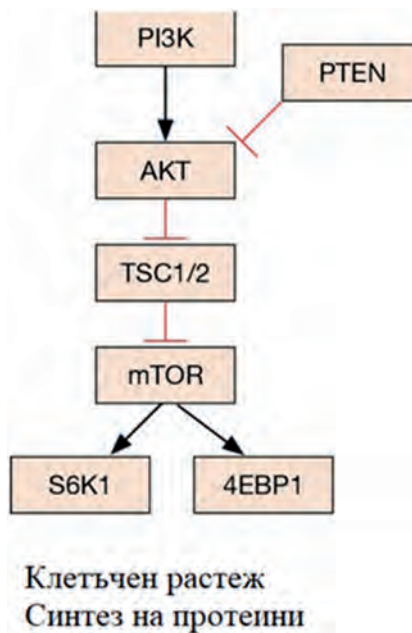


Фигура 1. Данни от типизирането на генетични дефекти в тумори - TCGA PanCancer Atlas Pathways Dataset and Workflow²

Белодробни невроендокринни тумори – геномни сигнатури

Белодробните невроендокринни тумори са високохетерогенни по клинична симптоматика, хистологична характеристика и генетична сигнатура.³ Хистологичните варианти на белодробните НЕТ-и са типични и атипични карциноиди, голям клетъчен невроендокринни карциноми (LCNEC) и гребноклетъчни белодробни карциноми (SCLC) и екстрапулмонални гребноклетъчни карциноми (SCCs). По правило SCLC и SCCs са много агресивни тумори, които възникват *de novo*. При белодробни НЕТ-и няма общоприети биомаркери за молекулярна класификация, прогноза и таргетна терапия. Развитието на нови високи технологии за геномно секвениране допринесе за разкриване на сигнификантни молекулярни патогенетични механизми, нарушения в сигнални пътища, специфични молекулярни сигнатури и потенциални мишени за персонализирано лечение.

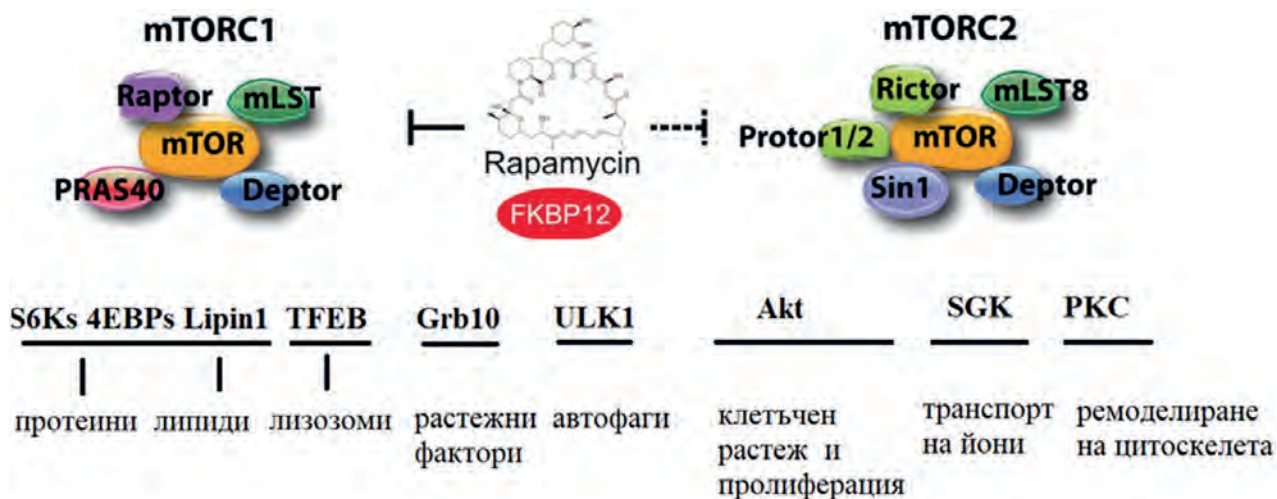
mTOR-сигнален път. Таргетиран от рапамицин при бозайници, той играе ключова роля в клетките, като регулира синтеза на протеини, клетъчен растеж и пролиферация (Фиг. 2). Активирането на клетъчни рецеп-



Фигура 2. mTOR-сигнален път

тори води до стимулиране на PI3K, следвано от фосфорилиране и активиране на AKT и супресия на туберозния склерозен комплекс TSC1/2 и mTOR.

Биохимичните и генетичните анализи демонстрират два функционални комплекса на mTOR – mTORC1 и mTORC2 (Фиг. 3). От една страна, mTORC1 се състои от mTOR и компонентите *prasa40*, протеин регулатор на TOR (*raptor*), протеин, свър-



Фигура 3. mTOR-комплекси (модификация по Limon J., et al. 2012; Meng D., et al., 2018)^{4,5}

зан с *mTOR*, съдържащ *DEP*-домен (*depror*), *mLST*. Комплексът действа като превключвател между катаболизъм и анаболизъм. Той се активира от растежни фактори, хранителни вещества, кислород и енергийни източници, което води до клетъчен растеж и пролиферация. Рапамицинът взаимодейства с протеина *FKBP12* и инхибира *mTORC1*. От друга страна, *mTORC2*-комплекс се състои от *mTOR*, компонент, нечувствителен на рапамицин (*riCTOR*), протеин с риктор 1/2 (*protor1/2*), *mSin1*, дентор, *mLST8*. Комплексът се активира от растежни фактори. В активно състояние той подтиска апоптозата и допринася за клетъчната преживяемост.

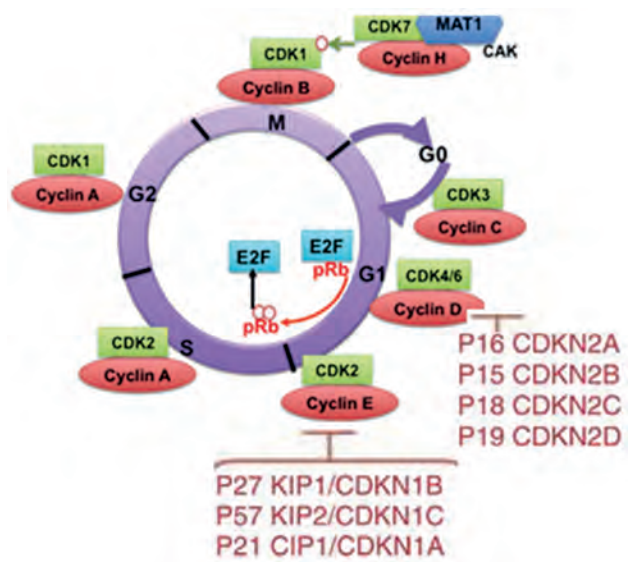
Нарушенията на *mTOR*-пътя участват в етиологията на голям брой заболявания като тумори, диабет, затлъстяване, неврологични и други генетични болести. При SCLC са диагностицирани различни копийни варианти, нарушаващи функционирането на *PI3K/AKT/mTOR*-пътя.⁶⁻⁸ Установена е по-висока експресия на *AKT* и *mTOR* при бронхопулмонални карциноиди в сравнение с LCNECs и SCLCs. При таргетно секвениране на 244 гени, асоциирани с карциногенеза, резултатите показват, че агресивните HET-и имат различна молекулна сигнатура от туморите с ниска и средна степен на развитие. При LCNEC и SCLC експресията на *mTOR* е по-ниска в тумори с по-висок туморен стадий.⁹ Преклинични изследвания показват, че инхибиторите на *mTOR* намаляват пролиферацията на карциноиди, клетъчната жизнестойност и секреция на VEGF.¹⁰ Данните от фаза III клинично проучване RADIANT-4 показват, че *everolimus* намалява с 52% риска от прогресия или смърт ($p < 0.00001$) при невроендокринни тумори на бял дроб или на гастроинтестиналния тракт.¹¹ Общите нива на *mTOR* и на протеините *AKT*, *p70S6K* (*RPS6KB2*) и *MAPK/ERK* корелират с чувствителност към *mTOR*-ин-

хибитори при белодробни карциноиди.¹² При SCLC високата експресия на *elF4E* асоциира с повишена резистентност към *everolimus*.¹³

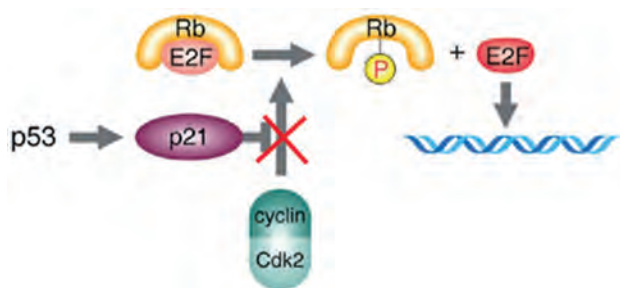
Гени, регулатори на клетъчния цикъл. Два основни класа молекули регулират клетъчния цикъл – циклини (регулаторни субединици) и циклинзависими кинази (каталитични субединици), които образуват активни хетеродимери (Фиг. 4). Циклин D се синтезира в клетките при сигнали от растежни фактори; той се свързва с *CDK4* и образува активен комплекс *cyclin D-CDK4*, който фосфорилира *Rb*-протеина. При хиперфосфорилиране на *Rb* комплексът *E2F/DPI/Rb* дисоциира и освобождава активен транскрипционен фактор *E2F*, който иницитира транскрипция на различни гени като циклин E, циклин A, ДНК-полимераза, тимидин-киназа и др. и задвижва клетъчния цикъл от *G1* към *S* фаза.

Тумор-супресорният ген *TP53* играе роля на сензор за генетични нарушения в клетките и при настъпили ДНК-дефекти спира клетъчния цикъл, за да осигури време за ремонт на нарушенията (Фиг. 5).

Гените *RB* и *TP53* съдържат значително по-висок процент на мутации при бело-



Фигура 4. Регулатори на клетъчния цикъл



Фигура 5. Активиране на p53 при ДНК-нарушение и спиране на клетъчния цикъл в G0-G1 фаза

дробните НЕТ-и в сравнение с карциноидите.¹⁴ При карциноиди е установена по-ниска експресия на гените *ASCL1*, *BCL2*, *CASP8*, *CCNE1*, *CDK1*, *CDK2*, *CDKN1A* и *CDKN2A* и по-висока експресия на *CCNE1* и *CDK6* в сравнение с карциноми. Гените *CDK2*, *CDKN1B*, *CDKN2A* и *PNN* имат по-висока експресия при SCLC, отколкото при LCNEC.¹⁵ При LCNEC гените с най-висока честота на мутации са: *P53* (78%), *RB1* (38%), *STK11* (33%), *KEAP1* (31%) и *KRAS* (22%). Анализът с секвениране от нова генерация (NGS) диференцира три подтипа според молекулните им особености – SCLC-подобен и NSCLC-подобен и карциноид-подобен.¹⁶ Генетичният образ на SCLC-подобния подтип се характеризира с комбинирани мутации в *TP53* + *RB1* и други изменения, характерни за SCLC, включително амплификация на *MYCL*; NSCLC-подобният подтип няма комбинирани дефекти на *TP53*+*RB1* и съдържа универсални изменения, характерни за NSCLC (*STK11*, *KRAS* и *KEAP1*); карциноид-подобният подтип се характеризира с мутации в *MEN1* и ниска мутационна честота.

Апоптоза. Програмираната клетъчна смърт се регулира от външни фактори, които индуцират каскада от каспази или от вътрешни механизми, активиращи *BCL2*-протеини в митохондриите. Високоекспресията на *BCL2* повишава значително риска от туморна прогресия и смърт.¹⁷ *BCL2*-протеинът е с най-високо съдържание при SCLC, следван от LCNEC, и има най-ниска концен-

трация при карциноиди. В човешки белодробни туморни клетки със свръхекспресия на *NOTCH1* генът *BCL2* е с ниска експресия, което води до силно намалена апоптоза. Този фенотип корелира с SCLC.¹⁸ От друга страна, *CD44* молекула иницира апоптозата. Изследванията показват, че при липса на *CD44*-експресия болните с белодробни карциноидни аденокарциноми имат значително по-ниска 20-годишна преживяемост.¹⁹ Загубата на експресия на *OTP* е самостоятелен неблагоприятен прогностичен фактор за преживяемост при белодробни карциноиди; обратно – високата експресия на *CD44*/*OTP* е свързана с по-добра преживяемост без рецидиви (ПБР), и по-добра обща преживяемост (ОП) на болни с белодробни карциноиди. Два гена са нови прогностични маркери за субкласификация на белодробни карциноиди.²⁰

NOTCH-фамия. *NOTCH*-сигналният път играе важна роля за невроендокринната клетъчна диференциация в респираторната и гастроинтестиналната системи, за комуникацията между клетките и за други важни молекулни процеси (Фиг. 6). Молекулният път, който води до вторично образуване на SCLC, стартира с инактивиране на *NOTCH1*, следвано от активиране на *ASCL1* и *Wnt* каскадата, която допълнително се ускорява от паралелни мутации в гените *RB1* и *TP53*. Активирането на *NOTCH1* сигналния път води до подтискане на клетъчния растеж и невроендокринната диференциация.

При НЕТ-и, включително SCLC, генът *ASCL1* е с висока експресия, а *NOTCH1* е ниско експресия.²¹ Молекулният механизъм, който води до вторично развитие на SCLC, стартира с инактивиране на *NOTCH* и следващо свръхактивиране на *ASCL1*, последвано от активиране на *Wnt*-каскадата и успоредно натрупване на мутации в *RB1* и *TP53*.²²

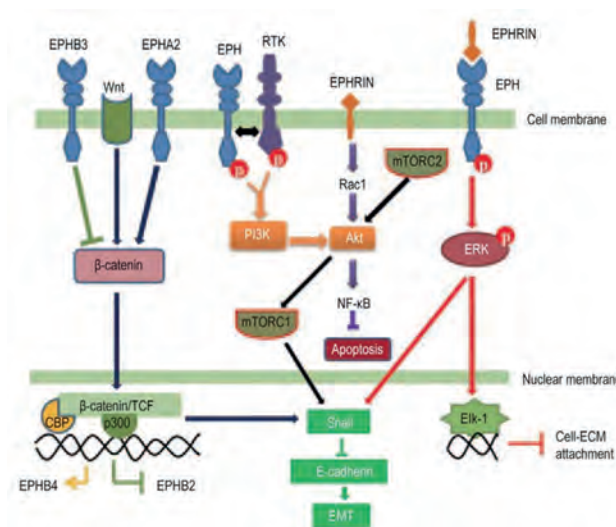
Транзиция „епител-мезенхим“ (EMT). Процесът, който води до промяна



Фигура 6. Физиологична роля на NOTCH и ASCL1

на клетъчния фенотип от епителен към мезенхимен, играе съществена роля за карциногенезата и метастазирането. Той възниква при загуба на контакти между клетките и се дължи на деградация на кадхерини. *Snail*-фамилията включва *Zinc finger*-протеини, които са транскрипционни фактори. Те играят роля за карциногенезата, като подтискат активността на адхезионната молекула Е-кадхерин. В последните няколко години *Snail* са гореща тема за медицината, тъй като са ключови регулатори на транзицията „епител – мезенхим“ (EMT), те играят важна роля за клетъчната преживяемост, имунитета и биологията на стволовите клетки (Фиг. 7).

SNAIL-протеините инхибират синтеза на Е-кадхерини. Е-кадхерин и β -катенин имат ниска експресия при малигнени тумори и асоциират с SCLC и LCNEC. Активираният *SNAIL* е независим предиктор за метастазиране в лимфните възли и за смъртност, свързана с болестта. *SNAIL2* може да бъде използвано за диференциране на SCLC от LCNEC.²⁴



Фигура 7. Молекулни механизми за EMT (no Li RX1, et al., 2014)²³

Хроматин-реорганизиращи гени. Реорганизацията на хроматина от кондензиран неактивен хетерохроматин в активен рехав еухроматин е важен динамичен процес, който осигурява достъп на транскрипционни протеини до ДНК-молекулата и контролира генната експресия (Фиг. 8). Генните продукти, които участват в декондензирането на хроматиновата структура, са спе-

НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ – ОТВЪД КОНВЕНЦИОНАЛНИТЕ МАРКЕРИ...



Фигура 8. Организация на хроматина (по Sha, K. and Boyer, L. A., 2009)²⁵

цифични ензими (хистон ацетил трансферази – *HATs*, деацетилази, метилтрансферази и кинази) и АТР-зависими хроматин-реорганизиращи комплекси. При онкологични и други заболявания тяхната функция е нарушена, затова те представляват важна мишена за таргетна терапия.

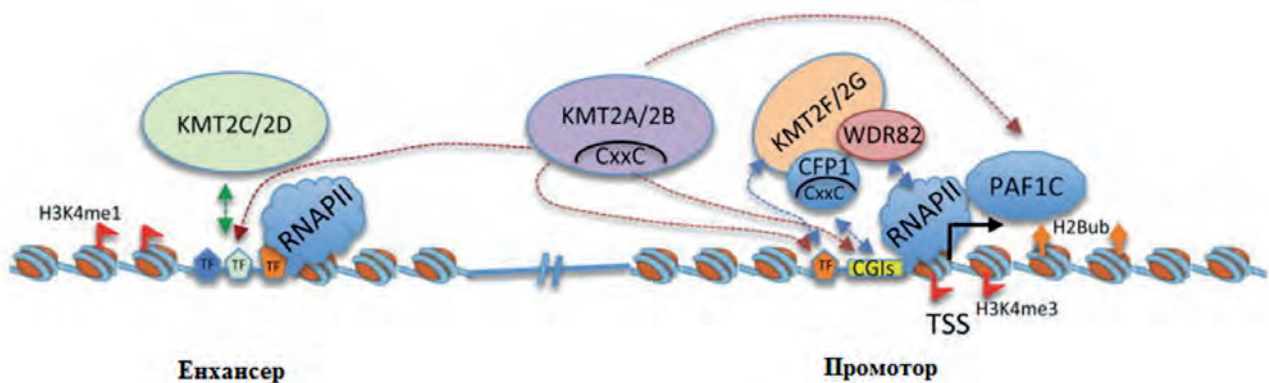
От хистоновите модификатори важна роля за белодробнитеНЕТ-и играят протеини от *KMT2*-фамилия – *Histone-lysine N-methyltransferase 2* (която съдържа мутации при 13.6% карциноиди и два пъти по-често – 26.7%, при карциноми) и *ARID*-фамилия (в която се откриват мутации при 9.0% карциноиди и 10.0% – карциноми).^{14, 26} Ензи-

мите от фамилията *KMT2* играят основна роля за реорганизацията на хроматиновата структура и осигуряване на достъп до важни транскрипционни регулаторни райони на генома (промотори и енхансери), като метилират лизин 4 в хистон *H3* (Фиг. 9).

Проучванията показват, че гените *KMT2* най-често съдържат мутации при различни тумори. Те са мишена за разработване на първата генерация инхибитори на *KMT2* като нова противотуморна терапия.

МикроРНК-и. Микро-РНК-и (miRNA) са малки (до 22 нуклеотиди) некодиращи РНК молекули, които функционират като заглушители на РНК и посттранскрипционни регулатори на генна експресия. Много miRNA асоциират с карциноми и са известни като *oncomirs*. При изследвания на белодробниНЕТ-и са установени определени асоциации²⁸: (1) негативна асоциация на *miR-22q*, *miR-29a*, *miR-29b*, *miR-29c*, *miR-367*, *miR-504*, *miR-513c*, *miR-1200* с туморния стадий; (2) позитивна асоциация на *miR-18a*, *miR-15b*, *miR-335*, *miR-1201* със степента на развитие на тумора; (3) значителна асоциация на *miR-19*, *miR576-5p*, *miR340*, *miR-1286* с общата преживяемост на пациентите.

Heat shock протеини. Синтезират се в клетките при стресови събития – температурни промени, светлина, тъканно ремоделиране и др. Чапероните са членове на тази група протеини; помагат за стабилизиране,



Фигура 9. Схема на места, в които *KMT2*-ензими метилират хроматина (Rao RC, Dou Y, 2015)²⁷

асамблиране на макромолекулни структури и за образуване на третична организация на протеини. При белогробниНЕТ-и е установена висока експресия на *HSP90-протеин*; изпълнява функция на чаперон, а също така стабилизира голям брой протеини, които участват в клетъчната пролиферация и туморен растеж. В *in vitro* условия малки молекули, инхибитори на *HSP90*, намаляват жизнестойността на *NCI-H727* човешка бронхопулмонална НЕТ-клетъчна линия. От друга страна, *HSP90* представлява важна мишена за разработване на противотуморни лекарства.²⁹

Невроендокринни тумори на панкреаса

Невроендокринните тумори на панкреаса (ПНЕТи) и гастроинтестиналният тракт (ГИНЕТи) имат различни молекулни сигнатури при изследване с екзомно, цялостно геномно и РНК секвениране. По правило ПНЕТ-и се характеризират с мутации в модификаторите на хроматина – *MEN1*, *DAXX* и *ATRX*.³⁰ Загубата на *DAXX* и *ATRX* асоциира

с атипично удължаване на теломерите, хромозомна нестабилност и агресивен туморен фенотип. Допуска се, че ПНЕТ-и се развиват и прогресират в резултат на хеплоинсуфициенция, получена в резултат на загуба на хетерозиготност (*LOH*). За разлика от други карциноми ПНЕТ-и се характеризират с много голям брой соматични мутации и загуби на неутрални копийни варианти (*CN-LOH*), пръснати в целия геном.³¹ Според авторите екстремната автозиготност вероятно се провокира от загуба на *DAXX/ATRX*, следвана от билелна загуба на *MEN1*. По-нови проучвания на метастазирани ПНЕТ-и с *div* тип *MEN1* и *DAXX* показват амплификация на *MYCN* заедно със загуба на *APC* и *TP53*. Данните потвърждават наличие на груп туморен фенотип с експресионна сигнатура на водещ активиращ *MYCN*-ген.³²

Геномни сигнатури. Гените, свързани с туморогенезата на ПНЕТи, определени преди мащабните проучвания на Международния карциномен геномен консорциум (ICGC-International Cancer Genome Consortium 2010), са обобщени в Табл. 1.³³

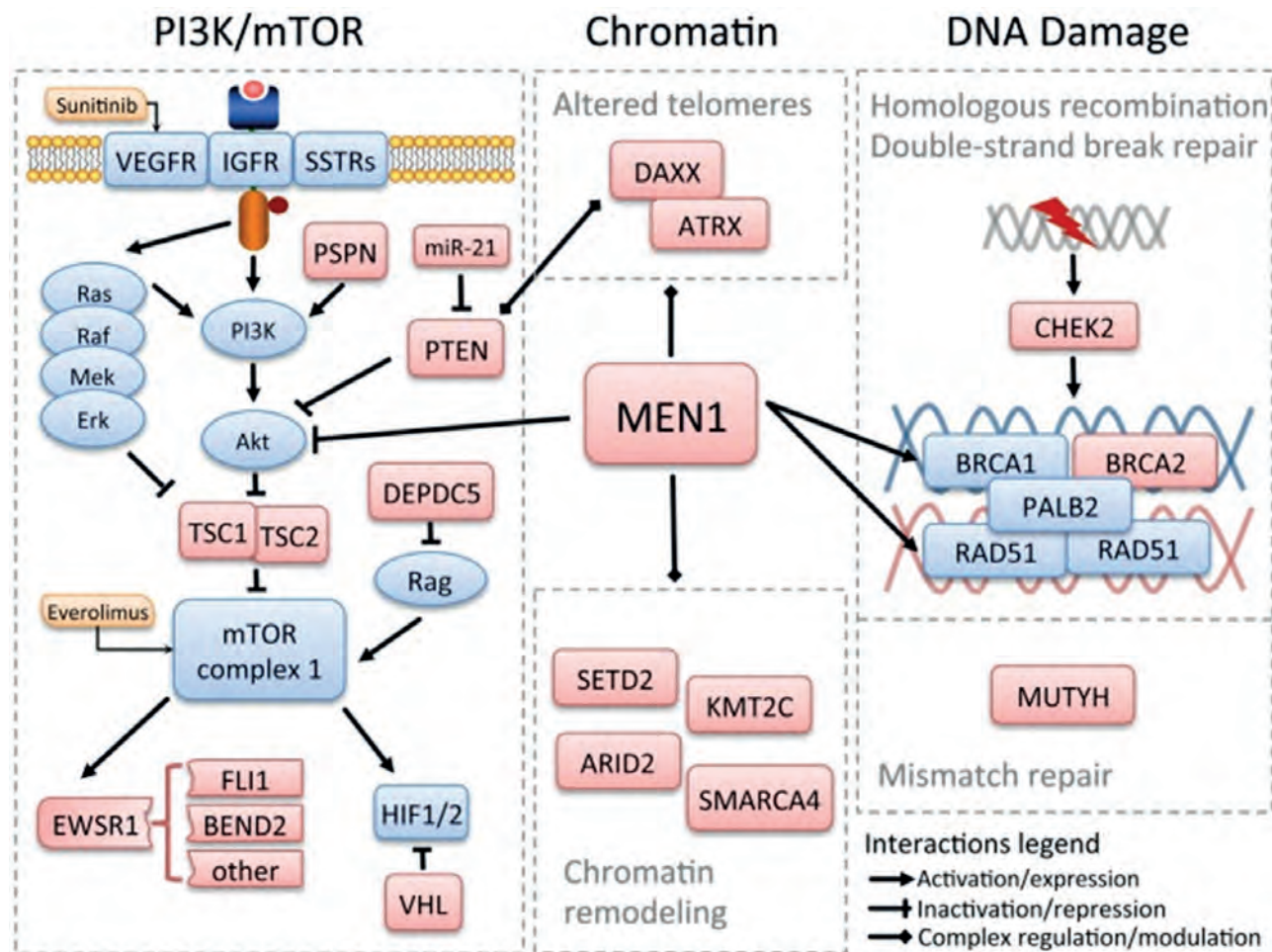
Таблица 1. Генетични маркери за ПНЕТи, определени преди ICGC

Гени/локус	Източник	Молекулен път
<i>MEN1</i>	Генетичен синдром (<i>multiple endocrine neoplasia type I</i>)	Реорганизиране на хроматина, променени теломери, <i>PI3K/mTOR</i> , поправка на двуверижни <i>DNA</i> нарушения
	Генетичен синдром (<i>Von-Hippel Lindau</i>)	<i>PI3K/mTOR</i>
<i>NF1</i>	Генетичен синдром (<i>neurofibromatosis type I</i>)	<i>PI3K/mTOR</i> , <i>Ras/MAPK</i>
<i>TSC1/TSC2</i>	Генетичен синдром (<i>tuberous sclerosis</i>)	<i>PI3K/mTOR</i>
<i>PTEN</i>	NGS на <i>PNETs</i>	<i>PI3K/mTOR</i>
<i>ATRX</i>	NGS на <i>PNETs</i>	Удължени теломери
<i>DAXX</i>	NGS на <i>PNETs</i>	Удължени теломери, <i>PI3K/mTOR</i>
1q, 3p, 6q, 10q, 11q	Хромозомни аберации на <i>PNETs</i> (<i>LOSS</i>)	–
7p, 9p, 17q, 20q	Хромозомни аберации на <i>PNETs</i> (<i>GAIN</i>)	–
<i>RASSF1A</i>	Хиперметиране на промотори при <i>PanNETs</i>	<i>Ras/MAPK</i>
<i>CDKN2A</i>	Хиперметиране на промотори при <i>PanNETs</i>	Клетъчен цикъл
<i>ALU</i> , <i>LINE1</i>	Хипометиране на промотори при <i>PanNETs</i>	–
<i>miR-21</i>	<i>miRNA</i> диференцирана експресия на <i>PanNETs</i>	<i>PI3K/mTOR</i>

НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ – ОТВЪД КОНВЕНЦИОНАЛНИТЕ МАРКЕРИ...

Цялостните геномни проучвания на нефамилни ПНЕТу, проведени от ICGC върху 160 туморни проби, разкриха нови четири молекулни механизма с молекулни дефекти (*Waddell*) – честа загуба на *MEN1*-функция, активиране на *PI3K/mTOR*-пътя, реаранжиране на хроматина и промени в теломерите. Биха могли да бъдат описани по следния начин: (1) дефицит на механизма за поправка на единична база (*BER-base excision-repair*), който се дължи на биалелно инактивиране на гена *MUTYH* в резултат на наследена герминативна мутация и придобита соматична мутация при загуба на хетерозиготност (*LOH*) (*Фиг. 10*); (2) герминативни мутации при 17% без фамилна история, засягащи гените *MEN1*, *VHL* и *CDKN1B* и гените за поправка на *DNA* нарушения: *MUTYH*, *CHEK2* и

BRCA2; (3) хромозомни преустройства в 9% и *EWSR1* генни фузии в 3% от туморите; (4) хроматиннова реорганизация и включване на *PI3K/mTOR*-сигнален път при развитие на ПНЕТу; водещ ген е *MEN1*, следван от два мутантни гена – *DAXX* и *ATRX* (второ събитие) и включване на *PI3K/mTOR*-пътя с мутации в някои от *PTEN*, *TSC1/2* и в нов ген – *DEPDC5*, и хистон модификатори: *SETD2*, *ARID2*, *SMARCA4* и *KMT2C*; в *PI3K/mTOR*-пътя са открити три нови генетични нарушения: реаранжиране на гена *EWSR1* и образуване на фузионен транскрипт; *MEN1* взаимодейства и регулира всички основни пътища за туморогенеза при *PNET*, а *DAXX/ATRX* взаимодействат с други молекулни пътища, свързани с динамиката на хроматиновия комплекс; *DAXX* е модулатор на *PTEN*.

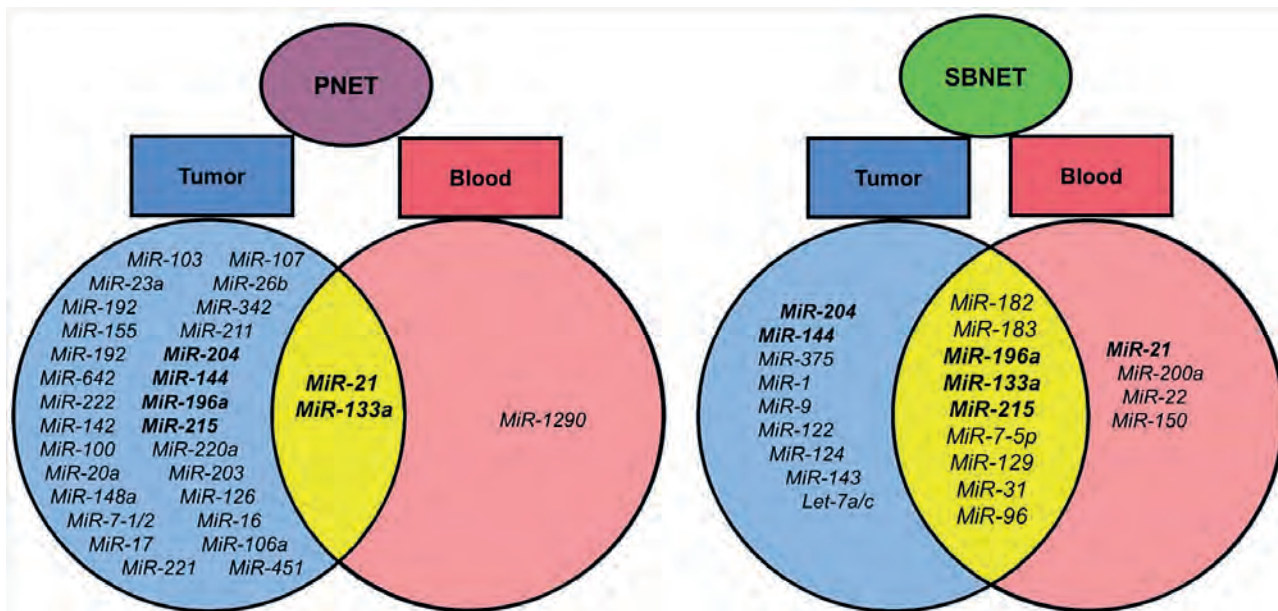


Фигура 10. Основни молекулни пътища при ПНЕТ-и и таргетни гени (ICGC)

Невроендокринни тумори на гастроентеропанкреас (ГЕП-НЕТ-и)

МикроРНК-ите (MiRNAs) се характеризират с нарушена регулация при мно-

го заболявания, включително при карциноми, включително при НЕТ-и. На *Фиг. 11* са представени данни за *MiRNAs* с нарушена регулация при ПНЕТ-и и тънчочревни НЕТ-и (ТЧНЕТ-и) в туморна тъкан и периферна кръв.



Фигура 11. Диаграми на *MiRNAs* с нарушена регулация (Malczewska)

Заклучение

Проведените досега генетични проучвания на нарушенията при НЕТ-и, извън наследствените форми, разкриват водещи мутации в гени, инициращи специфични сигнални пътища, но геномният образ на туморите остава все още неточен. Няма валидирани биомаркери с диагностична, прогностична и предиктивна стойност. Остават още много открити въпроси и значителни предизвикателства по отношение на молекулната патогенеза на туморите с различна локализация, на броя генетични, епигенетични и хромозомни дефекти, засягащи функцията и структурата на невропептидните рецептори. Поведението при НЕТ-и остава сложен проблем. Познанията за молекулните пътища на туморно развитие и прогресия трябва да се развиват с нови из-

следователски подходи, базирани на „*big data* и *big knowledge*”, за да се достигне до приложение в клиничната практика и ефективно персонализирано лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sanchez-Vega F, et al. Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell*. 2018; 173(2): 321-337.e10. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.035
2. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein, J.N., et al. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1113-1120
3. Moris D. et al. Insights into Novel Prognostic and Possible Predictive Biomarkers of Lung Neuroendocrine Tumors. *Cancer Genomics & Proteomics* 2018; 15: 153-163
4. Meng D., et al. mTOR signaling in stem and progenitor cells. *Development* 2018; 145: dev152595. doi:10.1242/dev.152595

5. Limon J., et al. Akt and mTOR in B cell activation and differentiation. *Frontiers in Immunology* 2012; doi: 10.3389/fimmu.2012.00228
6. Voortman J, et al. Array comparative genomic hybridization-based characterization of genetic alterations in pulmonary neuroendocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(29): 13040-13045
7. Ali G, et al. Expression of p-Akt and p-mTOR in a large series of bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Exp Ther Med* 2011; 2(5): 787-792
8. Zhang Z., Wang M. PI3K/AKT/mTOR pathway in pulmonary carcinoid tumours. *Oncology Letters* 2017; 14: 1373-1378
9. Strosberg J., Evolving treatment strategies for management of carcinoid tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14(3): 374-388
10. Motylewska E., et al. Interferon alpha and rapamycin inhibit the growth of carcinoid and medullary thyroid cancer in vitro. *Pharmacol Rep* 2014; 66(4): 624-629
11. Yao J., et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (radiant-4): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387(10022): 968-977
12. Gagliano T, et al. Mtor, p70S6K, AKT, and ERK1/2 levels predict sensitivity to mTOR and PI3K/mTOR inhibitors in human bronchial carcinoids. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20(4): 463-475
13. Matsumoto M., Control of the MYC-EIF4E axis plus mTOR inhibitor treatment in small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 241
14. Simbolo M., et al. Lung neuroendocrine tumours: Deep sequencing of the four world health organization histotypes reveals chromatin-remodelling genes as major players and a prognostic role for TERT, RB1, MEN1 and KMT2D. *J Pathol* 2017; 241(4): 488-500
15. Walter RF, et al., Identification of deregulation of apoptosis and cell cycle in neuroendocrine tumors of the lung via nanostring ncounter expression analysis. *Oncotarget* 2015; 6(28): 24690-24698
16. Rekhman N., et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Reveals Small Cell Carcinoma-like and Non-Small Cell Carcinoma-like Subsets. *Clin Cancer Res.* 2016 Jul 15; 22(14): 3618-3629
17. Chowdry RP, et al. Phosphorylated BCL-2 and MCL1 as prognostic markers in small cell lung cancer. *Oncotarget*, 2016. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7485>
18. Wael H, et al. Notch1 signaling controls cell proliferation, apoptosis and differentiation in lung carcinoma. *Lung Cancer* 2014; 85(2): 131-140
19. Swarts DR, et al. CD44 and OTP are strong prognostic markers for pulmonary carcinoids. *Clin Cancer Res* 2013; 19(8): 2197-2207
20. Papaxoinis G, et al. Prognostic significance of CD44 and orthopedia homeobox protein (OTP) expression in pulmonary carcinoid tumours. *Endocr Pathol* 2017; 28(1): 60-70
21. Kunnimalaiyaan M and Chen H: Tumor suppressor role of NOTCH-1 signaling in neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2007; 12(5): 535-542
22. Meder L, et al. NOTCH, ASCL1, P53 and RB alterations define an alternative pathway driving neuroendocrine and small cell lung carcinomas. *Int J Cancer* 2016; 138(4): 927-938
23. Li RX, et al. The role of EPH receptors in cancer-related epithelial-mesenchymal transition. *Chin J Cancer* 2014; 33(5): 231-240
24. Galvan JA, et al. Prognostic and diagnostic value of epithelial to mesenchymal transition markers in pulmonary neuroendocrine tumors. *BMC Cancer* 2014; 14: 855
25. Ky Sha and Laurie A Boyer. The chromatin signature of pluripotent cells. StemBook [Internet] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27041>
26. Augert A, et al.: Small cell lung cancer exhibits frequent inactivating mutations in the histone methyltransferase KMT2D/MLL2: CALGB 151111 (alliance). *J Thorac Oncol* 2016; 12(4): 704-713
27. Rao RC, Dou Y. Hijacked in cancer: the KMT2 (MLL) family of methyltransferases. *Nat Rev Cancer.* 2015 Jun; 15(6): 334-46. doi: 10.1038/nrc3929
28. Mairinger FD, et al. Different micro-rna expression profiles distinguish subtypes of neuroendocrine tumors of the lung: Results of a profiling study. *Mod Pathol* 2014; 27(12): 1632-1640
29. Zitzmann K, et al. Potent antitumor activity of the novel HSP90 inhibitors AUY922 and HSP990 in neuroendocrine carcinoid cells. *Int J Oncol* 2013; 43(6): 1824-1832
30. Jiao, Y. et al. DAXX/ATRAX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011; 331, 1199-1203

31. Quevedo R., et al. Genome analysis and data sharing informs timing of molecular events in pancreatic neuroendocrine tumours. *bioRxiv* 2018, doi: <https://doi.org/10.1101/232850>
32. Wong HL et al. Molecular characterization of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) using whole-genome and transcriptome sequencing. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2018; 4(1). doi: 10.1101/mcs.a002329
33. Mafficini A., Scarpa A. Genomic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours: the International Cancer Genome Consortium. *J Endocrinol* 2018; 236(3): R161-R167. doi: 10.1530/JOE-17-056

////////////////////////////////////
**МЕДУЛАРЕН ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ –
ОСОБЕНОСТИТЕ НА ЕДНА ОСОБЕНА БОЛЕСТ**
////////////////////////////////////

проф. д-р Румен Пандев, дм

Медицински университет – София
Секция *Ендокринна хирургия*, Клиника по хирургия,
УМБАЛ *Царица Йоанна*–ИСУЛ – София

МЕДУЛАРЕН ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ – ОСОБЕНОСТИТЕ НА ЕДНА ОСОБЕНА БОЛЕСТ

проф. д-р Румен Пандев, дм

Медицински университет – София
Секция *Ендокринна хирургия*, Клиника по хирургия,
УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

ОБЗОР

Медуларният тиреоиден карцином (МТС) е особена форма на невроендокринен карцином, изявяващ се клинично в две форми – спорадична и херeditарна. Статията представя епидемиологията, симптомите и признаците при МТС. Анализирани са генетичните модели на херeditарната форма, заедно със серумните биомаркери за диагноза и мониториране. Подробно се описват хирургичните техники за лечение на МТС – тоталната тиреоидектомия и компартимент-ориентираната шийна лимфна дисекция. Представен е първият клиничен случай в България на профилактична тиреоидектомия при дете.

Увод

Медуларният тиреоиден карцином (МТС), описан през 1959 г. от *Hazard*, е един от най-добре проучените невроендокринни тумори (НЕТ-и). Произхожда от парафоликуларните клетки (С-клетки) и се изявява клинично в две форми: спорадична и херeditарна. Последната може да протече клинично, като MEN-синдром (MEN 2А или MEN 2В) или фамилен МТС (FMTC).

Donis-Keller открива през 1993 г., че мутациите в протоонкоген *RET*, локализовани в 10 хромозома, са отговорни за MEN-синдром и фамилен МТС.⁷

Симптоми и признаци

Спорадичният МТС е най-чест – 80%, и се развива във възрастта между 40 – 60 години. Клинично заболяването протича безсимптомно, като се открива случайно – при палпация или в рамките на ехографски и калцитонинов скрининг. Метастазира рано в локорегионалните лимфни басейни, като към момента на диагнозата 65% от болните имат лимфни, а 10% – далечни метастази. Описваната в миналото flush-симптоматика е късен симптом и понастоящем няма диагностична стойност. Клиничното поведение на спорадичният МТС често е непредсказуемо и дори пациенти с далечни метастази могат да живеят над 5 – 10 години.⁸

Хередитарният МТС е с честота 20%, като при MEN 2A-синдром мутациите в протоонкоген *RET* са локализирани в кодоните 609, 611, 618, 620 на *exon 10* и кодон 634 на *exon 11*. При класически MEN 2A в зависимост от мутацията може да се наблюдава развитие (ниска или висока пенетрантност) на феохромоцитом (РНЕО). Хиперпаратиреоидизмът (НРТ) като цяло протича с дискретна симптоматика. MEN 2A и кожната лихен-амилоидоза се характеризира с интензивен пруритус в скапуларната област. Появата на кожната симптоматика в млада възраст предхожда появата на МТС. При MEN 2A с болест на *Hirschprung* (HD) HD се появява при 7% от пациентите, а обратно – 2 – 5% от болните с HD имат MEN 2A.⁹ Фамилен МТС (FMTC) е дефиниран като хередитарна форма, при която не се развиват РНЕО или НРТ.

При пациенти с MEN2B-синдром МТС се появява в ранна детска възраст и протича изключително агресивно. При 95% от болните има мутация в *exon 16* (*codon M918T*).

Пациентите са с характерен марфаноиден хабитус, скелетни малформации, генерализирана ганглионевроматоза и абдоминална симптоматика. Обикновено заболяването се диагностицира след появата на МТС и шансовете за трайно излекуване са минимални.^{6, 10}

Диагностика

В диагностиката на МТС важно място заема калцитонина (СТ) като специфичен биохимичен туморен маркер. При 88% от здравото население има нива на базалния калцитонин (bCT) < 10 pg/ml. Измерването на повишени нива на bCT > 10 pg/ml, което се среща при 3 – 10% от популацията, налага последващо диагностично изясняване. Редица състояния и заболявания (бъбречна недостатъчност, простатен и белодробен карцином, бременност, тиреоидит на

Hashimoto) могат да протичат с повишени нива на bCT.

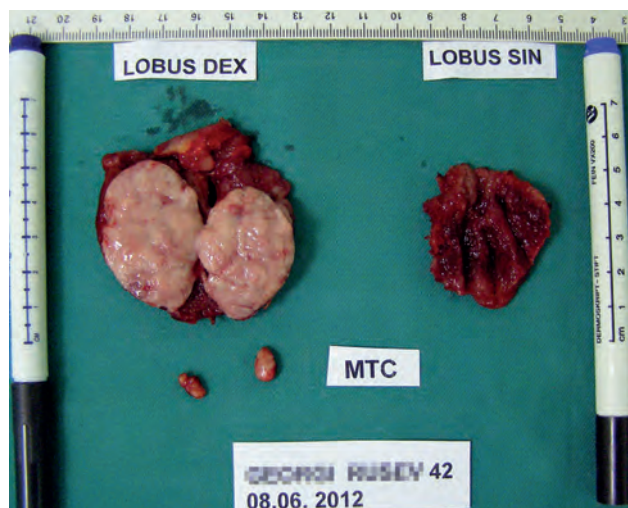
При проследяване на вече оперирани болни с МТС определянето на нивата на базалния и стимулационния СТ е важен показател за ефекта от лечението и дефинира дали пациентът е „биохимично излекуван“.^{5, 6}

По правило карциномбрионалният антиген (СЕА) не е специфичен туморен маркер за МТС и не е подходящ за ранна диагностика. Уместно е да бъде изследван заедно с bCT, като повишаването му говори за прогресия на заболяването.¹¹

Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) също може да бъде използвана за ранно диагностициране на МТС, но метаанализ от 2015 г. сочи едва 50% точност на метода.¹² Пациенти с тиреоиден нодул и цитологична диагноза МТС подлежат на диагностично уточнение – ехография на шия и изследване на bCT и СЕА. Калцитонинът (СТ) и СЕА са ценни туморни маркери в диагностиката на МТС и техните серумни концентрации са свързани с телесната С-клетъчна маса. При нива на bCT > 500 pg/ml е необходима допълнителна локализационна диагностика (СТ, MRI, F-DOPA-PET/CT) за изключване далечни метастази. Напредналите стадии, в които най-често се открива заболяването, и малкото „биохимично излекувани“ пациенти налагат индивидуална преценка за провеждане на калцитонинов скрининг сред пациентите с нодозна струма. Трябва да се има предвид, че фалшиво повишени или ниски нива на bCT могат да се появят при някои клинични състояния и заболявания, различни от МТС. При провеждане на стимулационен тест (с калций) в тези случаи има незначително повишение на СТ.

Хирургия при медуларен тиреоиден карцином

Хирургичното лечение е метод на избор при пациенти със спорадичен и хередитарен МТС. Тоталната тиреоидектомия и



Фигура 1. Хистологичен изглед на медуларен тиреоиден карцином (МТС)

компартмент-ориентираната шийна лимфна дисекция са понастоящем “златен” хирургичен стандарт (Фиг. 1)

Обемът на лимфната дисекция се определя от нивото на серумния СТ и локалния ехографски статус.^{5, 6} Честотата на лимфно метастазиране в централния и латералния компартмент е 50 – 75% и зависи от размера на първичния тумор. Предоперативният вСТ също предоставя важна информация за размера на лимфното метастазиране. Концепцията на систематична компартмент-ориентирана шийна лимфна дисекция при МТС е наложена след 1990 г. и се състои в премахване на цялата лимфна и мастна тъкан *en block* с лимфните възли от централния (ниво VI, VII) и латералния шийен лимфен басейн – ниво II, III, IV, V.⁵ Този тип лимфна дисекция се изпълнява като микродисекция, като се съхраняват всички жизненоважни структури в шията – *a. carotis*, *v. jugularis*, *n. vagus*, *n. accessorius*, *n. phrenicus*, *n. laryngeus recurrens*, *n. hypoglossus*.^{5, 6} При предоперативни нива на вСТ < 20 pg/ml няма риск от локорегионални метастази и може да се предприеме само тотална тиреоидектомия и евентуално – профилактична централна дисекция.¹³

Има две школи за хирургично поведение върху шийните лимфни басейни, изхождайки от предоперативния статус на пациентите с МТС.^{6, 13} Едната предлага компартмент-ориентираната шийна лимфна дисекция да се предприема само при ехографски доказателства за лимфни метастази. Другата приема извършването на ипсилатерална централна и латерална шийна дисекция при предоперативни нива на вСТ > 20 pg/ml.¹³ Контралатерална латерална шийна дисекция е индицирана при предоперативни нива на вСТ > 200 pg/ml.

Очакван ефект от хирургично лечение. Повечето пациенти с локорегионални метастази имат системно заболяване и шансовете им за биохимично излекуване след тотална тиреоидектомия и шийна лимфна дисекция са сравнително малки.¹⁴ Ако пациентът има над 10 метастази в отстранените лимфни възли и засягане на повече от един шийен басейн, той има минимални шансове за следоперативно нормализиране на вСТ.¹⁵

Поведение при пациенти с метастазирал локално инвазивен МТС. Цел на хирургичното лечение често е палиативна с оглед намаляване на периоперативните усложнения.

Поведение след частична тиреоидна резекция и шийна лимфна дисекция тип „berry picking“. Най-често диагнозата МТС се поставя на трайната хистология след частична тиреоидектомия.

При пациенти със спорадичен МТС честотата на билатерални карциномни огнища е от 0 до 9%, което поставя под въпрос необходимостта от комплетираща операция. При пациенти с МТС и липса на ехографски данни за шийни лимфни метастази (без далечни метастази) трябва да се предприеме тотална тиреоидектомия и профилактична централна дисекция (ниво VI).

Индикации за комплетираща тиреоидектомия. Включва следните условия: (1) хе-

редитарен МТС чрез анализ на протоонкоген *RET*; (2) сигнификантно следоперативно повишаване на вСТ); (3) образни изследвания, доказващи резидуален МТС. Наличието на увеличени шийни лимфни възли при нормален вСТ не е индикация за реоперация. При пациенти с МТС и ехографски данни за шийни лимфни метастази (без далечни метастази) трябва да се предприеме тотална тиреоидектомия и централна дисекция (ниво VI) плюс дисекция на засегнатия латерален шийен компартмънт (ниво II – V). При пациенти с напреднал МТС е оправдано неагресивно хирургично поведение по отношение централния и латерален лимфен басейн. Нехирургичен подход трябва да бъде обсъден с цел постигане на локален туморен контрол. При пациенти с МТС и липса на ехографски данни за шийни лимфни метастази (и без далечни метастази) латерална шийна дисекция (ниво II – V) може да бъде предприета съобразно предоперативните нива на вСТ.

За снижение на честотата на усложнения при тотална тиреоидектомия и компартмент-ориентираната шийна лимфна дисекция е уместно използване на *energy based devices*, биполарна коагулация, увеличителни хирургични очила и интраоперативен невромониторинг. Следоперативно се приема, че пациентите са биохимично здрави, ако имат постоперативни нива на вСТ < 20 pg/ml; тези болни показват 10-годишна преживяемост в 97.7%.

Профилактична тиреоидектомия при деца с хередитарен МТС

За предприемане на профилактична оперативна намеса е необходимо да бъдат изпълнени следните критерии: (1) наличие на мутация в протоонкоген *RET*, причиняваща малигнитет с висока степен на пенетрация; (2) достоверен молекулярно-генетичен

тест, използван при анализа; (3) минимален риск от интра- и периоперативен морбидитет и морталитет.⁶ Терминът *профилактична тиреоидектомия* дефинира отстраняване на тиреоидеята при деца, носители на хередитарна *RET*-мутация преди развитието на МТС или когато туморът е клинично неприявен, локализиран само в щитовидната жлеза. Остава въпросът кога е необходимо да се предприеме оперативна намеса при деца, носители на хередитарна мутация за МТС? Налице е различна фенотипна изява и агресивност на МТС според вида и локализацията на мутацията. Оказва се, че дори при една и съща мутация сред членовете на една фамилия може да има различна генотипно-фенотипна изява.^{6, 16} Решението през коя възраст да се предприеме профилактична тиреоидектомия се базира не само на ДНК-анализ, но и на допълнителни клинични данни, от които най-важни са нивата на вСТ и сСТ.^{6, 17} Важно е необходимостта от профилактично хирургично лечение да бъде обсъдена и разбрана от родителите на детето.

Първата профилактична тотална тиреоидектомия у нас е извършена на 13 март 2008 г. в УМБАЛ Лозенец – София от Бруно Нидерле (Виена) и Румен Пандев (Фиг. 2).



Фигура 2. Първата профилактична тиреоидектомия, 13 март 2008 г. – Бруно Нидерле (Виена) и Румен Пандев

МЕДУЛАРЕН ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ...

Детето – Радослав Палов (роген на 18. 03. 2001 г. в с. Слащен, обл. Благоевград), е носител на високорискова мутация в *exon 10, codon 609* и трябва да бъде опериран най-късно до 10-годишна възраст. Последният патологичен стимуляционен калцитонинов тест (14. 12. 2007 г.) – 0 min = 7.4 ng/l, 2 min = 80.0 ng/l, 5 min = 2172 ng/l, показва високи стойности на туморния маркер, което е индикация за своевременна оперативна намеса. Детето принадлежи към фамилия с херeditарен вариант на МТС (Фиг. 3).

Бащата Валентин Палов (роген на 02. 01. 1975 г.) и бабата Фидана Палова (родена на 07. 04. 1950 г.) са оперирани от Р. Пандев в България, съответно през 2006 г. и 2003 г. Хистологично и при двамата е доказан МТС. Бащата е идентифициран предоперативно посредством биохимичен скрининг, на базата на българо-австрийско научно сътрудничество. Молекулярно-генетичният анализ (*RET*) на членовете на фамилията е извършен върху кръвни проби в Johannes Gutenberg Universitaet, Майнц, Германия, и доказва мутация в *exon 10, codon 609* при бащата, бабата и детето. Молекулярно-генетичният анализ при останалите членове на фамилия-



Фигура 3. Българската фамилия с херeditарен вариант на медуларния тиреоиден карцином: бащата Валентин, детето Радослав и бабата Фидана Палови през 2005 год.

та, живущи в Испания (лелята на детето и нейните деца), е негативен – няма данни за *RET*-мутации.

Операцията е извършена през 25-милиметров отвор в шията – като миниинвазивна отворена тотална тиреоидектомия, премахване на лимфните възли в централния шен басейн – двустранно интраоперативен мониторинг на гласовите нерви (Фиг. 4). Понастоящем пациентът е на 17 г., чувствувва се отлично, с неоткриваеми нива на базален и стимулиран sСТ и е клинично и биохимично здрав.

Заклучение

Медуларният тиреоиден карцином е особена болест, която произхожда от парафоликуларните клетки, разположени по особен начин в щитовидната жлеза. Въпре-



Фигура 4. Пациентът Радослав Палов сутринта на 14. 03. 2008 г., 20 ч. след предприемане на миниинвазивна профилактична тотална тиреоидектомия

ки че е тиреоиден карцином, той носи особеностите на невроендокринен тумор. Метод на избор е хирургичното лечение – тотална тиреоидектомия и компартменториентиранията шийна лимфна дисекция. При напреднал туморен процес и наличие на дистантни метастази системната терапия с тирозинкиназни инхибитори показва обещаващи резултати.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национален експертен борд *МОРЕ* 2013. Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори. Ред. Д. Калев. *Арт Трейсър*, Варна, 2012
2. Oberg K, Hellman P, Perolla P, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vi120-vi123
3. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 23 (Suppl. 7): vi124-vi130
4. Howick J, et al. The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
5. Scheuba C, Kaserer K, Weinhäusl A, Pandev R, Kaider A, Passler C, Prager G, Vierhapper H, Haas O, Niederle B. 1999. Is the medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin test. *Surgery* 1999; Vol 126, 6: 1089-1096
6. Samuel A. Wells, Jr., Sylvia L. Asa, Henning Dralle et al. 2015. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25(6): 567-610.
7. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, Howe JR, Moley JF, Goodfellow P, Wells SA., Jr 1993. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 2: 851-856
8. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, Grunwell J. 2005. Extent of disease and practice patterns for medullary thyroid cancer. *J Am Coll Surg* 200: 890-896
9. Decker RA, Peacock ML. 1998. Occurrence of MEN 2a in familial Hirschsprung's disease: a new indication for genetic testing of the RET proto-oncogene. *J Pediatr Surg* 33: 207-214
10. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ. 2011. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol* 7: 596-607.
11. Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, Rondot S, Haag C, Schulze E, Lorenz A, Kreissl MC, Dralle H, Raue F, Schmid KW. 2013. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*; 23: 294-300
12. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F, Nigri G, Valabrega S, Sadeghi R, Crescenzi A, Faquin WC, Bongiovanni M, Giovanella L. 2015. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 82: 280-285
13. Machens A, Dralle H. 2010. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*; 95: 2655-2663
14. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, et al. 2007. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol*; 33: 493-497
15. Machens A, Dralle H. 2013. Prognostic impact of N staging in 715 medullary thyroid cancer patients: proposal for a revised staging system. *Ann Surg*; 257: 323-329
16. Machens A, Dralle H. 2007. Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid carcinoma. *World J Surg*; 31: 957-968
17. Elisei R, Romei C, Renzini G, et al. 2012. The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. *J Clin Endocrinol Metab*; 97: 426-435

**НАСЛЕДСТВЕН ФЕОХРОМОЦИТОМ/
ПАРААНГЛИОМ: ПАТОЛОГИЯ ОТ НОВО
ПОКОЛЕНИЕ**

доц. д-р Весела Иванова, дм

Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ *Александровска* – София

НАСЛЕДСТВЕН ФЕОХРОМОЦИТОМ/ ПАРААНГЛИОМ: ПАТОЛОГИЯ ОТ НОВО ПОКОЛЕНИЕ

доц. д-р Весела Иванова, дм

Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ *Александровска* – София

ОБЗОР

Сред всички ендокринни тумори феохромоцитомът (PCC) и параанглиомът (PGL) са с най-висока степен на наследственост. Проектът The Cancer Genome Atlas идентифицира мутации в 73% от изследваните PCC/PGL: 27% като част от генетични синдроми с герминативни мутации, останалите 46% представляват соматични мутации при пациенти със спорадично заболяване. Към момента съществуват поне 12 различни генетични синдрома и най-малко 15 добре охарактеризирани гена, както и непрекъснато разширяващ се списък на потенциални гени, клинично модифициращи заболяването. Настоящият обзор има за цел да систематизира клинични, генетични и епидемиологични характеристики на наследствени синдроми, асоциирани с развитие на PCC/PGL, с акцент върху морфологичната специфика на туморните лезии, надграждайки класическата хистология с методите на съвременната патология. С поглед към бъдещето създадената днес молекулярна класификация на PCC/PGL проправя път към персонализирана грижа за пациента и прецизна медицина.

Увод

През 2017 г. Световната здравна организация (WHO) публикува Четвърта редакция на Класификация на туморите на ендокринни органи, а American Joint Committee on Cancer – Осма редакция на TNM-стадираща система. Според тях класификацията и стадирането на адrenalните тумори се подчинява на следните правила:^{1,2}

1. Феохромоцитомите (PCC, лат. – „тъмнооцветен тумор”) произлизат от надбъбречната (адrenalна) медула.

2. Параанглиомите (PGL) произлизат от екстраадrenalните параанглии, като се подразделят на симпатикови и парасимпатикови.

3. Парасимпатиковите се означават общо като PGL от областта на глава и шия (Head and Neck PGL) в съответствие с анатомичната локализация на по-голяма част от тях. Въпреки това наименованието парасимпатикови PGL се намират и в медиастинума по хода на *p. vagus*.

4. Симпатиковите PGL се локализируют

от черепна основа до тазово дъно, като ~ 85% се намират под диафрагмата. Те синтезират катехоламини и са биохимично позитивни за разлика от парасимпатиковите.

5. Терминът *бенигнен* престава да се използва по отношение на PCC/PGL, като се приема, че всички PCC/PGL имат малигнен потенциал.

6. Като метастатично заболяване се класифицират депозити от хромафинни клетки в органи, където те нормално не съществуват: кости, черен дроб, хистологично доказани лимфни възли, бял дроб.

7. Осмо издание на TNM-класификацията за първи път предлага система за стадиране на PCC/PGL, която отчита туморна локализация, размер на първичния тумор и хормонална секреция. Парасимпатиковите PGL са изключени от това стадиране поради предимно доброкачествено биологично поведение.

Класическият модел на растеж при PCC/PGL, означен като *zellballen* („топка от клетки“), повтаря нормалната хистология на параганглийна тъкан: гнезда от големи, полигонални клетки с обилна, гранулирана, базофилна цитоплазма, заобиколени от проминираща капилярна мрежа; в периферията на гнездата се намират вретеновидни суспендуларни (поддържащи) клетки.^{1, 3, 4} Обичайно е наличието на клетъчни, ядрени и цитоплазмени вариации. При необходимост диагнозата PCC/PGL може да бъде потвърдена чрез използване на панел от класически, имунохистохимични (ИХХ) невроендокринни маркери: хромогранин А (при липса на експресия диагнозата PCC/PGL е под въпрос), синантофизин (по-ниска специфичност в сравнение с хромогранин А), S100 протеин (маркиращ суспендуларни клетки) в комбинация с липсваща или фокална експресия на цитокератини. Не съществува единствен хистологично базиран критерий, нито валидирана

система за стадиране на PCC/PGL, която достоверно да идентифицират потенциално метастатични туморни лезии и тези с висок риск за рецидив. Симпатикови PGL, както и тумори с размер над 5 cm, показват тенденция за по-чести рецидиви.^{5, 6} Друг важен прогностичен фактор е наличието на синдромно заболяване.⁶ До 2000 г. клиницисти и патолози безрезервно вярваха в правилото за 10-те процента: 10% от всички PCC/PGL са наследствени и 10% са малигнени. Съвременните факти показват, че ~ 30% са наследствени, като при определен генотип (*SDHB* герминативна мутация) рискът за метастази е от 30-70%.¹ Това изправя патолозите пред предизвикателството да диагностицират PCC/PGL, асоциирани с наследствени синдроми дори при пациенти с клинично спорадични тумори и без релевантна фамилна анамнеза, като ги насочат за генетична консултация и анализ. Както патолози, така и клиницисти трябва да знаят, че комбинациите от различни туморни лезии при пациенти с PCC/PGL могат да не са случайно съвпадение.

Настоящият обзор има за цел да систематизира клинични, генетични и епидемиологични характеристики на PCC/PGL-асоциирани синдроми с акцент върху хистологична и ИХХ-специфика на туморните лезии.

Мултиплена ендокринна неоплазия тип 2 (MEN2)

Това е наследствен автозомно доминантен туморен синдром, дължащ се на активираща (*gain-of-function*) герминативна мутация в протоонкоген *RET* (*Rearranged during Transfection*), картиран в 10q11.21 хромозомен локус (Табл. 1).⁷ Среща се с честота 1 случай на 30 000 население. Клинично се разделя на три подтипа:

1. *MEN2A* с 35 – 40% релативна честота, характеризира се с развитие на меду-

НАСЛЕДСТВЕН ФЕОХРОМОЦИТОМ/ПАРАГАНГЛИОМ

ларен тиреоиден карцином (в > 90% от случаите) в асоциация с РСС (в 30 – 50%) и/или паратиреоидна неоплазия (хиперплазия/аденом в 15 – 30%). Съществуват варианти на MEN2A с кожен *lichen amyloidosus* и болест на *Hirschprung*.

2. *MEN2B* с 5 – 10% релативна честота, днес означаващ още като *MEN3*, характеризира се с ранно развитие на медуларен тиреоиден карцином на 10 – 20-годишна възраст (в > 90% от случаите), комбиниран с марфаноиден хабитус, мукозни (на език и устни) невриноми, интестинална ганглионевроматоза, както и висок риск за развитие на РСС (50%).

3. *Фамилен медуларен тиреоиден карцином* с 50 – 60% релативна честота, при който пациентите развиват само тази неоплазма на 45 – 55 години.

Точкови мутации в различни екзони на *RET*-протоонкогена предизвикват лиганд-независима димеризация на тирозин-киназния рецептор или автофосфорилиране в отсъствие на лигандно свързване.⁸ Установена е строга генотипно-фенотипна корелация, предсказваща възрастта на поява и агресивността на медуларния тиреоиден карцином, както и риска за развитие на РСС. Четири големи проучвания, включващи 514 пациенти с *MEN2*-РСС, показват 63% билатералност на РСС и само в 3% малигнено поведение.⁹⁻¹³ Средната възраст на диагностициране на РСС е 36 години, като в до 25% от случаите появата му предшества тази на медуларния тиреоиден карцином. По правило РСС са секретирани, с адренергичен или смесен адренергично/норадренергичен фенотип и пациентите са застрашени от хипертонични кризи, мозъчни и миокардни инфаркти. Преди хирургична интервенция на медуларен карцином при пациенти с *MEN2* трябва да се изключи наличието на РСС, а ако се установи такъв, да бъде лекуван пръв. От друга стра-

на, PGL не са характерни за *MEN2*, въпреки това са описани отделни случаи на симпатикови и парасимпатикови PGL при пациенти с *MEN2*.⁸ В литературата могат да се намерят не повече от гузина случаи на РСС при *MEN1*, не може да се изключи и наличието им при *MEN4*, затова комбинацията на РСС с друг ендокринен тумор в клиничен контекст изисква проверка на подобна възможност.

Прогресията от адrenalна медуларна хиперплазия към карцином е отличителен белег за свързаните с *MEN2* РСС.^{1, 3, 4, 7, 8} Нормално медулата се локализира в апекса и корпуса на надбъбречната жлеза и заема под 1/3 от дебелината на жлезата. Диагнозата *адrenalна медуларна хиперплазия* изисква дебелина над 1/3 в отсъствие на корова атрофия и/или наличие на медуларна тъкан в опашката на жлезата. Налични в жлезата нодуларни формации, дори < 10 mm, които доскоро се означаваха като нодуларна хиперплазия, днес се приемат за микрофеохромоцитом, базирано на молекулярно-генетични проучвания. Подобна находка – мултицентрични и билатерални РСС, се среща и при герминативни мутации в друг ген – *TMEM127*.¹⁴

Хистологичните и ИХХ-находки при *MEN2*-асоциираните РСС не се отличават от тези на спорадичните РСС.^{1, 7, 8} Под микроскоп се наблюдават клетки с уголемени и хиперхромни ядра, цитоплазмени хиалинни глобули и повишен митотичен индекс; липсва фибозна капсула около туморите. Описани са случаи на *MEN2*-композитни РСС.¹⁵ Понякога РСС могат да експресират калцитонин или калцитонин-генерирани пептиди. В тези случаи експресията на тирозин хидроксилаза, комбинирана с цитокератин/CEA-негативен ИХХ резултат, може да се използва за диференциране на РСС от метастатичен медуларен карцином.⁷

Таблица 1. Генотипно-фенотипни корелации, асоциирани с наследствен феохромоцитом/параганглиом

Синдром	Ген	Честота	PCC	Симптомкови PGL	Парасимптомкови PGL	Риск за метастази	Други синдромни тумори
MEN2	RET	5%	+++	+/-	+/-	< 5%	МТС, паратиреоидна неоплазия, мукозни невриноми, интестинална ганглионевроматоза
VHL	VHL	9%	+++	+	+/-	< 5%	Хемангиобластоми на ретина и ЦНС, RCC, серозни кистаденоми, панкреатични NETs, тумор на ендолимфатичния сак
NF1	NF1	2%	++	+/-	-	9 – 12%	Неврофибром, MPNST, GIST, глиом, соматостатином
PGL1/CSS	SDHD	5 – 7%	+	++	+++	< 5%	RCC, GIST, хипофизарен аденом
PGL2/CSS	SDHAF2	< 1%	-	-	++	Нисък	Не са описани
PGL3/CSS	SDHC	1 – 2%	+/-	+/-	++	Нисък	RCC, GIST
PGL4/CSS	SDHB	6 – 8%	+	+++	+	30 – 70%	RCC, GIST, хипофизарен аденом
PGL5/CSS	SDHA	1 – 2%	+	+	+	Нисък	GIST, RCC, хипофизарен аденом
Триада на Carney	SDHC (промоторно хиперметилиране)	Много рядък	+	+++	++	11%	GIST, белогробен хондром
HLRCC	FH	1%	+	+	+	> 50%	Кожни и маточни лейомиоми, папиларен RCC
PZS	EPAS1	Много рядък	+/-	+	+/-	30%	Полицитемия, соматостатином

Легенда: PCC, pheochromocytoma; PGL, paraganglioma; MEN2, multiple endocrine neoplasia type 2; MTC, medullary thyroid carcinoma; VHL, синдром на Von Hippel-Lindau; RCC, renal cell carcinoma; NET, neuroendocrine tumor; NF1, neurofibromatosa type 1; MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumor; GIST, gastrointestinal stromal tumor; CSS, Carney-Stratakis syndrome; HLRCC, hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma syndrome; PZS, Pasak-Zhuang syndrome

Синдром на *Von Hippel-Lindau (VHL)*

Това е наследствен, автозомно доминантен туморен синдром, развиващ се в резултат на мутации в тумор-супресорен ген *VHL*, картиран в 3p25.3-хромозомен локус (Табл. 1).¹⁶ Честотата му е 1 случай на ~ 36 000 население.^{9, 16} Клинично се характеризира с развитие на различни тумори: хемангиобластому на ретина и ЦНС, светлоклетъчен бъбречноклетъчен карцином и бъбречни кисти, *PCC* и *PGL*, панкреатични невроендокринни тумори, серозни кистагеноми на панкреас, широк лигамент, мезосалпинкс и епидидим, тумор на ендолимфатичния сак в средното ухо.

VHL е класически тумор-супресорен ген, състоящ се от три екзона, кодиращ белтъчен продукт, отговорен за деградацията на хипоксия-индуцируем фактор 1 α (HIF). При хипоксия, както и при липсващ или неактивен *VHL*-протеин, HIF се стабилизира, повишава своята концентрация и активира хипоксичен генен отговор с експресия на VEGF, PDGFB, cyclin D1 и др.^{8, 16} В съответствие с теорията на Knudson за туморогенеза се изисква биалелна инактивация на *VHL*.¹⁷ Както при MEN2, така и при *VHL* се установява генотипно-фенотипна корелация, водеща до разграничаването на следните субтипове:

1. *VHL* тип 1, характеризиращ се с наличието на хемангиобластому и ренални карциноми, без развитие на *PCC/PGL*;
2. *VHL* тип 2A, проявяващ се клинично с хемангиобластому и *PCC/PGL*;
3. *VHL* тип 2B, включващ хемангиобластому, ренални карциноми и *PCC/PGL*;
4. *VHL* тип 2C, клинично проявен само с наличието на *PCC/PGL*.

Между 10% и 26% от *VHL*-пациентите развиват *PCC/PGL*, като рискът варира между различните фамилии.⁹ При метаана-

лиз на 236 пациенти 90% имат *PCC* и 19% – *PGL* (както симпатикови, така и парасимпатикови); в 44% се намират билатерални *PCC* и в само 3% те са малигнени; средна възраст на диагностициране 29 години, като *PCC/PGL* са били първа изява на синдрома на *VHL* в 30 – 55% от случаите.¹⁸⁻²³ Туморите се отличават с норадренергичен фенотип, но хипертония може да не се развие при малък туморен размер или дисфункция на адренорецепторите.^{8, 16}

Макар и в почти половината случаи да са билатерални, *VHL*-асоцираните *PCC* не се развиват на фона на медуларна хиперплазия (за разлика от MEN2-*PCC*).^{8, 16} Хистологичните им характеристики включват наличие на дебела васкуларизирана капсула, миксоидна или хиалинизирана строма, малки туморни клетки със светла или амфифилна цитоплазма, липса на хиалинни глобули, лекостепенна атипия и малък брой митотични фигури. Светлата цитоплазма се дължи на HIF-медирано натрупване на липиди и гликоген. Най-забележителният хистологичен белег, видим дори при макроскопски оглед, е високата микросъдова плътност в резултат на повишена експресия на VEGF. Макар и предполагащи синдромен фон, тези хистологични белези не могат да се използват за диагностика на *VHL*; както при MEN2 и неврофиброматоза тип 1, и при *VHL*-*PCC* не съществува ИХХ-сурогатен маркер. При преценка на клинични белези – като наличие на други тумори при пациента или неговите близки, трябва да се има предвид, че в 15 – 20% от пациентите се намират *de novo* възникнали *VHL*-мутации.^{1, 8, 16}

Неврофиброматоза тип 1 (NF1)

Болестта на *von Recklinghausen* е наследствен автозомно доминантен туморен синдром, дължащ се на мутации в *NF1*-тумор-супресорен ген, картиран в 17q11.2-хро-

мозомен локус (Табл. 1).²⁴ Честотата му е 1 случай на ~ 3 500 население.²⁵ Клиничният му спектър включва различни тумори: мултиплен и плексиформен неврофибром, малигнен тумор от обвивката на перферните нерви, глиом, РСС, дуоденален невроендокринен тумор, гастроинтестинален стромален тумор (GIST); в допълнение: „мляко с кафе” петна, лунички в аксиларна и/или ингвинална област, *Lish'* нодули на ириса, костна дисплазия.

NF1 се експресира главно в нервната система, където неговият белтъчен продукт, наречен неврофибромин, подтилка клетъчната пролиферация чрез конверсия на *RAS* в неактивни форми и по този начин инхибира онкогенните *RAS/RAF/MAPK-* и *PI3K/AKT/mTOR-*сигнални пътища.^{26, 27} *NF1*-асоциирани тумори се развиват при алтерации в двата генни алела, обикновено една герминативна и една придобита мутация със загуба на хетерозиготност на дивия тип алел, тоест *NF1* функционира като класически тумор-супресорен ген. В 30 – 50% от пациентите се намират *de novo* възникнали, спонтанни мутации, които, ако са постзиготни, водят до мозаечен фенотип.²⁸ *NF1* е един от най-големите гени в човешкия геном, съставен от поне 56 екзона, като съществуват и голям брой псевдогени, затрудняващи генетичното скриниране, и диагнозата се поставя клинично, при изпълнение на определени диагностични критерии.²⁴ До 8-годишна възраст 97% от децата с *NF1* покриват тези критерии, до 20-годишна възраст процентът е 100.²⁹

РСС/PGL не са сред най-обичайните клинични прояви на *NF1*, откривайки се в 0.1% до 5.7% от пациентите (3.3% до 13% от аутопсираните), но въпреки това честотата им значително надхвърля средната.³⁰ При проучване на 216 *NF1*-пациенти с РСС/PGL се установява, че 95% от пациентите имат РСС и 6% *PGL* (само симпатикови);

14% имат билатерални РСС, 9% са малигненни; средна възраст на презентация – 42 години.³⁰⁻³⁴ *NF1*-РСС по-често са композитни, съдържащи ганглийни клетки и гангионевроматозна строма.³⁵ Други хистологични отлици от спорадичните тумори не се намират, което е обяснимо и предвид факта, че в ~ 20 – 40% от спорадичните РСС и PGL се намират соматични *NF1*-мутации.¹

Синдром на наследствен/фамилен феохромоцитом-параганглиом

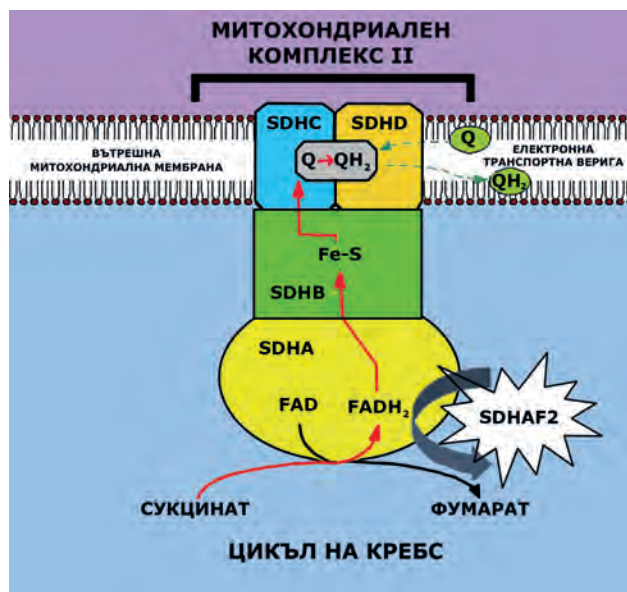
Това е автозомно доминантен туморен синдром, гължащ се на мутации в гените, кодиращи субединиците на сукцинат дехидрогеназата (SDH) (Табл. 1).³⁶ PGL и РСС при този синдром се съчетават с GIST, бърбечноклетъчен карцином и хипофизарен аденом. Въпреки че реалната честота на наследствения PGL/РСС синдром е трудно да бъде изчислена, *Welanders et al.* посочват 1:50 000 до 1:20 000 население.⁹

SDH представлява митохондриален ензимен комплекс, наречен митохондриален комплекс II, съставен от четири субединици: SDHA, SDHB, SDHC и SDHD (Фиг. 1), кодирани от ядрени гени (*SDHA, SDHB, SDHC, SDHD* или *SDHx*).³⁶⁻³⁸ Допълнителен ген – *SDHAF2*, кодира фактор, необходим за асамблиране и функциониране на SDHA. Субединиците А и В са хидрофилни и имат каталитична функция, докато С и D са хидрофобни и „заковчават” ензимния комплекс във вътрешната митохондриална мембрана. SDH е ключов респираторен ензим и е единственият, свързващ две метаболитни вериги. Ангажиран е в цикъла на *Krebs*, където превръща сукцината във фумарат, като придвижва отделените електрони към електронните транспортни вериги и коензим Q, участвайки в окислителното фосфорилиране и производство на АТФ. Откриването на

НАСЛЕДСТВЕН ФЕОХРОМОЦИТОМ/ПАРАГАНГЛИОМ

мутация в *SDHD* при пациенти с фамилен PGL през 2000 г. е блестящо потвърждение на теорията на *Otto Warburg* от средата на XX век за връзка между респираторния метаболизъм и канцерогенезата.³⁹ При дефицит на SDH акумулирането на сукцинат инхибира протеозомната деградация на *HIF1 α* , който служи като транскрипционен активатор на голям брой ядрени таргетни гени, имащи отношение към туморната ангиогенеза и пролиферация. По този начин в отсъствие на хипоксия се реализира псевдохипоксичен отговор, подобен на механизма, лежащ в основата на синдрома на *VHL*. В допълнение днес сукцинатът се счита за „онкометаболит“, тъй като високото му ниво при *SDH*-дефицитни тумори предизвиква промоторно хиперметиране на ключови за невроендокринната диференциация гени.³⁹

Синдромната предразположеност към PGL и другите *SDH*-асоциирани тумори се реализира почти винаги при наличие на герминативна *loss-of-function* мутация в *SDHx*-гените с допълнителна инактивация на дивия тип алел, правейки соматичните билелелни мутации на тези гени казуистика.³⁷



Фигура 1. Схема на митохондриален ензимен комплекс II

Герминативни мутации съответно в *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* и *SDHAF2* са в основата на пет клинично обособени синдрома, означавани като PGL 1 – 5, унаследявани автосомно доминантно, но с изключително вариабилна пенетрантност. Колективно тези мутации са отговорни за голяма част от наследствените PGL и PCC, като се установяват и в ~10% от клинично спорадичните тумори, без фамилен или синдромна анамнеза; доказват се при ~30% от педиатричните и в 30 – 40% от метастатичните случаи.³⁶ Мутации в *SDHx* се намират и при синдрома на *Carney-Stratakis* (CCS), означаван още като диада на *Carney*, както и в част от случаите с триада на *Carney*.

PGL1-синдром. Дължи се на мутация на *SDHD* (както и част от случаите с CCS), картиран в 11q23.1-хромозен локус. При него се наблюдава ефект на родителския произход (*parent-of-origin*) с развитие на заболяване само при унаследяване на мутацията от бащата, което води до прескачане на поколения в засегнатите фамилии.³⁶ PGL1 предразполага най-вече към развитие на парасимпатикови, често мултиплени PGL с бенигнен клиничен ход, локализирани предимно в областта на глава и шия, но също към симпатикови PGL и PCC.^{33, 40-43} Средна възраст на презентацията на заболяването е 35 години, като пенетрантността на PCC/PGL при носители на *SDHD*-мутация достига 86% до 50-годишна възраст.⁴⁰

PGL2-синдром. Той е много рядък, дължи се на *SDHAF2*-мутация (11q12.2) и е унаследяван подобно на PGL1 (*parent-of-origin-ефект*) със 100% пенетрантност до 45 години.⁴⁴ При пациентите от засегнати фамилии се наблюдават само парасимпатикови PGL, в 87% от случаите мултиплени, без метастази, със средна възраст на презентацията – 32 години.⁴⁵⁻⁴⁶

PGL3-синдром. Също е рядък, в резултат на *SDHC*-мутация (1q23.3). Най-често

се развиват парасимпатикови PGL в областта на глава и шия, основно на каротидното телце. Средната възраст на презентация е 43 години, като само 20 – 25% от пациентите са с фамилна история за PGL, насочвайки към непълна пенетрантност.^{33, 42, 47}

PGL4-синдром. Асоцииран е със *SDHB*-мутация (1p36.13); той е не само най-чест от всички PGL-синдроми (намира се в 6 – 8% от всички пациенти с PCC/PGL), но и най-малогнен – към него се числят 30 – 70% от метастатичните случаи.³⁶ Обичайно се проявява със симпатикови PGL (предимно абдоминално локализиран, с норadrenergичен фенотип), но също с парасимпатикови и PCC, като се комбинира със *SDH*-гефицитни GIST, бъбречни карциноми и хипофизарни аденоми. Средна възраст на презентация е 33 години, а 21% от пациентите са с мултиплени PGL.^{33, 40-43, 48} Генетични проучвания на клинично спорадични PCC/PGL случаи показват *SDHB*-мутации в 5% от пациентите с PGL в областта на глава и шия и 9.5% от тези с PCC.⁸

PGL5-синдром. Развива се при *SDHA*-мутация (5p15.33), среща се рядко и се характеризира с развитие на симпатикови и парасимпатикови PGL, също PCC, средно на 40-годишна възраст, комбинирани с GIST и питуитарни аденоми.⁴⁹⁻⁵⁰ Документирани са метастази при *SDHA*-тумори, развили се 16, 23 и дори 37 години след хирургично отстраняване на първичните тумори.⁵¹ *SDHA*-мутации се намират и при здрави контроли, което предполага много ниска пенетрантност.^{8, 36}

Триада на Carney. Въпреки че се счита за ненаследствено заболяване в резултат на промоторно хиперметиране на *SDHC*, в ~ 10% от случаите се намират герминативни мутации в *SDHA*, *SDHB* или *SDHD*.³⁶ В класическия вид представлява комбинация от PGL/PCC, GIST и белодробни хондроми, но са описани и случаи с PCC, езофагеални лейомиоми и адренокортикални аденоми.^{52, 53}

Честотата на синдрома е много ниска. Засяга предимно млади жени, средно на 21 години. Около 20% от пациентите развиват и трите туморни лезии, а обичайно се проявяват само GIST и хондроми. При проучване на 79 пациенти с триада на *Carney* 37 (47%) имат PGL и/или PCC: 92% са с PGL (в 22% мултиплени), 16% са с PCC. Средна възраст на презентация е 28 години, а метастази са установени в 11%.⁵²⁻⁵⁴

Синдром на Carney-Stratakis (guaга на Carney). Дефинира се като комбинация от PGL/PCC и GIST. За разлика от триадата при CSS съотношението мъже – жени е приблизително еднакво, средна възраст 23 години. Около половината от пациентите развиват само PGL, често мултиплени, без метастази.⁵³⁻⁵⁴

SDH-гефицитните PCC/PGL не притежават специфични хистологични белези: съставени са от предимно окръглени клетки, понякога с релативно светла цитоплазма и почти винаги с добре развита гнездна архитектура и проминираща микросъдова мрежа.^{36, 37} За сметка на това ИХХ предлага надежден диагностичен маркер чрез използване на антитяло срещу *SDHB*. Ако който и да било компонент от митохондриалния ензимен комплекс II липсва, то целият *SDH*-комплекс не може да се образува, *SDHB*-субединицата преминава от митохондриалния матрикс в цитоплазмата, където бързо деградира. По този начин липсата на ИХХ-експресия при изследване с *SDHB*-антитяло представлява бърз сурогатен метод за откриване на синдромно заболяване, свързано с мутация в *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2* или *SDHC*-епимутация (промоторно хиперметиране). В допълнение към загубата на *SDHB*-експресия може да се добави и изследване за *SDHA*, което ще бъде негативно само при *SDHA*-мутация. До този момент опитите за ИХХ-сепариране на *SDHC*- и *SDHD*-мутациите са неуспешни. При ин-

терпретация на ИХХ-изследване на SDHB трябва задължително да се идентифицира позитивна вътрешна контрола. За такава служат ендотелни, стромални или възпалителни клетки, демонстриращи ясно видимо грануларно цитоплазмено оцветяване, кореспондиращо на разпределението на митохондриите. Наличието на дифузно цитоплазмено оцветяване, контрастиращо по интензитета на грануларното във вътрешната контрола от немуморни клетки, индикира наличие на SDH-гефицит и се наблюдава релативно често при *SDHD*-мутации. Според *Gill* VHL-асоциирани тумори, както и тумори с оптически светла цитоплазма, показват намалена експресия на SDHB и могат неправилно да бъдат класифицирани като SDH-гефицитни.³⁷ Прагматичният подход при туморите със светла цитоплазма изисква търсене на участъци с по-еозинофилен вид или изследване с друг митохондриален маркер – например фумарат хидратаза, като едновременната липса на експресия на двата митохондриални маркера прави малко вероятна диагнозата SDH-гефицитна неоплазма.

За разлика от PCC/PGL, SDH-гефицитните GIST проявяват характерни клинични и морфологични белези, които трябва да бъдат идентифицирани при появата им като начална манифестация на синдромно заболяване.^{37, 54-56} Те се срещат в детска и млада възраст, локализирани са в стомаха, често са мултифокални или с плексиформен растеж и са съставени от епителоидни клетки, показващи интензивна ИХХ-експресия на KIT и DOG1, както и липса на SDHB-експресия.

SDH-гефицитните ренални карциноми от 2016 г. представляват самостоятелна нозологична единица в WHO-класификацията на бъбречни тумори. Те са редки (само 0.05% до 0.2% от бъбречните карциноми), средна възраст на презентация е 38 години, при леко доминиране на мъжкия пол (1.8:1).^{37, 57} Въпреки че са добре отграничени, SDH-ге-

фицитните карциноми обикновено включват по периферията си бенигнени структури. Туморните клетки са кубоидални, с трудно различими клетъчни граници, подредени в солидни гнезда или около кистични пространства. Много характерна е еозинофилната или флокулентна цитоплазма, демонстрираща при насочено търсене цитоплазмени инклузии. Препоръчва се при всички бъбречни тумори с необичайна хистология, както и при пациенти с релевантна фамилна или туморна анамнеза, да бъде направено ИХХ-оцветяване за SDHB. Това изследване е прелюдия към генетично тестване, препоръчвано при всички пациенти с PCC/PGL с изключение на тези, при които клинично се диагностицира NF1. Експресията на SDHB/A, съчетана с измерване на плазмена концентрация на катехоламини и техни метаболити, е в основата на алгоритъм, определящ реда за тестване на определени гени при таргетно секвениране, което снижава себестойността на генетичното изследване.⁸ Класифицирането на PCC/PGL като наследствено асоциирани е от голямо значение при вземане на терапевтични решения и клинично проследяване на пациентите. Например при *SDHB*-мутантен PCC унилатералната адреналектомия представлява метод на избор предвид високия риск за малигнено поведение и слабата възможност за наличие на билатерални тумори, докато пациенти с MEN2 и VHL могат да се възползват от съхраняваща надбъбречния кортекс хирургия поради нисък риск за малигненост и висок – за билатералност.

Нови гени, синдроми и молекулярна таксономия на PCC/PGL

По правило PCC/PGL са неоплазмите с най-висока степен на наследственост сред всички ендокринни тумори. Проектът The

Cancer Genome Atlas идентифицира мутации в 73% от изследваните PCC/PGL: 27% като част от генетични синдроми с герминативни мутации, останалите 46% представляват соматични мутации при пациенти със спорадично заболяване.⁵⁸ Към момента съществуват поне 12 различни генетични синдрома и най-малко 15 добре охарактеризирани гена, както и непрекъснато разширяващ се списък на потенциални гени, клинично модифициращи заболяването. Въпреки това генетично многообразието, изследване на РНК-експресионни профили групира PCC/PGL в няколко клъстера, залезнали в основата на тристепенна молекулярна класификация на PCC/PGL като псевдохипоксични, *wnt*- и киназа-сигнални.⁵⁸⁻⁶⁰ Всеки от трите клъстера, в които се групират PCC/PGL, притежава уникален молекулярен, клиничен, биохимичен и образен фенотип, който може да се използва за персонализирана грижа, прецизна медицина и таргетна терапия.

Псевдохипоксични PCC/PGL. При тази група се развива псевдохипоксичен отговор в резултат на стабилизация на HIF при нормално ниво на кислород. Реализира се по два различни механизма, подразделящи псевдохипоксичните PCC/PGL на тумори с натрупване на онкометаболити от цикъла на *Krebs* и на такива, при които директно се уврежда обмяната на HIF. Повечето от пациентите в първата субгрупа (10 – 15% от всички PCC/PGL) са с фамилен PGL, асоциирани с герминативни мутации в *SDHx*, при останалите се намират мутации в гените, кодиращи фумарат хидратаза (FH) и малат дехидрогеназа (MDH2). Акумулирането на онкометаболитите сукцинат, фумарат или малат инхибира ензими, включени в клетъчните сигнални пътища и поддържащото на стабилността на хроматина. Освен в патогенезата на PCC/PGL, FH играе роля за развитие на кожни и маточни лейомиоми и папиларни бъбречноклетъчни карциноми и е

в основата на *Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma syndrome*⁶¹ (Табл. 1). Втората субгрупа псевдохипоксични PCC/PGL (15 – 20%) е свързана с мутации във *VHL*, *EPAS1*, *EGLN1* и *EGLN2*. Пациенти с герминативни или мозаечни *gain-of-function* мутации в *EPAS1* се проявяват клинично с комбинация от PCC/PGL, соматостатином и полицитемия (синдром на *Pacak-Zhuang*⁶²) (Табл. 1).

Wnt-сигнални PCC/PGL. Те 5 – 10% от PCC/PGL. Всички пациенти от тази група имат спорадично заболяване със соматични мутации в *CSDE1* и *MAML3*, активиращи *Wnt*- и *Hedgehog*-сигнални пътища. *Wnt*-PCC/PGL са по-агресивни, с по-голям риск за поява на рецидив или метастази.

Киназа-сигнални PCC/PGL. Те са 50 – 60% от PCC/PGL. Повечето от пациентите са с MEN2, малцина са с NF1 или с фамилен PCC/PGL, свързани с мутации в *TMEM127* или *MAX*. Соматични *gain-of-function* мутации в *HRAS* са наскоро валидирани като драйвърно събитие в патогенезата на PCC/PGL; предстои да бъде изяснена ролята на *FGFR1*, *KIF1B* и *MET*.

Заклучение

Наследственият PCC/PGL очертава хоризонт за развитие на следващо поколение патолози, отваряйки врата за превантивна онкология. В бъдеще ще станем свидетели на нов том в пета редакция на WHO-класификация на туморите заболявания, изцяло посветен на наследствени туморни синдроми.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tischler AS, et al. Tumours of the adrenal medulla and extra-adrenal paraganglia. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO classification of tumours of endocrine organs (4th edition). IARC, Lyon, 2017: pp: 179-207
2. Jimenez C et al. Adrenal-Neuroendocrine Tumors. In: Amin MB (ed.) AJCC Cancer staging manual 8th edition. American Joint Committee on Cancer, 2017,

- pp: 919-927
3. Turchini J, et al. Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology* 2018; 27: 97-105
 4. Tischler AS, deKrijger RR. 15 years of paraganglioma: Pathology of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(4): T123-133
 5. Ayala-Ramirez M, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): 717-725
 6. Assadipour Y, et al. SDHB mutation status and tumor size but not tumor grade are important predictors of clinical outcome in pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. *Surgery* 2017; 161(1): 230-239
 7. LiVolsi V, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO classification of tumours of endocrine organs (4th edition). IARC, Lyon, 2017: pp: 248-252
 8. Korpershoek E, et al. Familial endocrine tumours: pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas – an update. *Diagn Histopathol* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2017.06.001>
 9. Welander J, et al. Genetic and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 2011, 18: R253-276
 10. Lairmore TC, et al. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg* 1993; 217: 595-601.
 11. Modigliani E, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European Study. *J Intern Med* 1995; 238: 363-367
 12. Quayle FJ, et al. Pheochromocytoma penetrance varies by RET mutation in MEN 2A. *Surgery* 2007;142: 800-805
 13. Rodriguez JM, et al. Pheochromocytoma in MEN 2A syndrome. Study of 54 patients. *World J Surg* 2008; 32: 2520-2526
 14. Toledo SP, et al. Penetrance and clinical features of pheochromocytoma in a six-generation family carrying a germline TMEM127 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2): E308-318
 15. Papatomas TG, et al. Paragangliomas: update on differential diagnostic considerations, composite tumors, and recent genetic developments. *Semin Diagn Pathol* 2013; 30(3): 207-223
 16. Couvelard A, et al. Von Hippel-Lindau syndrome. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO classification of tumours of endocrine organs (4th edition). IARC, Lyon, 2017: pp: 257-261
 17. Knudson AG. Hereditary cancer: two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 135-140
 18. Neumann HP, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1531-1538
 19. Richard S, et al. Pheochromocytoma as the first manifestation of von Hippel-Lindau disease. *Surgery* 1993; 116: 1076-1081
 20. Walther MM, et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol* 1999; 162: 659-664
 21. Baghai M, et al. Pheochromocytomas and paragangliomas in von Hippel-Lindau disease: a role for laparoscopic and cortical-sparing surgery. *Arch Surg* 2002; 137: 682-689
 22. Amar L, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8812-8818
 23. Mannelli M, et al. Clinically guided genetic screening in a large cohort of italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1541-1547
 24. Perren A, et al. Neurofibromatosis type 1. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO classification of tumours of endocrine organs (4th edition). IARC, Lyon, 2017: pp: 266-268
 25. Boyd KP, et al. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 1-14
 26. Martin GA, et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* 1990; 63: 843-849
 27. Johannessen CM, et al. TORC1 is essential for NF1-associated malignancies. *Curr Biol* 2008; 18: 56-62
 28. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Mosaicism in sporadic neurofibromatosis type 1: variations on a theme common to other hereditary cancer syndromes? *J Med Genet* 2008; 45: 622-631

29. DeBella K, et al. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105: 608-614
30. Walther MM, et al. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol* 1999; 162: 1582-1586
31. Amar L, et al. 2005 Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8812-8818
32. Bausch B, et al. 2007 Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2784-2792
33. Mannelli M, et al. Clinically guided genetic screening in a large cohort of italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1541-1547
34. Zinnamosca L, et al. Neurofibromatosis type 1 (NF1) and pheochromocytoma: prevalence, clinical and cardiovascular aspects. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 317-325
35. Kimura N, et al. Neurofibromin and NF1 gene analysis in composite pheochromocytoma and tumors associated with von Recklinghausen's disease. *Mod Pathol* 2002; 15(3): 183-188
36. Tischler AS, et al. Familial pheochromocytoma-paraganglioma syndrome caused by *SDHB*, *SDHC*, and *SDHD* mutations. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO classification of tumours of endocrine organs (4th edition). IARC, Lyon, 2017: pp. 282-285
37. Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. *Histopathology* 2018; 72(1): 106-116
38. Lussey-Lepoutre C, et al. Mitochondrial Deficiencies in the Predisposition to Paraganglioma. *Metabolites* 2017; 7(2): E17
39. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science* 1956; 124: 269-270
40. Neumann HP, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with *SDHB* and *SDHD* gene mutations. *JAMA* 2004; 292: 943-951
41. Benn DE, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 827-836
42. Burnichon N, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2817-2827
43. Ricketts CJ, et al. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in *SDHB* and *SDHD*. *Hum Mut* 2010; 31: 41-51
44. van Baars FM, et al. Familial non-chromaffinic paragangliomas (glomus tumors). Clinical and genetic aspects (abridged). *Acta Oto-Laryngol* 1981; 91: 589-593
45. Bayley JP, et al. *SDHAF2* mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. *Lancet Oncol* 2010; 11: 366-372
46. Kunst HP, et al. *SDHAF2* (*PGL2-SDH5*) and hereditary head and neck paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 247-254
47. Schiavi F, et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the *SDHC* gene. *JAMA* 2005; 294: 2057-2063
48. Srirangalingam U, et al. Clinical manifestations of familial paraganglioma and phaeochromocytomas in succinate dehydrogenase B (*SDH-B*) gene mutation carriers. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 587-596
49. Burnichon N, et al. *SDHA* is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3011-3020
50. Korpershoek E, et al. *SDHA* immunohistochemistry detects germline *SDHA* gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1472-E1476
51. Casey RT, et al. A case of a metastatic *SDHA* mutated paraganglioma re-presenting twenty-three years after initial surgery. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(8): L69-L71
52. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 543-552
53. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med* 2009; 266: 43-52
54. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet* 2002; 108: 132-139
55. Gill AJ, et al. Immunohistochemistry for *SDHB* divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types. *Am J Surg Path* 2011; 34: 636-644
56. Gaal J, et al. *SDHB* immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2011; 24(1): 147-151

НАСЛЕДСТВЕН ФЕОХРОМОЦИТОМ/ПАРААНГЛИОМ

57. Gill AJ, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(12): 1588-1602
58. Fishbein L, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancer Cell* 2017; 31(2): 181-193
59. Favier J, et al. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 101-111
60. Crona J, et al. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification. *Endocr Rev* 2017; 38(6): 489-515
61. Menko FH, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer* 2014; 13(4): 637-644
62. Pacak K, et al. New syndrome of paraganglioma and somatostatinoma associated with polycythemia. *J Clin Oncol* 2013; 31(13): 1690-1698

ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНА РАДИОНУКЛИДНА ТЕРАПИЯ (ПРРТ) ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛИ ИЛИ МЕТАСТАТИЧНИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

проф. д-р Соня Сергиева дм¹

доц. д-р Павел Бочев дм²

проф. д-р Ирена Костадинова дмн³

д-р Албена Факирова⁴

д-р Божил Робев⁵

¹Отделение по нуклеарна медицина, СБАЛОЗ – София

²Българско дружество по нуклеарна медицина

³Клиника по нуклеарна медицина, *Аджибадем Сити Клиник* – София

⁴Клиника по патоморфология ВМА – София

⁵Клиника по онкология и хематология, УМБАЛ *Св. Иван Рилски* – София

ОБЗОР

Свърхекспресията на соматостатинови рецептори от малигнено трансформирани клетки се използва като таргет за визуализиране на невроендокринните тумори (НЕТи) посредством различни нуклеарномедицински методи и прицелна радионуклидна терапия. Пептид-рецепторната радионуклидна терапия (ПРРТ) е системно цитотоксично лечение със соматостатинови аналози, маркирани с терапевтични радионуклиди, приложимо при неоперабилни, локално авансирани или метастатични НЕТ-и, експресиращи соматостатинови рецептори. Радиоактивните аналози на соматостатина представляват прототип и най-успешна парадигма на съвременната концепция за персонализираното лечение тераностика (диагностика и терапия) – реализира се специфична диагностика и прицелно ефективно лечение след прилагане на една и съща таргетна молекула, свързана с различни радионуклиди съответно за диагностични или терапевтични цели при прогресиращи авансирани НЕТ-и.

Увод

По-голямата част от невроендокринните тумори (НЕТи) показват свърхекспресия на повърхностноклетъчни соматостатинови рецептори SSTR1-SSTR5, взаимодействащи с естествените сома-

тостатинови фракции, като това зависи от хистологичната диференциация и вида на тумора.¹⁻⁶ Имунохистохимични изследвания при гастроентеропанкреатични (ГЕП) НЕТ-и показват, че в най-голям процент се експресира тип SSTR2 (84 – 100% от случаи-

те с G1-G2), в по-малка степен – SSTR3 (53 – 79%) и SSTR5 (55 – 83%), като честотата намалява съответно до 23% при G3-фенотип.^{5,6} Свърхекспресията на соматостатинови рецептори от малигнено трансформирани клетки се използва като таргет за визуализиране на НЕТ посредством различни нуклеарномедицински методи и прицелна радионуклидна терапия.⁶

Основни принципи и механизъм на терапевтичния ефект при пептид-рецепторната радионуклидна терапия

Пептид-рецепторната радионуклидна терапия (ПРРТ) е системно цитотоксично лечение със соматостатинови аналози, маркирани с терапевтични радионуклиди, приложимо при неоперабилни, локално авансирани или метастатични НЕТ-и, експресиращи соматостатинови рецептори.⁷ Въз основа на резултатите от фаза III многоцентрово рандомизирано клинично изпитване NETTER-1^{8,9} американската агенцията за храни и лекарства (FDA) публикува през януари 2018 г. официално разрешение за приложението на радиофармацевтиката *Lutetium*[¹⁷⁷Lu]*oxodotreotide* за лечение на високодиференцирани G1 и умерено диференцирани G2 невроендокринни тумори със SSTR-експресия и гастроентеропанкреатичен произход (ГЕ-ПНЕТ-и), локализувани в трите етажа на храносмилателната система. Радиоактивните аналози на соматостатина представляват прототип и най-успешна парадигма на съвременната концепция за персонализираното лечение терапостика (*терапия* и *диагностика*) – реализира се специфична диагностика и прицелно ефективно лечение след прилагане на една и съща таргетна молекула, свързана с различни радионуклиди съответно за диагностични или терапевтични

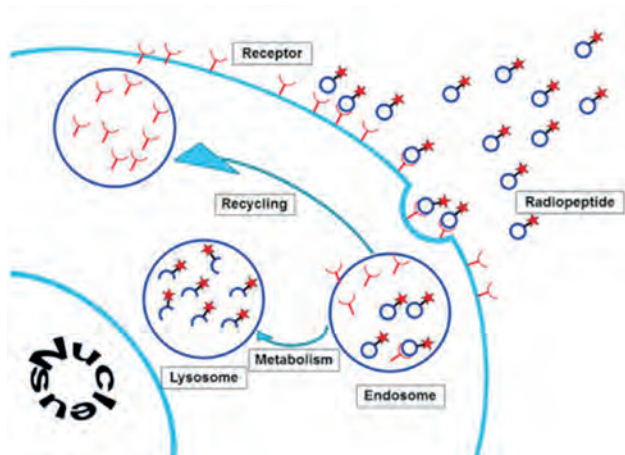
цели при прогресиращи авансирани НЕТ-и.¹⁰⁻¹²

Соматостатинови аналози, маркирани с ^{99m}Tc/⁶⁸Ga за провеждане на диагностични SPECT/CT или PET/CT изследвания, се препоръчват за определяне на биологична характеристика на НЕТ-и, съответно за наличие и степен на свърхекспресия на соматостатинови рецептори като предиктивен маркер за терапевтичен ефект от метаболитната брахитерапия с ¹⁷⁷Lu/⁹⁰Y-радиофармацевтици.¹⁰⁻¹² Това обуславя развитието на синтетични соматостатинови аналози, напр. *octreotide*, и разнообразие от радиоактивно белязани радиофармацевтици. Терапевтичната им ефикасност е свързана с висок афинитет към подтип 2 на соматостатинови рецептори (SSTR2) и умерен афинитет към подтип 3 (SSTR3) и подтип 5 (SSTR5), експресиращи от G1 и G2 диференцираните НЕТ-и.¹²

Механизъм на терапевтичния ефект при ПРРТ. След взаимодействието с повърхностноклетъчни SSTR-рецептори на НЕТ-и радиоактивните аналози на соматостатина се концентрират в ендозоми на цитозола, където радиофармацевтичният препарат се метаболизира; радионуклидните молекули се отделят от сандостатиновия аналог и се съхраняват в лизозомите; това позволява гълго облъчване на туморни клетки с разрушителен ефект върху ДНК-молекулите и други вътреклетъчни структури, вкл. митохондриите, чрез бета-емисия, излъчвана от радионуклида, и последваща апоптоза (Фиг. 1).¹³

Методът на ПРРТ е въведен в клиничната практика през 1994 г. с използване на високи дози ¹¹¹In-DTPA0-D-Phe1 или ¹¹¹In-пептидтреотид.¹⁴ Основание за приложението му е наличие на малка фракция *Auger*-електрони в неговия енергиен спектър, който оказва мощен деструктивен ефект върху ядрото и ДНК-молекулите. Това лечение води до облекчаване на клиничната сим-

ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНА РАДИОНУКЛИДНА ТЕРАПИЯ



Фигура 1. Механизъм на действие на терапията с пептиден рецептор радионуклид – радиомаркираните аналози на соматостатина се интернализират в цитозола, продуктите на разпадане на радиоактивните белазаните пептиди се съхраняват в лизозоми, което позволява дълго облъчване и деструкция на ДНК в туморни клетки

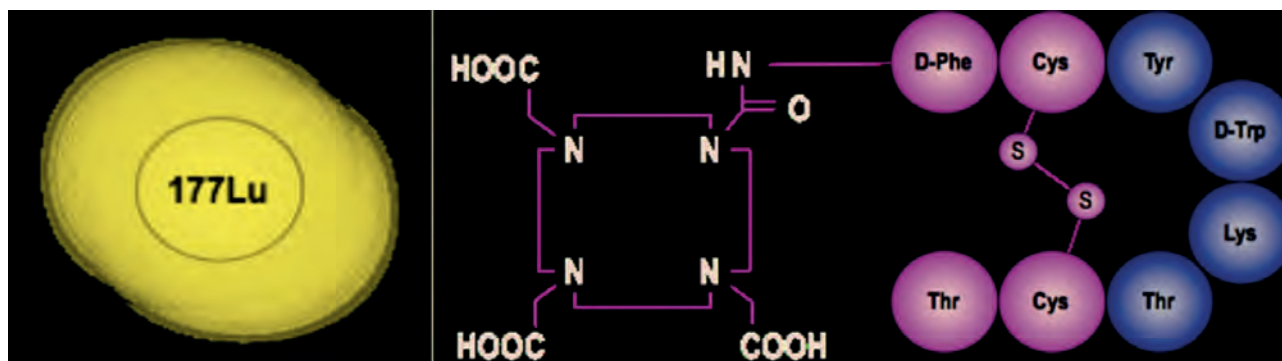
птоматика и повишаване на качеството на живот на пациентите с метастазирани ГЕП-НЕТ-ци, но постигането на ремисия и обективен туморен отговор са регистрирани само при отделни болни.^{14,15}

Следващото поколение аналози се състоят от модифициран соматостатинов аналог (Tyr^3) *octreotide* и различен хелатор, DOTA вместо DTPA, което позволява стабилно свързване на пептидната верига с бета-излъчващия радионуклид ^{90}Y ^{13, 14}; този радионуклид е с по-висока енергия и по-дълъг обхват на лъчение, а емитираните частици са с максимална енергия 2.27 MeV, диапазон на проникване в тъканите $R_{\beta max}$ – 11 mm и полуживот $T_{2/1}$ – 64 часа.¹⁵ Обективна реакция след няколко цикъла с ^{90}Y -октреотид стимулира допълнително няколко фаза I – II изпитвания.¹⁶⁻¹⁹

Клиничен протокол за ^{90}Y -октреотид. Индивидуалната доза радиоактивност, възприета в повечето европейски центрове, е 3.7GBq/m² за единична апликация; провеждат се от 4 до 6 курса на лечение през средно двумесечни интервали. Радиопептидът

се прилага бавно интравенозно в продължение на 20 – 30 минути в 100 ml физиологичен разтвор. Кумулативната активност, фракционирана в множество цикли, се изчислява въз основа на резултати от образните методи за степен на терапевтичния отговор. Времето на фракциониране на всеки 6 до 9 седмици се основава на изчисления за времето на възстановяване от възможна остра хематологична токсичност.^{14, 16-19} За да се намали бъбречната доза на облъчване и предотвратяване на нефротоксични реакции, пациентите се премедукират с интравенозна инфузия на положително заредени аминокиселини (лизин 2.5% и аргинин 2.5%). Поддържа се скорост на гломерулна филтрация > 30 ml/min/1.73m².^{14, 16-19} Наблюдавани нежелани реакции са стомашно-чревни симптоми като леко гадене, понякога и повръщане, лесно контролирани с подходящо лечение. Отчетените обективни терапевтични отговори варират от 4% до 33%. Разликите в дозите на цикъла и приложената кумулативна доза, както и разликите в характеристиките на пациента (типове тумори, индивидуален статус) правят практически невъзможно сравнението на тези проучвания. Различни изпитвания отчитат медианна преживяемост без прогресия (ПБП), варираща от 17 до 29 месеца, и средната обща преживяемост (ОП) от 22 до 37 месеца.¹⁶⁻¹⁹

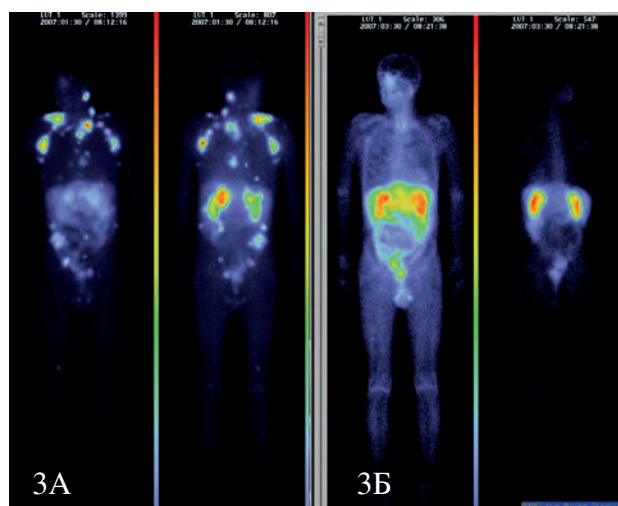
От 2000 г. е разработен и клинично приложен по-ефективен аналог, с 6- до 9-кратно по-висок афинитет към SSTR2 – ^{177}Lu -DOTA⁰ [Tyr-3,Thr-8]-octreotate (Фиг. 2). ^{177}Lu е с по-малка енергия и по-кратък обхват на лъчение в сравнение с ^{90}Y ^{13,14}. Това е идеалният случай, в който планирането на ПРРТ се извършва със същия комплекс хелатор/пептид, както и предиктивното диагностично изследване.^{13, 20}



Фигура 2. Молекула на $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$

Терапевтичният ефект на $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ се проследява във фаза III проучване NETTER-1⁹ върху 229 болни с добре диференцирани (G1 и G2) метастатични интестинални НЕТ-и, които имат позитивен нукларномедицински образ за свръхекспресия на соматостатинови рецептори. Аплицирана е фиксирана доза от 7.4 GBq на всеки 8 седмици, като един терапевтичен курс се състои от четири интравенозни инфузии плюс поддържаща терапия с *octreotide* LAR. Резултатите са сравнени с контролна група, при която е прилаган само високодозов (60 mg) *octreotide* LAR. Основната цел е ПБП, степен на обективен отговор, ОП и профил на безопасност. Резултатите показват, че честотата на ПБП на 20-и месец е 65.2% (95% CI 50.0-76.8) в групата с $^{177}\text{Lu-Dotatate}$ и 10.8% (95% CI 3.5-23.0) в контролната група. Процентът на терапевтичен отговор е 18% срещу 3% ($p < 0.001$). В планирания междинен анализ на ОП са настъпили 14 смъртни случая срещу 26 ($p = 0.004$). Неутропения, тромбоцитопения и лимфопения от степен 3 или 4 са наблюдавани съотв. при 1%, 2% и 9% от пациентите на $^{177}\text{Lu-Dotatate}$. В заключение: лечението с $^{177}\text{Lu-Dotatate}$ води до значимо по-продължителна ПБП и значително по-висока честота на отговор, отколкото висока доза *octreotide* LAR (Фиг. 3).

Резултатите от приложението на клинични протоколи с комбинирани $^{177}\text{Lu} + ^{90}\text{Y}$ -маркирани пептиди са публикувани с оглед



Фигура 3. Целотелесно изобразяване на биоразпределението на $^{177}\text{Lu-Dotatate}$, проведено 24 часа след апликация на болен с ГЕП-НЕТ: 3А. Наблюдават се множествени хиперфиксиращи метастатични лезии след проведен 1 курс на ПРРТ; 3Б. Целотелесно изобразяване след II курс ПРРТ – визуализират се редуция на повече от 80% от метастатичните лезии и данни за много добър терапевтичен отговор (любезно предоставен от Ulrike Garske-Román, УБ Упсаала)

оптимално използване на различните физични свойства на двата радионуклида. Терапевтичната комбинация трябва да позволи едновременно лечение на големи лезии (въз основа на по-висок енергиен диапазон и съответна степен на проникване на частиците, излъчвани от ^{90}Y), както и на малки лезии (въз основа на по-ниска енергийна стойност и пробег на частиците, емитирани от ^{177}Lu) (Табл. 1).

ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНА РАДИОНУКЛИДНА ТЕРАПИЯ

Таблица 1. Физични характеристики на терапевтичните радионуклиди ^{177}Lu и ^{90}Y

Радионуклид	^{177}Lu	^{90}Y
Период на полуразпад (T1/2)	6.7 гена	64 часа
Тъканна прониквателност	1-2 mm	10 mm
β -енергия	Средна енергия 0.5 MeV	Висока енергия 2.27MeV
γ -енергия	Да: НЕТ-визуализация	Не

Резултатите от ПРРТ, извършени в кохорта от 69 пациенти, лекувани с различни комбинации от $^{177}\text{Lu}+^{90}\text{Y}$ -радиопептиди, показва частична ремисия при 28% и стабилизация – при 34% от болните.²⁴ Като цяло ПРРТ е с добра поносимост; в повечето случаи се наблюдава умерена токсичност, ако се предприеме необходимата нефропротективна премедикация и фракционирана кумулативна радиоактивност с хематопротективна стойност.²¹⁻²³ Провеждането на диагностични изследвания с $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{68}\text{Ga}$ -маркирани соматостатинови аналози на принципа на тераностиката предопределя в значителна степен ефективността от ПРРТ при НЕТ-и.²⁰⁻²³

ПРРТ при катехоламин-продуциращи невроендокринни тумори

Тези НЕТ-и най-често са локализиращи в надбъбречна медула. Прилага се ^{131}I *metaiodobenzylguanidine* (MIBG). Същият радиофармацевтик или белязан с ^{123}I е разработен за визуализация на тумори на надбъбречна медула. Радиофармацевтиктът попада в клетките чрез активен транспорт на епинефрин и се съхранява интрацелуларно в невросекреторни гранули. Предвид висока специфичност и отношение тумор/фон маркираният с терапевтични дози ^{131}I -MIBG е основен терапевтичен агент при пациенти с малигнен феохромоцитом/параганглиом,

специално при локално авансирани нерезектабилни тумори и метастатична болест.²⁵ Лечението с ^{131}I -MIBG води до 25-55% туморен отговор, като се постига промяна в биохимичните показатели и симптомите, съответно при 67% и 89%.²⁷⁻³⁰ На този етап липсва дефинитивно утвърден протокол за провеждане на лечението; някои данни сочат, че по-кратки режими с интермедиерна активност са поне толкова ефективни, както и пролонгирани нискодозови режими (с по-ниска токсичност и по-кратък цикъл на лечение).³⁰ Задължително условие за провеждане на MIBG-терапия е наличие на позитивен $^{123/131}\text{I}$ -MIBG-скан, като при бързо растящи тумори и тумори с ниска фиксация на MIBG се предпочита химиотерапия.³⁰ Методът на ^{131}I -MIBG е потенциално приложим при всички НЕТ-и, които показват достатъчна фиксация на MIBG при сцинтиграфско изследване, но като цяло наличните данни се базират на отделни случаи или малки серии, поради което не могат да се дефинират показания, базирани на доказателства.

Заклучение

1. Пептид-рецепторната радионуклидна терапия (с ^{177}Lu -dotatate octreotate или ^{90}Y -octreotide) се препоръчва при неоперабилни, локално авансирани или метастатични гастроентеропанкреасни G1 и G2 невроендокринни тумори, експресиращи соматостатинови рецептори, локализиращи в трите етажа на храносмилателната система.

2. Пептид-рецепторна радионуклидна терапия се обсъжда само при тумори с позитивни нуклеарномедицински СPECT-CT или ПЕТ-КТ изследвания, проведени с $^{99m}\text{Tc}/^{68}\text{Ga}$ – соматостатинови аналози, доказващи свърхекспресия на соматостатинови аналози.

3. Препоръчва се провеждане на нефро- и хематопротективна премедикация.

4. Радионуклидна терапия с ^{131}I -MIBG може да се обсъжда като терапевтична алтернатива за малигнен феохромоцитом/параганглиом при локално авансирани нерезектабилни тумори или далечни метастази.

5. Радионуклидната терапия с ^{131}I -MIBG е алтернатива при други метастатични невроендокринни тумори, освен малигнен феохромоцитом/параганглиом, само ако е налице достатъчна каптация при дозиметрично планиране/сцинтиграфско изследване с $^{123/131}\text{I}$ -MIBG.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kulke MH. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease. *Cancer Treat Rev* 2003; 29 (5): 363-370
2. Oberg K, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v220-222
3. Oberg K, et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v223-227.
4. Williams ED, Sandler M. The Classification of Carcinoid Tumors. *Lancet* 1963; 2: 1 (7275): 238-239
5. Gill Anthony. WHO 2017 Neuroendocrine Tumor Grading System. 4th Edition 2017
6. Reubi JC, Caser B. Concomitant expression of several peptidereceptors in neuroendocrine tumors: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 781-79
7. Rodney J. Hicks, Dik J. Kwkkeboom, Eric Krenning, Lisa Bodei, Simona Grozinsky-Glasberg, Rudolf Arnold et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. *Journal of Neuroendocrinology* 2017; 105: 295-309
8. Jason M. Broderick. Lutathera Receives FDA Approval for Treatment of GEP-NETs. *Target Oncology*, January 2018
9. J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin et al. Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017; 376: 125-135
10. Bural G, Muthukrishnan A, Oborski M, Mountz J. Improved benefit of SPECT/CT compared to SPECT alone for the accurate localization of endocrine and neuroendocrine tumors. *J Mol Imaging Radionucl Ther* 2012; 21(3): 91-96
11. Bodei L, Mueller-Brand J, Zaknun J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(5): 800-816
12. Richard PB, Harshad RK. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy. *Theranostics* 2012; 2(5): 437-447
13. Lisa Bodei, Jarosław B. Ćwikla, Mark Kidd, Irvin M. Modlin. The role of peptide receptor radionuclide therapy in advanced/metastatic thoracic neuroendocrine tumors. *Thorac Dis.* 2017 Nov; 9(Suppl 15): S1511-S1523
14. Rachel Levine, Eric P. Krenning. Clinical History of the Theranostic Radionuclide Approach to Neuroendocrine Tumors and Other Types of Cancer: Historical Review Based on an Interview of Eric P. Krenning. *J Nucl Med*, 2017 vol. 58 no. Supplement 2: 3S-9S
15. Бочев П, Костадинова И. Поведение при торакални и гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори. *Клинично ръководство, основано на доказателства – I версия*, МОРЕ 2012 г. Редактор Д. Калев, Варна. 65-66стр.
16. Bushnell DL, Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. ^{90}Y -edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1652-9
17. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [^{90}Y -DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2416-23

ПЕПТИД-РЕЦЕПТОРНА РАДИОНУКЛИДНА ТЕРАПИЯ

18. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90Y)Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002; 43: 610-6
19. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 147-56
20. Сергиева С., Бочев П, Костадинова И. Предиктивна стойност на нуклеарномедицинските методи при невроендокринни тумори. В: Учебна книга *Предиктивни биомаркери в онкологията – методи за изследване и клинично приложение МОРЕ 2017*, ред. Д. Калев, А. Консулова, Варна: 193-208 стр.
21. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Salvage therapy with (177Lu)-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51: 383-90
22. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30: 179-91
23. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 5-19.
24. Pfeifer AK, Gregersen T, Grønbæk H, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATOC in Advanced Neuroendocrine Tumors: Results from a Danish Cohort Treated in Switzerland. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 189-96
25. EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1039-1047
26. Chen H, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society – Consensus Guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors – pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010; 39: 750-783
27. Loh K C, et al. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *Journal of Endocrinological Investigation* 1997; 20(11): 648-658
28. Scholz K, et al. Current treatment of malignant pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92(4): 1217-1225
29. Castellani MR, et al. (131I) I-MIBG treatment of pheochromocytoma: low versus intermediate activity regimens of therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54(1): 100-113
30. Gedik GK, et al. 131I-MIBG therapy in metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(4): 725-733



ЕКСПЕРТЕНИ БОРДОВЕ

ЕКСПЕРТЕН БОРД

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА, версия 2

проф. д-р Асен ДУДОВ

Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Ася КОНСУЛОВА

Българско онкологично научно дружество

д-р Валентин ИВАНОВ

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

проф. д-р Галина КУРТЕВА

УСБАЛО – София

проф. д-р Георги БАЛАЦЕНКО

СБААХЗ – София

доц. д-р Добромир ДИМИТРОВ

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

доц. д-р Димитър КАЛЕВ

СБАЛОЗ М. Марков – Варна

чл. кор. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА

Медицински университет – София

проф. д-р Жанет ГРУДЕВА-ПОПОВА

УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

проф. д-р Иван ГАВРИЛОВ

УСБАЛО – София

доц. д-р Иван ИВАНОВ

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

доц. д-р Иглика МИХАЙЛОВА

СБАЛО – София

доц. д-р Ирина ТРИФОНОВА

УСБАЛО – София

д-р Красимир КОЙНОВ

МБАЛ Сердика – София

проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА

Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Кристина ПАВЛОВА

МБАЛ Люлин – София

проф. д-р Маргарита ГЕНОВА

СБААХЗ – София

доц. Милка ГЕОРГИЕВА

Българско дружество по патология

доц. д-р Надя ДИМИТРОВА

European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy

доц. д-р Павел СТАНИМИРОВ

УМБАЛ Александровска – София

д-р Румен ЛАЗАРОВ

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

проф. д-р Савелина ПОПОВСКА

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

проф. д-р Светлана ХРИСТОВА

УМБАЛ Александровска – София

проф. д-р Соня СЕРГИЕВА

КОЦ – София

проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

проф. д-р Ташко ДЕЛИЙСКИ

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

доц. д-р Теофил СЕДЛОЕВ

УМБАЛ Царица Йоанна – София

ЕКСПЕРТЕН БОРД

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ, версия 2

доц. д-р Аркади ИВАНОВ

IV МБАЛ – София

проф. д-р Асен ДУДОВ

Аджибадем Сити Клиник – София

проф. д-р Борислав ВЛАДИМИРОВ

УМБАЛ Царица Йоанна – София

доц. д-р Весела ИВАНОВА

УМБАЛ Александровска – София

доц. д-р Весела СТОЙНОВА

Аджибадем Сити Клиник – София

доц. д-р Владимир НЕЙЧЕВ

The University of Central Florida, USA

проф. д-р Галина КИРОВА

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

проф. д-р Галина КУРТЕВА

УСБАЛО – София

доц. д-р Димитър КАЛЕВ

СБАЛОЗ М. Марков – Варна

чл. кор. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА

Медицински университет – София

доц. д-р Иван ИВАНОВ

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

доц. Милка ГЕОРГИЕВА

Българско дружество по патология

доц. д-р Надя ДИМИТРОВА

European Commission, Joint Research Centre, Italy

проф. д-р Панайот КУРТЕВ

УСБАЛО – София

проф. д-р Румен ПАНДЕВ

УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

проф. д-р Савелина ПОПОВСКА

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

проф. д-р Светлана ХРИСТОВА

УМБАЛ Александровска – София

проф. д-р Соня СЕРГИЕВА

КОЦ – София

проф. д-р Татьяна ХАДЖИЕВА

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

доц. д-р Яна БОЧЕВА

Българско дружество по клинична лаборатория

КАРЦИНОМ НА ГЪРДА НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Текстове за продължаващо медицинско обучение

Българска. Първо издание

Редактор
доц. д-р Димитър Калев, д.м.

Коректор
Степа Рускова

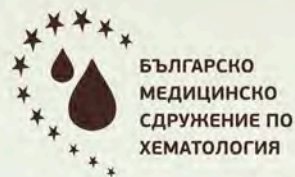
Графичен и компютърен дизайн
Петър Желев

"АРТ ТРЕЙСЪР" ООД
Варна, 2018

ISBN 978-619-7094-38-1



9 786197 094381



МОРЕ
2019

www.more-conference.com

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНИ
ОНКОЛОГИЧНИ
РАЗГОВОРИ И
ЕКСТРАКТИ

ЮБИЛЕЙНА
ДЕСЕТА
НАЦИОНАЛНА
КОНФЕРЕНЦИЯ



ПОВЕДЕНИЕ
ПРИ КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТАТА,
версия 2

17–19 октомври 2019, Варна

Lilly

Roche

 **NOVARTIS**
caring and curing

