



# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 4 / 2018 г.

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

## Редките тумори – епидемиологични и общественоздравни аспекти

Георги Искров<sup>1,2</sup>, Румен Стефанов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет  
по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив  
<sup>2</sup> Институт по редки болести, Пловдив

### Резюме

Редките злокачествени заболявания, наричани накратко редки тумори, са все по-популярна тема от научноизследователска, клинична и общественоздравна гледна точка. Злокачествените новообразувания сами по себе си представляват основен приоритет в съвременното здравеопазване и нозологична категория с огромна социална значимост. Следвайки обаче модела на редките болести, в научните среди все повече се говори за редките тумори. Съчетавайки медико-социалната парадигма на редките заболявания с клиничния профил на онкологията, редките тумори имат потенциал да бъдат самостоятелна област за действие с изключително висока степен на добавена стойност.

Настоящата публикация има за цел да обобщи основните епидемиологични концепции по отношение на редките злокачествени заболявания и да обсъди мястото им в здравната политика.

**Ключови думи:** редки тумори, редки болести, епидемиология, рак, онкология

## Rare cancers – epidemiological and public health aspects

Georgi Iskrov<sup>1,2</sup>, Rumen Stefanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public  
Health, Medical University of Plovdiv  
<sup>2</sup> Institute for Rare Diseases, Plovdiv

### Abstract

Rare cancers are an increasingly popular topic from research, clinical and public health perspectives. Cancer is indeed a major priority in modern healthcare and represents a nosological category of immense social significance. However, following the model of rare diseases, researchers are more and more interested in rare cancers. By combining the medico-social paradigm of rare diseases with the clinical profile of oncology, rare cancers have the potential to be a separate area of high added value actions.

This publication aims to summarize the basic epidemiological concepts regarding rare cancers and to discuss their place in health policy.

**Keywords:** rare cancers, rare diseases, epidemiology, cancer, oncology

---

### Кореспонденция:

Георги Искров  
e-mail: [iskrov@raredis.org](mailto:iskrov@raredis.org)

### Correspondence:

Georgi Iskrov  
e-mail: [iskrov@raredis.org](mailto:iskrov@raredis.org)

## Въведение

Редките злокачествени заболявания, наричани накратко редки тумори, са все по-популярна тема от научноизследователска, клинична и общественоздравна гледна точка. Злокачествените новообразувания сами по себе си представляват основен приоритет в съвременното здравеопазване и нозологична категория с огромна социална значимост. Следвайки обаче модела на редките болести, в научните среди все повече се говори за редките тумори [1]. Съчетавайки медико-социалната парадигма на редките заболявания с клиничния профил на онкологията, редките тумори имат потенциал да бъдат самостоятелна област за действие с изключително висока степен на добавена стойност.

За разлика от редките болести, все още няма нормативно приета дефиниция за редки тумори [1-2]. Насърчавайки разработването на лекарства сираци през последните 35 години, редица страни възприеха официални дефиниции за редки заболявания. Така например за рядко заболяване в САЩ се счита болест, която засяга не повече 200 000 души. В Европейския съюз за рядко се приема заболяване, което не засяга повече от 5 на 10 000 в ЕС [2]. Тази е и законово установената дефиниция в България. Липсата на специфично определение за редките тумори създава множество проблеми. Възниква въпросът дали редките тумори следва да бъдат предмет на националните политики за злокачествени заболявания или на тези за редки болести, или и на двете едновременно. Логично се поставя и въпросът дали редките тумори не следва да бъдат обект на специфична здравна политика, отделно от онкологичните и редките заболявания.

Въпреки че не може да бъде точно оценена, социално-икономическата тежест на тези заболявания е значителна [3-4]. Редките тумори, особено тези в по-възрастните кохорти, често биват забавено диагностицирани или изобщо недиагностицирани. Клиничният опит и експертиза при лечението им са силно ограничени [5-6]. Нерядко единствената адекватна терапевтична възможност за тези пациенти е участието в клинични проучвания [2]. В този контекст, изучаването на редките тумори в епидемиологичен и общественоздравен план дава основа за насочени действия в тази област. Настоящата публикация има за цел да обобщи основните епидемиологични концепции по отношение на редките злокачествени заболявания и да обсъди мястото им в здравната политика.

## Проект RARECARE

Огромнен принос не само за по-добро разбиране на епидемиологията на редките тумори, но и за насочване на по-голям интерес към тази област изигра финансиранят от ЕС научноизследователски проект RARECARE („Surveillance of Rare

Cancers in Europe“). Проектът събира, обобщава и анализира епидемиологични данни от популационните ракови регистри в европейските страни. Това дава уникална възможност да се изследва разпространението на тази група заболявания в голяма и относително хетерогенна популация. В резултат са изготвени дефиниция и списък за редки тумори, оценени са заболяемостта, болестността и преживяемостта за тези нозологични единици на европейско ниво [1-2, 7]. Това дава значителен научноизследователски тласък в областта на редките тумори [8-9]. Доказал своята полезност и ефективност, проектът RARECARE продължава и развива своите дейности под формата на научноизследователската мрежа RARECARENet [7,10].

Данните, въз основа на които се базират първоначалните оценки на RARECARE, обхващат пациенти, които са диагностицирани в периода 1978 – 2002 г. и са включени и проследявани в регистър. Към онзи момент, 11 държави участват с национални ракови бази данни, а 10 с регионални. Средногодишният популационен обхват за периода 1995 – 1999 г. е 162 милиона или 32% от населението на ЕС [2]. Събраните данни са проверени за грешки, несъответствия и необичайни комбинации на туморна локация, морфология, пол и възраст при диагностициране. Оценката изключва данни от регистри, които не включват код по Международната класификация на болестите за онкология, 3-та версия (МКБ-О-3), както и от тези, които събират данни само за злокачествени новообразувания в детска възраст [2].

## Епидемиологичен профил на редките тумори

RARECARE дефинира редките тумори като злокачествени заболявания с годишна заболеваемост до 6 на 100 000 души (или нозологични единици с до 30 000 нови случая годишно в ЕС) [1-2, 7]. Подобно на определението за редки болести, тази дефиницията се отнася за разпространение в европейска, а не в национални популации. Въз основа на тази дефиниция е съставен списък, включващ 186 редки тумори [1-2, 7].

RARECARE оценява общия брой на случаите с рядък тумор на малко над половин милион годишно или 22% от всички новодиагностицирани онкологични пациенти в ЕС за периода 1995 – 2002 г. Годишната заболеваемост за всички редки тумори е около 108 на 100 000 [2]. И тук, както при редките болести, може да бъде направено разграничение на редки и ултра редки нозологични единици. Близко три четвърти от всички редки тумори имат годишна заболеваемост под 0.5 на 100 000 (бидейки ултра редки) и малко над 16% имат заболеваемост между 1 и 6 на 100 000 на година. Последните допринасят обаче за над 80% от случаите на редки тумори [2]. Пациентите с редки тумори имат по-малка средна възраст в сравнение с пациенти с нередки онкологични заболявания. Това се дължи на факта, че почти всички педиатрични онкологични

заболявания, както и тези при пациенти до 39-годишна възраст попадат в категорията редки [2, 7, 11]. Независимо от това, средната възраст при диагностициране е относително висока и сходна – 60 години при редките тумори и 67 години при често срещаните онкологични заболявания [2].

Редките тумори еднозначно имат по-неблагоприятна прогноза в сравнение с честите злокачествени заболявания [12]. Докато данните за едногодишната преживяемост при двете групи са близки като стойност, след този период преживяемостта при редките тумори рязко намаля [2]. Тази тенденция се наблюдава и с нарастване на възрастта на пациентите. В групите от 0 до 39 години преживяемостта при редките и нередки злокачествени заболявания не се различава значително. След това обаче разликата започва да нараства, като при най-възрастните пациенти преживяемостта обикновено е два пъти по-ниска при случаите с рядък тумор [2].

#### **Дефиниция за редки тумори**

Все още няма нормативно приета дефиниция за рядък тумор. RARECARE използва годишна заболяемост до 6 на 100 000 като критерий за определяне на редките тумори. Определението за редки болести стъпва обаче на друг епидемиологичен показател – този за болестност. Заболяемостта отчита броя на новорегистрираните случаи на дадено заболяване в определен интервал от време сред определена популация в риск. Болестността включва обаче всички пациенти – както нови, така и вече диагностицирани. Тези два индикатора зависят от нивото на профилактика, диагностика, лечение и проследяване на заболяванията и следва добре да се разграничават.

Счита се, че около една четвърт от всички онкологични случаи се дължат на редки тумори [1-2, 7]. Предвид ниската преживяемост техните показатели за болестност са ниски и това на практика означава, че почти всички редки тумори са редки болести съгласно европейската дефиниция за рядко заболяване. По данни на RARECARE, единствено плоскоклетъчният карцином на маточната шийка и карциномът на щитовидната жлеза са редки според критерия за заболяемост, но често според критерия за болестност. Обратно, 6 нозологични единици са често тумори по заболяемост, но редки болести по болестност – аденокарцином на стомаха, аденокарцином на панкреаса, белогробен аденокарцином, белогробен плоскоклетъчен карцином, слабо диференцирани ендокринни карциноми на белия гроб и други неходжкинови зрели В-клетъчни лимфоми [2]. Тези несъответствия показват, че редките тумори не трябва да бъдат дефинирани чрез определението за редки болести [13].

Двата епидемиологични подхода за определяне – чрез болестност и заболяемост – водят до различни резултати и

общественоздравни последици и това следва да бъде ясно отчитано. Болестността като показател зависи до голяма степен от наличието на ефективни терапии, дължащи преживяемостта на пациентите. Съответно, онкологични заболявания с ниска заболяемост, но ефективно поддържащо лечение и от там благоприятна дългосрочна прогноза изкуствено ще изглеждат „по-чести“. Обратно, тумори с висока заболяемост, но неефективно лечение и неблагоприятна прогноза ще изглеждат „по-редки“.

Тези съображения са основната причина RARECARE да обвърже определението за редки тумори със заболяемостта, а не с болестността. Заболяемостта като епидемиологичен показател отразява в по-голяма степен субкомпенсирания ход на повечето редки тумори. Таванът от 6 случая годишно на 100 000 може да изглежда висок, но данните на RARECARE показват, че по-нисък критерий от до 3 на 100 000 на години ще остави много иначе редки злокачествени заболявания извън групата на редките тумори [2]. Всички те обаче се характеризират със значителни трудности при диагностициране, ограничен набор от ефективни лечения и неблагоприятна прогноза, което е типичната медико-социална парадигма на редките тумори.

#### **Епидемиология на редките тумори в България**

Националният раков регистър предоставя епидемиологични данни за онкологичните заболявания у нас – заболяемост, болестност, смъртност и преживяемост. Тези оценки за епидемиологията на редките тумори в България имат силно условен характер по редица обективни причини [5]. Националният раков регистър отчита всички случаи на злокачествени заболявания и карцином ин ситу, с кодове C00 – C96 и D00 – D09 по МКБ-10, както и заболявания с неопределен и неизвестен характер от D37 – D48, които в МКБ-0-3 се класифицират като злокачествени [14]. Една важна прилика между редките болести и редките тумори е липсата на самостоятелен код по МКБ-10. Това на практика означава, че една съществена част от тези заболявания или не се кодират и класифицират изобщо, или това се прави с некоректен код [2,5]. Съответно се наблюдава както много високо ниво на скрита заболеваемост, така и на неточни епидемиологични данни за разпространението на честите злокачествени заболявания, които ще включват в себе си и част от информацията за редките тумори. Този проблем не е специфичен само за България, тъй като това е всеобщо предизвикателство за редките заболявания и адекватен напредък за решаването му се очаква с влизането в сила на новата МКБ-11.

Втората съществена пречка при изучаване на епидемиологията на редките тумори у нас са клиничните особености на наблюдаваната пациентската кохорта

[2, 5]. Въпреки че почти всички педиатрични тумори са редки, немалка част от случаите на редки злокачествени заболявания са в напреднала възраст. Това е една особено уязвима пациентска група, за която е характерно висока коморбидност и по-неблагоприятна прогноза за хода на заболяването. Поставянето на навременна диагноза зависи от наличието на експертен опит и достъп до адекватни диагностични методи [6,15]. При редките болести публикувани проучвания посочват, че този процес може да отнеме години. Няма основания да се смята, че диагностиката при редките тумори би била по-малко проблематична. Съответно може да се очаква, че немалка част от тези пациенти просто не доживяват да бъдат правилно диагностицирани с рядък тумор. В случая на редките тумори се наслаждава и специфичният проблем с трудността при определянето на конкретна морфологична категория при някои пациенти [16]. Патоанатомичните доклади, в които не е уточнен специфичен морфологичен вид, достигат до 20% от случаите в България [7]. Това не допринася за увеличаване на скритата заболеваемост, защото пациентите биват диагностицирани с онкологично заболяване, но се отчита неправилно честотата на разпространение на редките тумори.

#### **Място на редките тумори в общественото здраве и национална здравна политика**

Съчетавайки едновременно особеностите на злокачествените и на редките заболявания, редките тумори безспорно следва да бъдат важен приоритет в съвременната здравна политика. Ограниченият експертен опит, липсата на ефективни терапевтични възможности и силно неблагоприятната прогноза изискват редките тумори да бъдат обект на мултидисциплинарен и интегративен подход [7,17]. Идентични проблеми в областта на редките болести са причина днес европейската и националната здравна политика да насърчават обозначаване на експертни центрове, функциониране на референтни мрежи и създаване на епидемиологични регистри [5]. Обособяването на редките болести като самостоятелен, отделен здравен приоритет през последните 15 години у нас и в ЕС несъмнено подобри грижите за тези пациенти и техните семейства. Епидемиологични и клинични проучвания демонстрират значително удължена продължителност и повишено качество на живот при голям брой редки нозологични единици за този период [18].

Приемането и прилагането на специфична здравна политика за редки тумори в България е наложително. В този контекст, може да бъде възприет подходът с означаване на експертни центрове и референтни мрежи от редките болести (към днешната дата вече функционира такава инфраструктура

за редки тумори), както и да бъде допълнен и оптимизиран епидемиологичният надзор в онкологията (като награждане на съществуващите такива структури за онкологични заболявания) [18-20]. Редки тумори и редки болести обаче не са взаимнозаменяеми понятия. Дори използваните дефиниции за тези две категории се основават на различни епидемиологични методи за измерване – заболеваемост (при редките тумори) и болестност (при редките болести). Редица изследователи отдават значително подобрените здравни резултати през последното десетилетие при педиатричните тумори (почти всички от които са редки) именно на модела с обособяване на отделни структури по детска онкохематология [2,11]. Това може да бъде и стратегията за обособяване на редките тумори като самостоятелна категория, което ще позволи възприемането и прилагането на най-добрите практики от онкологията и от редките болести, но и предоставяйки нужното научноизследователско и общественоздравно внимание на редките тумори.

#### **Заключение**

Проектът RARECARE дефинира редките тумори като злокачествени заболявания с годишна заболяемост до 6 на 100 000 в европейска популация. Това определение, както и цялостният методологичен инструментариум, разработен от RARECARE, са доказали своята приложимост и валидност в практиката през последните години. Може да се очаква, че този критерий ще бъде заложен при бъдещо нормативно регламентиране на категорията редки тумори. Съчетавайки медико-социалната парадигма на редките заболявания с клиничния профил на онкологията, тази специфична нозологична група има потенциал да бъде самостоятелна област за действие с изключително висока степен на добавена стойност.

Приемането и прилагането на здравни политики за редки тумори ще насочи нужното научноизследователско и общественоздравно внимание към този проблем. Обособени като отделна, самостоятелна категория от редките болести и от злокачествените заболявания, редките тумори ще могат да възприемат и прилагат добрите практики от тези две области, но и да развият самостоятелна експертна инфраструктура, която да отговори на специфичните потребности и очаквания на тези пациенти.

#### **Библиография**

1. Gatta G, Capocaccia R, Trama A, et al. The burden of rare cancers in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:285-303.
2. 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.
3. Gatta G, Trama A, Capocaccia R, et al. Epidemiology of rare cancers and inequalities in oncologic outcomes. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Sep 19. pii: S0748-7983(17)30685-6.

4. Bergerot CD, Bergerot PG, Philip EJ, et al. Assessment of distress and quality of life in rare cancers. *Psychooncology*. 2018 Dec;27(12):2740-2746.
5. Искров Г, Стефанов Р. Епидемиология на системната мастоцитоза. *Ретки болести и лекарства сираци*. 2018;9(1):28-34.
6. Райчева Г, Попов В, Калинов Ж и съавт. Естезионевробластом с чернодробна метастатична болест. *Ретки болести и лекарства сираци* 2018;9(3):10-12.
7. RARECARENet. Доклад за участието на България в проект RARECARENet, 2016 [http://www.rarecarenet.eu/rarecarenet/images/Resources/National\\_Conferences/RARECARENet\\_country\\_report\\_-\\_BULGARIA\\_-\\_TRANSLATED.pdf](http://www.rarecarenet.eu/rarecarenet/images/Resources/National_Conferences/RARECARENet_country_report_-_BULGARIA_-_TRANSLATED.pdf) [Последно посетен на 14 декември 2018 г.]
8. Rensing M, Wardelmann E, Hohenberger P, et al. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. *BMC Public Health*. 2018 Feb 12;18(1):235.
9. Tamaki T, Dong Y, Ohno Y, et al. The burden of rare cancer in Japan: application of the RARECARE definition. *Cancer Epidemiol*. 2014 Oct;38(5):490-5.
10. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):1022-1039.
11. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCARE-5—a population-based study. *The lancet oncology*. 2014 Jan 1;15(1):35-47.
12. Busco S, Buzzoni C, Mallone S, et al. Italian cancer figures--Report 2015: The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev*. 2016 Jan-Feb;40(1 Suppl 2):1-120.
13. van der Zwan JM, van Dijk BAC, Visser O, et al. Rare cancers in The Netherlands: a population-based study. *Eur J Cancer Prev*. 2018 Jul;27(4):384-390.
14. УСБАЛО София. Национален раков регистър, 2018. <http://www.sbaloncology.bg/index.php/bg/структура/национален-раков-регистър/42-структура/национален-раков-регистър/365-основни-дейности.html> [Последно посетен на 14 декември 2018 г.]
15. Тошева Е, Йонков А, Буланов Д и съавт. Невроендокринни тумори с колоректална локализация-съвременни тенденции в диагностиката и лечението. *Scripta Scientifica Medica*. 2013;45:156-63.
16. Trama A, Marcos-Gragera R, Sánchez Pérez MJ, et al. Data quality in rare cancers registration: the report of the RARECARE data quality study. *Tumori*. 2017 Jan 21;103(1):22-32.
17. Груева-Попова Ж, Попов В, Белева Е и съавт. Агренокортикален карцином, асоцииран с белодробна тромбоемболия – литературен обзор и клиничен случай. *Ретки болести и лекарства сираци* 2016;7(4):3-6.
18. Pejic AV, Iskrov G, Raycheva R, et al. Transposition and implementation of EU rare disease policy in Eastern Europe. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017 Nov 2;17(6):557-66.
19. Stefanov R, Miteva-Katrandjieva T, Iskrov G, et al. Epidemiological registry of neuroendocrine tumors in Bulgaria – a pilot survey. *Khirurgia*. 2014(4):7-13.
20. Stiller CA, Trama A, Brewster DH, et al. Descriptive epidemiology of Kaposi sarcoma in Europe. Report from the RARECARE project. *Cancer Epidemiol*. 2014 Dec;38(6):670-8.