

Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2021 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Колко редки са редките онкологични болести?

Ася Консулова^{1,2}, Ангел Йорданов^{3,4}, Самър Ел Шемери^{5,6},
Калин Калчев^{5,7}, Таня Стоева^{5,8}, Росица Чаушева^{5,8},
Живка Данчева^{5,8}, Христо Спасов⁹

¹ Отделение по Медицинска онкология,
Комплексен онкологичен център, Бургас

² Университет „Проф. д-р Асен Златаров“, Бургас

³ Клиника по Онкогинекология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Плевен

⁴ Медицински университет – Плевен

⁵ Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“, Варна

⁶ Клиника по Образна диагностика, УМБАЛ „Света Марина“, Варна

⁷ Клиника по Обща и клинична патология,
УМБАЛ „Света Марина“, Варна

⁸ Клиника по Нуклеарна медицина и метаболитна терапия,
УМБАЛ „Света Марина“, Варна

⁹ УМБАЛ „Дева Мария“, Бургас

Резюме

Развитието на технологиите, молекулярната генетика и фармакологичната индустрия доведе до подобряване на лечебно-диагностичния процес в медицината. В онкологията през последните десетилетия много фатални в миналото диагнози се превърнаха в излечими или хронично протичащи болести. Това, обаче, не винаги е така при редките онкологични болести. Въпреки разминаването в различните определения за редки онкологични болести, епидемиологични данни сочат, че взети заедно, те съставляват над 20% от всички онкологични диагнози.

Обобщението на данните за тези редки нозологии в онкологията е ключово за тяхната по-добра диагноза, лечение. Известно е и, че тяхната регистрация е субоптимална, особено в страните от Източна Европа. Водещите проблеми в онкологията са свързани с диагнозата и откриването на туморите, за разлика от другите редки неонкологични болести и това влошава много клинични параметри. Вече има данни за удължаване на преживяемостта и подобряване на много клинични резултати при лечение и проследяване в специализирани центрове, поради което експертното поведение в специализирани центрове е силно препоръчително. Вече е изграден и концептуален модел за функциониращ специализиран център, към който да се стремят всички гържави.

Ключови думи: редки болести, онкология, преживяемост

How rare are the rare oncological diseases?

Assia Konsoulova^{1,2}, Angel Yordanov^{3,4}, Samar El Shemeri^{5,6},
Kalin Kalchev^{5,7}, Tanya Stoeva^{5,8}, Rositsa Chausheva^{5,8},
Zhivka Dancheva^{5,8}, Hristo Spasov⁹

¹ Department of Medical Oncology,
Complex Oncology Center, Burgas

² University "Prof. Dr. A. Zlatarov", Burgas

³ Oncogynecology Clinic, University Hospital "Dr. G. Stranski", Pleven

⁴ Medical University of Pleven

⁵ Medical University "Prof. Dr. P. Stoyanov", Varna

⁶ Clinic of Imaging Diagnostics, University Hospital "St. Marina", Varna

⁷ Clinic of General and Clinical Pathology,
University Hospital "St. Marina", Varna

⁸ Clinic of Nuclear Medicine and Metabolic Therapy,
University Hospital "St. Marina", Varna

⁹ University Hospital "Virgin Mary", Burgas

Abstract

The technological revolution and the understanding of the molecular genetics, together with the pharmacological industry led to an improvement in the management of many diseases in medicine. In the recent decades, many fatal in the past cancers were cured or turned into chronic diseases. However, this is not always the case in rare oncological diseases. Despite the discrepancy in the different definitions of rare oncological diseases, epidemiological data show that, taken together, the estimated annual incidence of all rare cancers is more than 20% of all cancer diagnoses.

The analysis of rare cancer burden is a key to their better diagnosis, treatment. It is also known that their registration is suboptimal, particularly in the countries of Eastern Europe. The leading problems in oncology are related to the diagnosis and detection of tumors, unlike other rare non-oncological diseases, and this worsens many clinical parameters. It is already known that survival and many clinical outcomes in treatment and follow-up are improved in specialized centers, which is expert management of these patients in specialized centers is highly recommended. A conceptual model for a functioning specialised center has already been elaborated.

Keywords: rare diseases, oncology, survival

Кореспонденция:

Доц. д-р Ася Консулова, гм
e-mail: dr.konsoulova@gmail.com

Correspondence:

Assoc. Prof. Assia Konsoulova, MD, PhD
e-mail: dr.konsoulova@gmail.com

Въведение

Като рядка онкологична болест или редки тумори се считат всички онкологични болести с честота < 1% или < 6/100 000 / година, или общо < 30 000 новодиагностицирани случая годишно в Европа [1]. Определенията варират в широки граници като могат да достигнат и до 15/100 000 / година или < 200 000 случая годишно, както е примерно прието в САЩ [2]. Причината да бъдат обобщени в обща подгрупа е необходимостта от допълнителни проучвания за поведение при тези малигнени локализации поради честа липса на детайлни познания за диагноза, стагиране и терапевтично поведение. Тази липса често води до забавяне на поставяне на диагнозата и съответно на последващото терапевтично поведение.

Съществуват международни бази данни като RARECARE [3], GLOBOCAN [4] и други, които предоставят епидемиологична и отчасти прогностична информация за редките тумори. Анализ на данни от RARECARE сочи, че поотделно тези тумори се срещат рядко, но всички редки тумори, взети заедно, съставляват 22% от всички онкологични диагнози и преживяемостта на засегнатите пациенти е значително по-кратка спрямо тази при пациенти с по-често срещани онкологични болести [1]. Специфични данни за България са допълнителна рядкост и по-долу ще бъдат анализирани на база данни от Клиника по Гинекологична онкология към Медицински университет – Плевен и обобщения опит от над 20-годишен период на проследяване при различни редки онкологични гинекологични туморни локализации. Обобщението на тези данни способства за по-лесно идентифициране на редките онкологични болести и дава възможност за подобряване на тяхното лечение без допълнително забавяне. От прегледа на литературата е ясно, че лечението на редките онкологични болести често се забавя поради незнание, необходимост от диагностично уточнение и затруднение в клиничните решения.

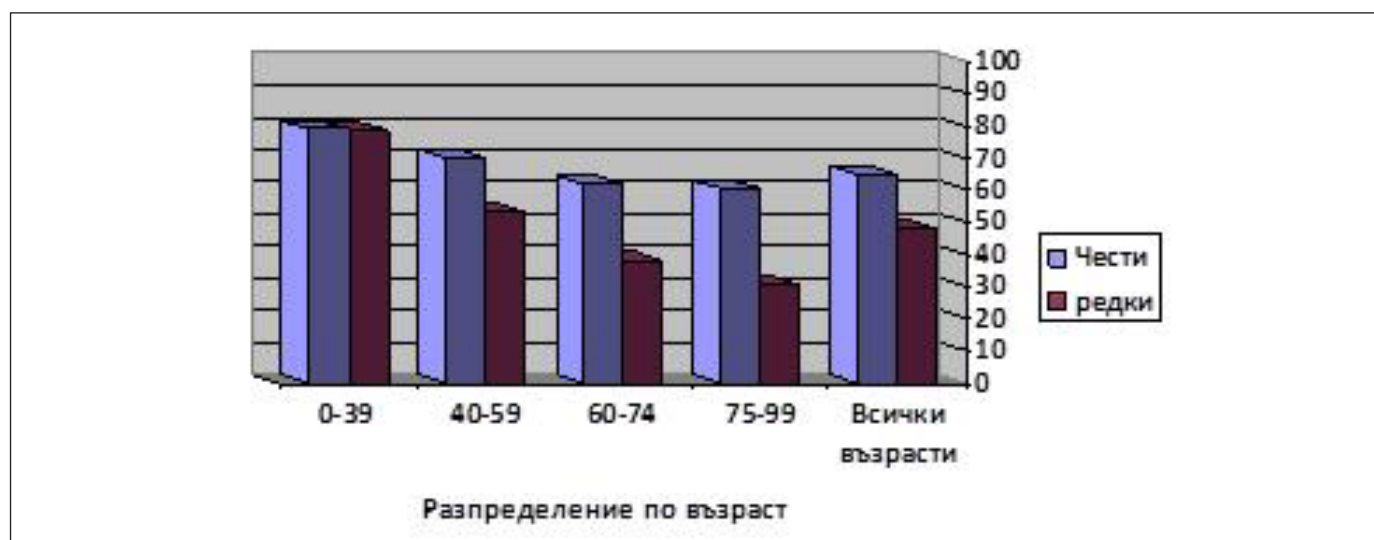
Епидемиология и преживяемост

Редките тумори съставляват значителен процент от всички нови онкологични диагнози. Анализ на събрани данни за редки тумори за периода 1978–2002 г. в база данни RARECARE идентифицира 186 тумора, които отговарят на дефиницията за редки онкологични болести, а именно: да са с честота < 1% или < 6/100 000 / година, или общо < 30 000 новодиагностицирани случая годишно в Европа [1]. Новорегистрираните случаи на редки онкологични болести годишно са малко над 500 000 в 27-те страни от Европейския съюз. 3/4 от всички редки тумори са с честота < 0.5/100 000, но съставляват 3% от всички диагнози на редки тумори. 31 на брой общо са туморите с най-висока честота (> 1–6/100 000) и те са отговорни за 18 % от всички редки тумори.

Възрастта на пациентите с редки тумори е логично по-ниска от средната за всички онкологични диагнози, взети заедно (60 спрямо 67 години). На практика почти всички диагностицирани тумори в детска и млада възраст (< 39 години) са редки. Редките болести доминират след ненаследствени малигнени хемопатии (72%) и сред генитални тумори (55%). В останалите групи тумори по-чести са нередките тумори.

Интересни са данните и за преживяемостта (фигура 1). В младата възраст (0-39 години), където по-голямата част от туморите са редки, преживяемостта е сходна независимо дали онкологичната болест е рядка или не. Значителна обаче е разликата сред по-възрастните пациенти, като разликата е 30 до 50% за пациентите над 59-годишна възраст. В млада възраст по-честите малигнени хемопатии, които успешно се лекуват, за разлика от епителните тумори, които доминират в по-напреднала възраст и чието лечение с по-скромни резултати.

Много подобни данни има и от други регистри, потвърждаващи малките разлики в преживяемостта при млади



Фигура 1. Относителна преживяемост на пациенти с редки и чести онкологични болести, RARECARE

и пограстващи, независимо от рядкостта на онкологичната патология [5]. Важен е и фактът, че > 80% от онкологичните болести при деца и > 87% при пограстващи се излекуват, което потвърждава значението на адекватното поведение, както и избягването на свързани поради възможни дългосрочни последици. Има и ясна тенденция за подобряване на преживяемостта през последните години [5-6].

Определянето на редките онкологични болести на базата на тяхната честота е най-често приеманият критерий, предвид разликата в тяхното протичане и честотата на излекуване. Основните проблеми в онкологията са свързани с поставянето на диагноза и откриването на туморите, за разлика от неонкологичните болести. Повечето редки болести са дефинирани като общ брой засегнати поради дългата преживяемост и хроничния ход на протичане. Предвид малката честота на по-голямата част от редките болести, експертното поведение в специализирани центрове остава препоръчително [3].

Видове редки онкологични тумори

Примери за редки онкологични болести са и случаи, при които дадена нозология се диагностицира значително по-рядко сред специфична популация пациенти. Така, като цяло злокачествените солидни тумори са по-чести сред мъжете с малки изключения, какъвто е карциномът на гърда (КГ). Той представлява по-рядко от всички карциноми при мъжкия пол и е < 1% от всички новодиагностицирани случаи с КГ при двата пола. По тази причина той също се квалифицира като рядка болест и както повечето такива има много неизяснени факти около етиология, рискови фактори, както и диагностично и терапевтично поведение. Това е най-честата онкологична болест сред жените, но при мъжете е рядка онкологична болест [3]. Въпреки значителния напредък в лечението на КГ при жените, съществуват доста неясноти при мъжете и поведението често се ръководи от екстраполации от данни от медицината, базирана на доказателствата при жени с КГ в менопауза. Данните, особено проспективните [7], са изключение, както и такива, произлизащи от България [8-9]. Има данни за значително недолекуване на тези пациенти, както и за разлика в преживяемостта спрямо жените с КГ в същата стадий [10-11].

Подобно, гинекологичните тумори също не са рядка патология, но съществуват редки хистологични подвидове тумори, чиято диагноза, лечение и проследяване също са неясни и липсват специфични препоръки. Поведението при редки тумори в онкологичната гинекология също е от особен интерес, тъй като често начално се започва с хирургия, но последващото поведение изисква специализирана онкологична грижа [12].

Данните за България са събрани от няколко публикации, анализиращи 20-годишен период на проследяване на пациенти,

лекувани в един онкологичен център. По тази причина те не могат да бъдат представителни за България, но са най-голямата база данни, публикувана и анализирана до момента в България. В четирите от статиите [13-16] обект на публикация са карциномите на маточната шийка с редки хистологични подвидове. Описани са техните морфологично-биологични особености и значението им за клиничното поведение, като това е и най-голямата серия случаи, публикувани в литературата относно редки хистологични подвидове като lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) [14,17], мукоепидермоидния – MEC [16] и warty карцинома [13] на маточната шийка. Честотата на тези карциноми е относително ниска, съответно 3.03%, 1.12% и 2.2%. Интересен е анализът за преживяемост сред тези пациентки като подобно на данните за редки онкогинекологични тумори, преживяемостта сред тези редки подвидове карциноми на маточна шийка е сходна с тази на нередките карциноми [13-14,16].

Поведение при редки онкологични тумори

Анализ на данни от EURO-CARE-4 от 83 ракови регистри от 23 страни на > 70 000 пациенти на възраст до 24 години съобщава, че онкологичните болести във възрастта на децата и младите пограстващи са втората причина за смъртност. Набляга се на липсата на регистрация и проследяване на тази група пациенти в страните от Източна Европа [5].

Известна е широката вариабилност на грижите дори и сред европейските държави, както предимствата и недостатъците на различните лечебни системи. Така се определят местата за възможно подобрение и могат да бъдат изведени съответните препоръки. Така, примерно, в България основно предимство е бързият и лесен достъп до специализирани медицински изследвания (КТ, ПЕТ/КТ и др.), както и до специалист от третичната лечебна система. Недостатък, обаче, остава липсата на специализирани за дадена локализация лечебни центрове, водещо до спад в качеството на лечение. Създаден е и концептуален модел за функциониращ специализиран център, към който да се стремят всички държави [6].

Заклучение

Обобщението на данните от България в по-горесъдържащите публикации [12-17] допринася за по-лесно идентифициране на множество редки болести и дава възможност за тяхното адекватно лечение без допълнително забавяне поради редкия хистологичен подвид.

Логично предвид всичко изброено по-горе са и усилията към обединяване на усилията за лечение на пациентите в по-млада възраст [6]. В рамките на международен проект, в който участва и България, в няколко последователни фази са уточнени местата, изискващи специално внимание за

унифициране на грижите при младежи и погравстващи [6]. Преходът от педиатрично звено към таква за лечение на възрастни > 18 години пациенти често води до влошаване на резултатите. Така, в резултат много усилия на специалисти от различни области, към днешно време лечението на пациенти със солидни тумори, които са започнали антитуморно лечение в педиатрично звено могат да продължат лечение до навършване на 25-годишна възраст. Ключова е необходимостта от създаване на специализирани звена за лечение на тази междинна между детската и възрастната група пациенти, която е значително по-рядко засегната от онкологични болести, но редките болести доминират значително. За сметка на това, възможността за радикално лечение и дълга преживяемост изисква постигане на баланс между агресивно лечение и последваща дългосрочна токсичност. В резултат, през последната година в България започна създаване на центрове за специализирано лечение и грижите за тези пациенти започват да се подобряват.

Необходими са значителни усилия, за да могат да бъдат оформени изводи, препоръки и обобщения, насочващи и улесняващи поведението в реалната клинична практика при изключително трудния клиничен сценарий на редки тумори. Обобщението на тези данни на национално и международно ниво, както и идентифициране на възможни места за подобрене способности за по-лесно идентифициране на тези редки болести и дава възможност за тяхното адекватно лечение без допълнително забавяне за диагностично уточнение и затруднение в клиничните решения. Това налага да се правят усилия за описание и систематизиране на всички възможни случаи от клиничната практика и да се търсят корелации.

Библиография

1. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2493-511.
2. Greenlee RT, Goodman MT, Lynch CF, et al. The occurrence of rare cancers in U.S. adults, 1995-2004. *Public Health Rep*. 2010;125(1):28-43.
3. <http://www.rarecancers.eu>.

4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.
5. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer*. 2009 Apr;45(6):992-1005.
6. Stark D, Bielack S, Brugieres L, et al. Teenagers and young adults with cancer in Europe: From national programmes to a European integrated coordinated project. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016;25(3):419-27.
7. Cardoso F, Bartlett JMS, 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 Feb 1;29(2):405-417.
8. Димитрова Н. Рак на млечната жлеза при мъжете в България – популационно проучване на различията в характеристиките на заболяването с това при жените. *Онкология*. 2015;3:23-6.
9. Консулова А, Василева М. Новости и поведение при карцином на гърба у мъжа. Карцином на гърба и невроендокринни тумори. В: Калев Д (ред.). Учебна книга за продължаващо медицинско обучение на Национална конференция МОРЕ 2018. Варна; 2018, стр. 91–118.
10. Konsoulova A, Yordanov A, Ziafetova G, et al. Men with breast cancer – survival and prognostic factors in the metastatic setting in Bulgaria. *Breast*. 2019;48(sup 2):S52.
11. Konsoulova-Kirova AA, Kalchev K, Yordanov A, et al. Endocrine implications in male breast cancer in Bulgaria. *Ann Oncol*. 2019;30(sup 3):iii12-iii13.
12. Vasileva PP, Slavchev SH, Kostov SG, et al. A rare case of pigmented cutaneous malignant melanoma of the vulva. *Arch Balk Med Union*. 2020;55(3):523-6.
13. Yordanov A, Ivanov I, Dineva T, et al. Warty carcinoma of the uterine cervix: a virus-induced disease? *Arch Med Sci*. 2020. doi:10.5114/aoms.2020.97997.
14. Yordanov A, Karamanliev M, Karcheva M, et al. Single-Center Study of Lymphoepithelioma-Like Carcinoma of Uterine Cervix over a 10-Year Period. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(12):780.
15. Yordanov AD, Tantchev L, Vasileva P, et al. Uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant potential: Single-centre experience and review of the literature. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(1):30-4.
16. Yordanov A, Karamanliev M, Tantchev L, et al. Mucoepidermoid Carcinoma of the Uterine Cervix – Single-Center Study Over a 10-Year Period. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(1):37.
17. Yordanov A, Ivanov I, Dineva T, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: Correlation with Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection. A single-center experience. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2021;41(6):913-8.