

**УНИВЕРСИТЕТСКА СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА
АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ – ЕАД**

ОБЗОРИ

МЕРКЕЛ КЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ

КАРЦИНОМИ С ПРОИЗХОД ОТ КОЖНИТЕ АДНЕКСИ КАТО ЧАСТ ОТ РЗКБ В
БЪЛГАРИЯ – РАЗПРОСТРАНЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

ИМА ЛИ РАЗЛИКА В ПРОГНОЗАТА ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ
КОЖНИ БОЛЕСТИ, ПРОВЕЛИ ЛЕЧЕНИЕ В БОЛНИЦИ С РАЗЛИЧЕН ОБЕМ ДЕЙНОСТ
- ПОПУЛАЦИОННО ПРОУЧВАНЕ В БЪЛГАРИЯ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНИТЕ ПРЕЗ
ПЕРИОДА 2005–2013 г.

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

АНАЛИЗ НА ФАМИЛНАТА ОБРЕМЕНЕНОСТ ПРИ БОЛНИ СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ
ТУМ ОРИ НА ЯЙЧНИКА

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ВИСОКОРИСКОВИ ПАЦИЕНТКИ С ГИНЕКОЛОГИЧЕН РАК

ЛОКУС НА КОНТРОЛ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ОБЗОРИ**МЕРКЕЛ КЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ***И. Гаврилова, К. Киров, Н. Димитрова* 2**КАРЦИНОМИ С ПРОИЗХОД ОТ КОЖНИТЕ АДНЕКСИ КАТО ЧАСТ ОТ РЗКБ В БЪЛГАРИЯ – РАЗПРОСТРАНЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ***И. Гаврилова, К. Киров, Н. Димитрова* 10**ИМА ЛИ РАЗЛИКА В ПРОГНОЗАТА ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ КОЖНИ БОЛЕСТИ, ПРОВЕЛИ ЛЕЧЕНИЕ В БОЛНИЦИ С РАЗЛИЧЕН ОБЕМ ДЕЙНОСТ – ПОПУЛАЦИОННО ПРОУЧВАНЕ В БЪЛГАРИЯ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНИТЕ ПРЕЗ ПЕРИОДА 2005–2013 г.***И. Гаврилова, Н. Димитрова* 16**ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ****АНАЛИЗ НА ФАМИЛНАТА ОБРЕМЕНЕНОСТ ПРИ БОЛНИ СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ НА ЯЙЧНИКА***И. Филипова, Г. Чакалова* 26**ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ВИСОКОРИСКОВИ ПАЦИЕНТКИ С ГИНЕКОЛОГИЧЕН РАК***В. Меламед, Г. Чакалова* 33**ЛОКУС НА КОНТРОЛ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ***А. Милушева, К. Нейков* 42**РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ
НА СПИСАНИЕ „ОНКОЛОГИЯ“:****ПРОФ. С. КАРАНОВ – ГЛАВЕН РЕДАКТОР
ПРОФ. Г. ЧАКАЛОВА – СЕКРЕТАР****ЧЛЕНОВЕ:** ПРОФ. Т. ШИПКОВ
ПРОФ. З. ДУДУНКОВ
ПРОФ. Д. ЦИНГИЛЕВ
ПРОФ. Р. БАЛАНСКИ
ПРОФ. З. ВАЛЕРИАНОВА
ПРОФ. П. ТРОЯНОВА
ПРОФ. В. ПЪРВАНОВА
ПРОФ. Г. КУРТЕВА**РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ:** ПРОФ. И. ЧЕРНОЗЕМСКИПРОФ. В. ДИМИТРОВ
ПРОФ. Е. ПЕЙЧЕВА
ПРОФ. Г. ГОРЧЕВ
ПРОФ. Т. ХАДЖИЕВА
ПРОФ. М. ЯНЕВА
ПРОФ. Н. НАУМОВ
ПРОФ. Е. ПИПЕРКОВА
ПРОФ. Н. ХАДЖИОЛОВ
ПРОФ. К. ТИМЧЕВА
ДОЦ. А. МИЛЕВ
ПРОФ. И. ГАВРИЛОВ
ПРОФ. Г. КАЛАЙДЖИЕВ
ПРОФ. К. НЕЙКОВ
PROF. H. ABDEL-DAYEN (USA)
PROF. K. CHRISTOV (USA)
PROF. F. ROMEO (ITALY)

МЕРКЕЛ КЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ - ИМУНОХИСТОХИМИЧНА ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА, РЕГИОНАЛНО МЕТАСТАЗИРАНЕ И АДЮВАНТНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Маринова Л.¹, В. Константинова², С. Вичева², И. Михайлова³, П. Колева²

¹СБАЛОЗ – Варна, Отделение по лъчелечение

²СБАЛОЗ – Варна, Лаборатория по клинична патология

³СБАЛО – София, Клиника по лъчелечение

MERKEL CELL CARCINOMA - IMMUNOHISTOCHEMISTRY DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, REGIONAL METASTASES AND ADJUVANT RADIOTHERAPY

Marinova L.¹, V. Konstantinova², S. Vicheva², I. Mihaylova³, P. Koleva²

¹Cancer centre, Varna, Dept of radiotherapy

²Cancer centre, Varna, Dept of pathology

³Specialized Hospital for active treatment of oncology, Sofia, Dept of Radiotherapy

Резюме

На фона на три клинични случая с Меркел клетъчен карцином (МКК) се обсъждат патохистологичните затруднения за поставяне на диагнозата, налагащата се имунохистохимия (ИХХ) за диференциална диагноза (ДД), агресивния ход на заболяването по отношение на регионалното лимфно метастазирание и необходимото комплексно лечение в зависимост от клиничния стадий на заболяването.

МКК е агресивна невроендокринна неоплазма с голям риск от лимфно разпространение към близките регионални лимфни възли. За (ДД) се налага ИХХ-анализ за доказване на невроендокринния и епителния туморен произход.

Основен метод за лечение на първичния тумор е широката радикална ексцизия с резекционна линия в здраво 3-5 см. Селективната лимфна дисекция служи за стадиране на заболяването и доказване на ранно метастазирание в регионалните лимфни възли.

Адювантното следоперативно локално и регионално лъчелечение (ЛЛ) в областта на първичния тумор и метастатичните лимфни възли подобрява свободната от заболяване преживяемост.

Ключови думи: Меркел клетъчен карцином, имунохистохимия, невроендокринен карцином, адювантно лъчелечение, радикална операция

Summary

In relation with 3 cases of Merkel cell carcinoma, we are discussing diagnostic pathological difficulties, the need of immunohistochemistry for confirming the diagnosis, the aggressiveness of the disease regarding regional lymph node metastases and the need of complex treatment depending on the clinical stage of the disease.

Merkel cell carcinoma is an aggressive neuroendocrine neoplasm with high risk of lymph metastases in regional lymph nodes. Immunohistochemistry is required for confirming the neuroendocrine and epithelial origin of the tumor.

The main method for treatment of the primary tumor is the extended radical excision with resection margins 3-5 cm. The selective lymph dissection is needed for staging of the diseases and the confirmation of early metastases in regional lymph nodes.

Adjuvant postoperative local and regional radiotherapy in the site of primary tumor and metastatic lymph nodes improves the free of disease survival.

Key words: Merkel cell carcinoma, immunohistochemistry, neuroendocrine carcinoma, adjuvant radiotherapy, radical surgery

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р И. Михайлова, дм

Клиника по Лъчелечение

СБАЛО – ЕАД, София

ул. „Пловдивско поле“ 6

e-mail: iglika.mihaylova@abv.bg

Въведение

Меркел клетъчният карцином е рядък агресивен кожен невроендокринен тумор, който се развива предимно в областта на главата и шията или по крайниците на възрастни пациенти над 75 г. (1–10). Честотата на заболяването е 0.1–0.4 на 100 000 (6). **Клиничната и патохистологичната диагностика са силно затруднени и изискват ИХХ панел**, отчитащ плоскоклетъчната и невроендокринната туморна характеристика (11–17). Високият риск от регионално лимфно и далечно метастазирание предопределя комплексно лечение, включващо широка радикална ексцизия, последвана от адювантно локално и регионално ЛЛ (7, 10, 18, 19). При пациенти след операция и адювантно ЛЛ се отчита значимо по-висока свободна от заболяване преживяемост, сравнени с тези след самостоятелно хирургично лечение (18, 20).

Клинични случаи

1. Мъж на 82-годишна възраст след радикална ексцизия на полипоидна, суперфициално разязвена кожна лезия с р-ри 4х3,8х1,8 см, покрити с кръвениста корусти. Лезията е локализирана в областта на дясна предмишница. След два месеца от локалната ексцизия в областта на дясна аксила се палпира пакет увеличени, неболезнени лимфни възли. Извършена е лимфна дисекция в дясна аксила. След компютърна томография (КТ) на гръден кош пациентът е насочен за локално и регионално лъчелечение. По време на ЛЛ се появява пакет увеличени лимфни възли вдясно шийно-надключично и суспектни вляво надключично. След ново КТ изследване на шийно-надключична област се установяват уголемени лимфни възли, вероятно метастатични. Пациентът е насочен за хирургична ексцизия на уголемените лимфни възли.

Интраоперативно е намерен конгломерат от метастатични лимфни възли, плътно обхващащ подлежащите тъкани.

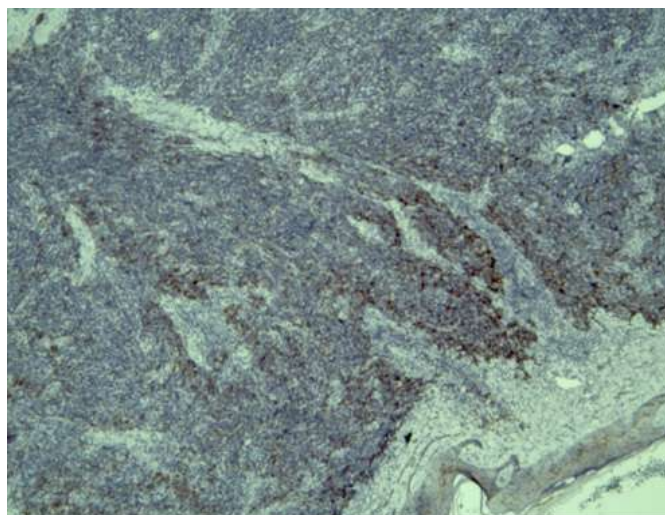
Хистологичен резултат от първичната лезия – макроскопски – белезникава хомогенна срезна повърхност. **Микроскопски** – униформена, дермално базирана туморна пролиферация от сравнително дребни туморни клетки, в анастомозиращи повлекла, гнезда и огнищна трабекуларна структура. Клетките са предимно ядрено представени, неотчетливи с оскъдна цитоплазма, нуклеарна хиперхромазия, конформация, припокриване,

кръш. Хроматинът е гранулиран до светъл везикуларен, много митотични фигури. Представя се васкуларна инвазия в периферните на тумора дермални съдове. Суперфициалната част на тумора е отграничена от епидермиса с колагенизирана папиларна дерма, огнищно инвазирана от тумора. Надлежащият епидермис е улцерирен. В дълбоките участъци се отчита инфилтративен туморен растеж с хиподермално ангажиране. Туморната строма е хиалинизирана с колагенни бандове и необилна, фокално представена стромна реакция. В туморния паренхим се отчитат некрози.

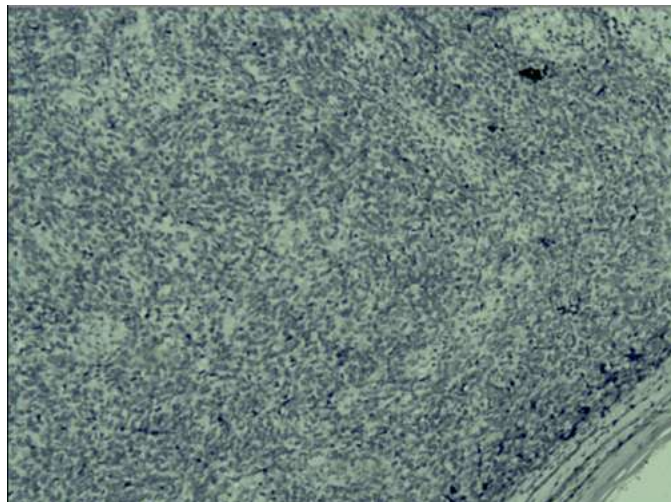
Заклучение: дермален дребноклетъчен тумор с морфология, отговаряща на Меркел клетъчен карцином – първичен кожен невроендокринен тумор. ДД – кожна метастаза от дребноклетъчен белодробен карцином, вероятно и от други малигнени тумори с дребноклетъчна морфология. ИХХж – отчита се положителна експресия на ЕМА(+) и отрицателна експресия на ТТF1(-) (фиг. 1 и фиг. 2). Заклучение – Меркел клетъчен карцином първичен кожен невроендокринен тумор.

Хистологичен резултат от дясна аксила – макроскопско описание: първи материал – капсулирана мастна тъкан с диаметър 7 мм. Микроскопски – липом; **Втори материал** – мастна тъкан с диам. 25 см на срез пакет лимфни възли с максимални размери 5 см в диаметър. Микроскопски – състояние след предходна биопсия – **дермален дребноклетъчен Меркел карцином. Метастаза в лимфен възел – pT2N1- II кл. стадий.**

Фиг. 1. Фотомикрография ИХХ на ЕМА при клиничен случай №1 – огнищна експресия в туморните клетки/ 4x 0,10



Фиг. 2. Фотомикрография ИХХ на TTF1 при клиничен случай №1 – липсва експресия в туморните клетки/ 10x 0,25



2. Мъж на 63 години с нарастваща туморна формация в челна област и увеличени лимфни възли в областта на шията. От локалния статус – плътна срастнала с черепа неподвижна туморна формация. КТ на главен мозък – туморна формация в челна област, която повишава плътността си след аплициране на контрастна материя.

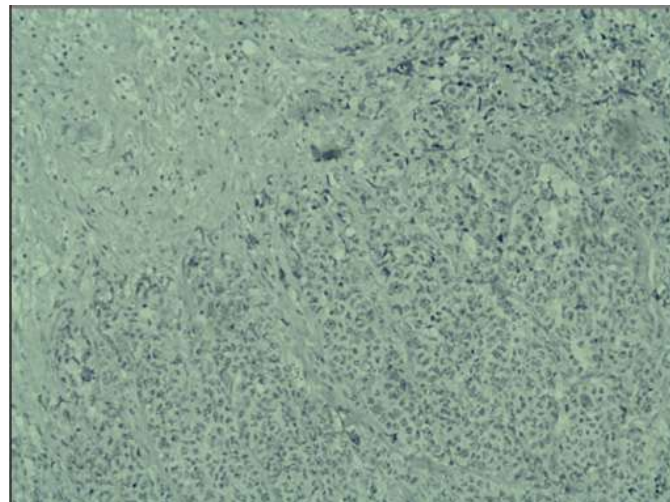
Интраоперативно – намерен тумор с виолетов цвят, богато кръвоснабден, инфилтриращ галеа апоневротика, периоста и сраснала с челната кост. Последва тотална резекция, като се наложи и резекция на външната ламина на костта. Отстрани се и туморната формация в областта на шията.

Биопсия – метастази от недиференциран карцином. От ИХХ – липсва експресия в туморните клетки към TTF1 (–) (фиг. 3); S100p (–) (фиг. 4); Синаптофизин (–) (фиг. 5) и CD45 (–) (фиг. 6) Фокална позитивност в туморните клетки към СК АЕ1/АЕ3 (фиг. 7).

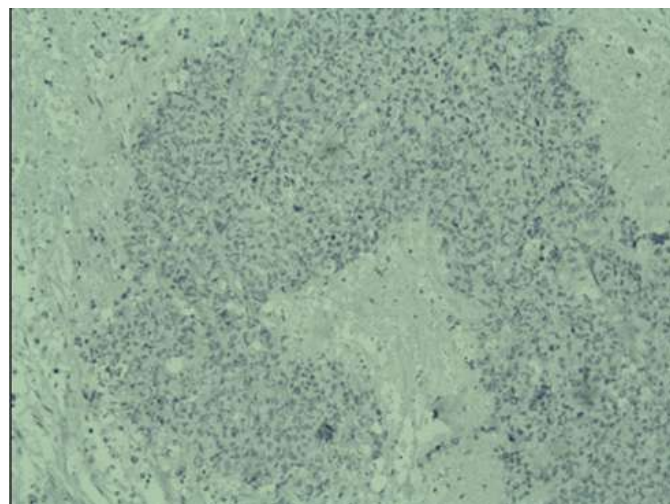
Заклучение от направения ИХХ панел: можем да изключим дребноклетъчен белодробен карцином, малигнен меланом, лимфом, назофарингеален недиференциран карцином. Касае се за Меркел клетъчен карцином с изключително агресивен ход – pT2N1 – II кл. стадий

При подготовката на пациента за следоперативно лъчелечение – 1 месец след операцията, по данни на близките се оказва в тежко общо състояние. От КТ на мозъка данни за туморна прогресия.

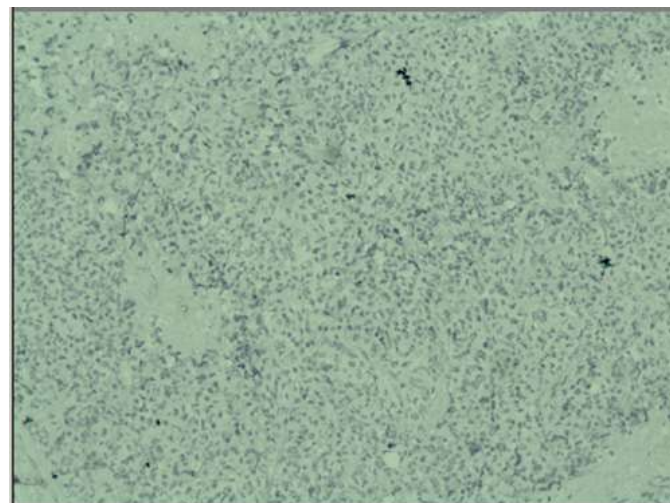
Фиг. 3. Фотомикрография ИХХ на TTF1 при клиничен случай №2 – липсва експресия в туморните клетки/ 10x 0,25



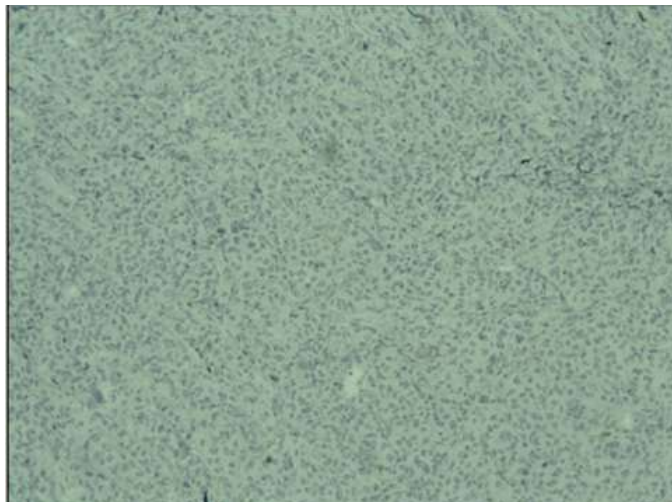
Фиг. 4. Фотомикрография ИХХ на pS100 – липсва експресия в туморните клетки/ 10x 0,25



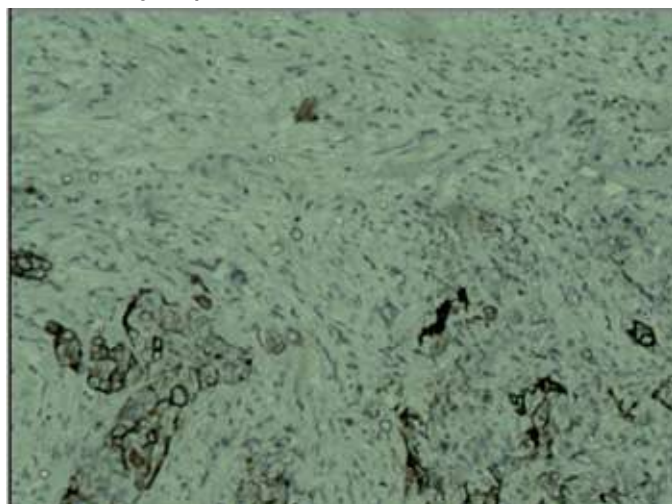
Фиг. 5. Фотомикрография ИХХ на Синаптофизин – липсва експресия в туморните клетки/ 10x0,25



Фиг. 6. Фотомикрография ИХХ на СД 45 – липсва експресия в туморните клетки/ 10x 0,25



Фиг. 7. Фотомикрография ИХХ на Панцитокератин /СК АЕ1/АЕ3 – фокална позитивност в туморните клетки/ 10x 0,25



3. Пациентка на 55-годишна възраст. Преди около година се появила зачервена раничка и подуване по кожата на горния ляв клепач, която не заздравявала и нараснала. На 14. 08. 2014 г. пациентката е оперирана в Специализирана болница по очни заболявания – град Варна. След 2 месеца пациентката е с болки и подуване на същия клепач. На 16. 10. 2014 г. в същото лечебно заведение е извършена реоперация. След доказване на рецидива е насочена за повърхностна рентгенова терапия. През месец ноември 2014 г. пациентката провежда повърхностна рентгенова терапия в областта на левия горен клепач, като са реализирани ООД екв. 52 Gy. След 4 месеца се установява конгломерат увеличени лимфни възли вляво шийно и суспектни контралатерално вдясно шийно.

Заключение от КТ и ПЕТ/КТ: двустранна шийна лимфаденопатия, по-изразена вляво, с пакет некротични на вид лимфни възли под мандибуларния ъгъл. През месец 03. 2015 г. е извършена модифицирана радикална шийна дисекция вляво със запазване на вена югуларис интерна. Пациентката е насочена за химиотерапия, вместо за адювантно лъчелечение на дясната шийно-надключична лимфна верига.

Интраоперативно – Дисекция вдясно на нива IV и V, VI, III, II. В последната област върхово се видя блок патологични възли, сраснали интимно с магистралните съдове, инфилтриращи парафарингеалното пространство към базата на черепа и ретромандибуларно. В това ниво не може да се постигне пълно абластично отстраняване, въпреки сакрифицирането на аксесориуса. Интервенция на шията вляво – оформи се мекотъканен препарат от II, III и IV ниво. Дисецира се внимателно от югуларната вена.

Хистологична диагноза от първата операция през месец август 2014 г. – макроскопско описание: два белезникави материала с размери 5,0 мм и 1 мм, с неправилна форма.

Хистологично описание: Материал от клепачна тъкан, тапицирана от многослоен плосък епител с неравномерна дебелина по протежението; наличие на задебелени участъци с увеличен брой на клетъчните слоеве, в които се установяват белези на базалноклетъчна хиперплазия, оток и дисплазия 2-3 степен, до Ca in situ, където клетките са с изразени белези на дисплазиритет, с полиморфни и особено открояващи се хиперхромни ядра, в някои от които личат проминиращи нуклеоли, относително запазена базална мембрана (при серийни срези в един участък непосредствено под мембраната се вижда малко, окръглено гнездо от клетки с белези на атипия-микроинвазия); повърхностно разязвяване с левкоцитна възпалителна инфилтрация в епитела; силно изразена, бенигна субепителна реактивна лимфоидна хиперплазия с пръснати малки кръвоносни съдчета сред лимфните клетки.

Заключение: Описаната находка съответства на епителни промени в клепача, с характеристика на тежка дисплазия до развитие на плоскоклетъчен Ca in situ; подозрение за микроинвазивна огнищна проява. Желателно е клинично проследяване и

евентуално разширяване на инцизията.

Хистологична диагноза от реоперацията /мес. 10. 2014: 2718 – лява част на материал – първи срез на отстояние около 1,0 мм от резекционната линия клепачната тъкан е със запазен хистологичен строеж, като по-навътре се установяват белези на **плоскоклетъчен Ca in situ с преход в инвазивен карцином – туморни гнезда от леко източени сквамозни клетки** минават в дермата, сред конюнктивалния епител и повърхностния мускулен слой; **ИХХ-изследването установява позитивна експресия на AE1/AE3 (епителен маркер) в цитоплазмата на клетките; повърхностно разязвяване на епитела със зона на грануломатозна възпалителна реакция. Крайна дясна част на материала:** под атрофичен многослоен плосък епител-сливащи се **гнезда и солидни зони, изградени от средни по размер, овални или леко източени туморни клетки с хиперхромни ядра и оскъдна цитоплазма; на места клетките показват тенденция към формиране на розеткоподобни структури;** проведено ИХХ изследване показва мембранна експресия на **CD56 (невроендокринен маркер) в клетките; огнища на оток в оскъдна туморна строма; поради наличието на участъци с травмиране на тъканта при среза, не може да се направи точна преценка относно пълната неангажираност на резекционната линия на тази страна.**

Заклучение: Меркел клетъчен (невроендокринен) карцином. Поради особеното биологично поведение на Меркел-карцинома и това, че не може да се направи точна преценка относно интактността на втората резекционна линия, е желателно провеждането на съответна терапия с оглед превенция на евентуална туморна прогресия.

Хистологичен резултат от лимфната дисекция вдясно – 15 лимфни възела със субтотална коагулационна туморна некроза, огнищно предимно периферно субкапсулна инфилтрация от атипични клетки с окръглени или източени хиперхромни ядра с гранулиран хроматин без видими нуклеоли и оскъдна цитоплазма; фрагменти скелетна мускулатура с инфилтрация от описания карцином в предходните лимфни възли; в 4 от описаните вече метастатични лимфни възли с инфилтрация на перинодалната мастна тъкан; късче мастна тъкан с обширна инфилтрация от

туморния процес.

Контралатерална страна – ляво шийно – 1) мастна, фиброзна и част от напречно набраздена мускулатура без инфилтрация от туморен процес; 2) лимфен възел със синусова хистиоцитоза и фоликуларна хиперплазия, дилатирани и хиперемирани съдове в перинодалните меки тъкани.

Заклучение: шийни лимфни метастази от Меркел клетъчен карцином вдясно.

Дискусия

На първо място се отчита затруднена патохистологична диагноза, подпомогната от ИХХ-панел, изключващ кожна метастаза от други малигнени тумори с дребноклетъчна морфология. Имунохистохимично Меркел клетъчният карцином е епителен тумор с невроендокринна характеристика (10). Туморните клетки експресират Цитокератин (СК) 8, 18, 19 и 20, неврофиламент, синаптофизин, хромогранин и невронспецифична енолаза (NSE) (8, 21, 22). Тиреоидният транскрипционен фактор1 (TTF-1) е тъканно специфичен транскрипционен фактор, който се експресира в епителните клетки на щитовидната жлеза и белия дроб, както и в определени области на мозъка (23). TTF-1 се прилага за диференциация между Меркел клетъчният карцином и дребноклетъчните тумори (24, 25). Меркел клетъчният карцином е негативен за TTF-1 (26). Комбинирането на TTF-1 и СК-20 е основа на диагнозата (4). Поради невроендокринна диференциация Меркел клетъчните карциноми са положителни на NSE – основен маркер за невроендокринните тумори (13–15). Доказано е, че CD56 или невралната клетъчна адхезионна молекула (NCAM) представляват невроендокринен маркер на белодробната невроендокринна клетъчна система, както и за МКК (16, 17). При Меркел клетъчният карцином ИХХ на Синаптофизин е възможно да бъде както позитивна, така и негативна (фиг. 5). Трудностите в диагностиката произлизат от широката диференциална диагноза и вероятността за дублиране на някои позитивни маркери като Синаптофизин при Меркел клетъчният карцином и дребноклетъчният белодробен карцином. При първите два клинични случая диагнозата е доказана с комбинация от епително тъканни антигени ЕМА и СК AE1/AE3, на които Меркел клетъчният карцином е положителен и TTF-1 на който е отрицателен (фиг. 1–3, фиг. 7). Чрез

негативна експресия на S100p се изключва малигнен меланом (фиг. 4), а липсата на експресия на CD45 изключва лимфом (фиг. 6). Комбинацията на негативната експресия на TTF-1 и Синаптофизин изключва метастаза от дребноклетъчен белодробен карцином (фиг. 3 и фиг. 5). При третата пациентка заболяването се доказва едва след реоперацията чрез положителна експресия към CK AE1/AE3 и CD56.

Неблагоприятните прогностични патохистологични фактори със значима статистическа зависимост включват туморна големина ≥ 5 mm ($p=0.047$), инвазия в подкожната мастна тъкан ($p=0.005$), дифузен туморен растеж ($p=0.040$) и обилна лимфоцитна инфилтрация ($p=0.017$) (27). При първия пациент патохистологично се отчита хиподермално туморно ангажиране с васкуларна инвазия, при втория – 5 см тумор, инфилтриращ галеа апоневротика, периоста и срастнал с фронталната кост. От първичния тумор на третата пациентка се установява повърхностно разязвяване с левкоцитна възпалителна инфилтрация в епитела и силно изразена субепителна реактивна лимфоидна хиперплазия с пръснати малки кръвоносни съдчета сред лимфните клетки.

Типичното клинично развитие на заболяването е прогресия на първичния тумор с ранно и често метастазиране в регионалните лимфни възли (4, 5, 19). Високото ниво на локални рецидиви (25–77%) и метастази в лимфните възли (50%) е характерно за Меркел клетъчният карцином. При 30% от случаите заболяването води до фатален изход. Въпреки че Меркел клетъчният карцином е силно лъчечувствителен, основното лечение за първичния тумор е хирургична ексцизия (8, 28). Сентинелната лимфна биопсия на регионалните лимфни възли дава информация за метастатичното лимфно разпространение. Данните от мета-анализа на 60 пациенти с Меркел клетъчен карцином показват 33% метастатична дисеминация в сентинелни лимфни възли още при първичната изява на заболяването (29). При възможност този факт налага лимфна дисекция на регионалните лимфни възли (10, 30). При трите случая се установява агресивно туморно разпространение в регионалните лимфни възли – най-близко разположени до първичния туморен процес. При лезиите в областта на главата и шията Меркел клетъчният карцином метастазира в шийните лимфни

възли, а при локализация в предмишницата – в аксилата, а в следствие в надключичните лимфни възли. При първия клиничен случай лимфните метастази се изявяват след 2 месеца от хирургичната ексцизия на първичния тумор. При втория клиничен случай регионалните лимфни метастази се развиват едновременно с първичния локално напреднал тумор, инфилтриращ черепните кости. При третата пациентка се отчита туморна персистенция след недостатъчно широка хирургична ексцизия поради локализация в горния клепач и липсата на адювантно локално ЛЛ. Едностранните шийни метастази се изявяват 5 месеца след локалната туморна прогресия.

От трите клинични случая прави впечатление липсата на комплексна терапевтична стратегия. За постигане на добър ЛТК се препоръчва резекционна линия в здраво 2–5 см (31, 32). Въпреки това не е постигнат консенсус по отношение на широчината на резекционната линия в здраво. След хирургична ексцизия има съобщения, че по-широката резекционна линия не повишава преживяемостта (33). При сравняване на патохистологично положителни резекционни линии с негативни се отчитат следните лечебни резултати: локални рецидиви при 33,3%/ 9,09% ($p=0.19$), регионални рецидиви 66,6%/ 27,2% ($p=0.08$) и далечни метастази 66,6%/ 45,4% ($p=0.36$) (34). Извършването на широка ексцизия е затруднено при тумори в областта на главата и шията, както и при възрастни хора с придружаващи заболявания, несъвместими с обща анестезия (35). При туморна локализация на лицето се налага щадяща резекция с минимум 1,5 см в здраво, а при МКК по крайниците – 3 см. За редукация на локалните рецидиви се налага адювантно ЛЛ (6). С цел избягване на голяма по обем хирургия при пациенти в напреднала възраст се препоръчва начално локално ЛЛ след биопсия или ексцизионна биопсия на първичния тумор, както и профилактично ЛЛ на лимфните възли (36). Отчита се значима редукация на локалните ($p<0.001$) и регионални рецидиви ($p<0.001$) при сравняване на пациенти след операция и адювантно ЛЛ с тези след самостоятелно ЛЛ. При двете групи пациенти са отчетени подобни резултати по отношение на далечните метастази ($p=0,31$) (37). При представените клинични случаи адювантното ЛЛ се прилага едва след метастатична прогресия в лимфните възли, както и след реоперация на туморната

прогресия в областта на първичното огнище. Лъчевото поле трябва да включва областта на дрениращите съдове и първия регионален лимфен басейн (7, 9). По принцип се изпуска следоперативното ЛЛ на регионалните лимфни метастази (9). Адювантното ЛЛ подобрява регионалния туморен кантрол, което е фактор за значимо подобрена, свободна от заболяване преживяемост (18, 19). Отчетена е значимо по-висока средна свободна от заболяване преживяемост при пациенти след хирургия и адювантно ЛЛ в сравнение с тези след самостоятелна операция – 23 месеца/ 6 месеца ($p < 0.01$). Тригодишната обща и свободна от заболяване преживяемост достигат респективно 66% и 25% (20).

Рядката туморна диагностика предопределя липсата на комплексни терапевтични протоколи, точно определящи мястото на всеки от трите основни онкологични метода в зависимост от стадия на заболяването, както и необходимото адювантно локо-регионално

лъчение.

Извод

Меркел клетъчният карцином е агресивен злокачествен тумор с голям риск от лимфно разпространение към близките регионални лимфни възли. За ДД се налага ИХХ-анализ, доказващ невроендокринния туморен произход. Основен метод на лечението на първичния тумор е широката радикална ексцизия с резекционна линия в здраво от 2 до 5 см. Селективната лимфна дисекция служи за стадиране на заболяването чрез доказване на ранно метастазиране в регионалните лимфни възли. Адювантното следоперативно локално и регионално ЛЛ в областта на първичния тумор и регионалните лимфни възли подобрява свободната от заболяване преживяемост. Полихимиотерапията се провежда при далечни хематогенни метастази, без до настоящия момент да е доказан химиотерапевтичен протокол, който да подобрява общата преживяемост на пациентите.

Библиография:

1. Pergolizzi JJ, Sardi A, Pelczar M, Conaway GL. Merkel cell carcinoma: an aggressive malignancy. Am Surg. 1997;63:450–454.
2. Savage P, Constenla D, Fisher C, et al. The natural history and management of Merkel cell carcinoma of the skin: a review of 22 patients treated at the Royal Marsden Hospital. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1997;9:164–167.
3. Jagannath Sherigar, Susim Kumar, Jawed Wali. Merkel cell carcinoma of the cheek: Diagnosis in an elderly woman. Ulster Med J. 2007 May; 76(2): 116.
4. Virve Koljonen. Merkel cell carcinoma. World J Surg Oncol. 2006; 4: 7.
5. Akhtar S, Oza KK, Wright J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol. 2000 Nov;43(5 Pt 1):755-67.
6. Strub B, Weindel S, Witt P, Grünert J. The interdisciplinary treatment of Merkel cell carcinoma: a retrospective case analysis and review of the current literature. Zentralbl Chir. 2009 Sep;134(5):468-73.
7. Khan Durani B, Hartschuh W. Merkel cell carcinoma. Clinical and histological differential diagnosis, diagnostic approach and therapy. Hautarzt. 2003 Dec;54(12):1171-6.
8. Helmbold P, Schröter S, Holzhausen HJ, Dunst J, Marsch WCh. Merkel cell carcinoma. Hautarzt. 2002 Oct;53(10):652-8.
9. Weisser H, Hartschuh W, Greiner A, et al. Merkel cell carcinoma-clinically often misjudged. Dtsch Med Wochenschr. 2007 Jul 30;132(30):1581-6.
10. Acebo E, Vidaurrazaga N, Varas C, et al. Merkel cell carcinoma: a clinicopathological study of 11 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005 Sep;19(5):546-51.
11. Miettinen M, Lehto VP, Virtanen I, et al. Neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma): ultrastructural and immunohistochemical demonstration of neurofilaments. Ultrastruct Pathol. 1983;4:219–225.
12. Moll R, Osborn M, Hartschuh W, et al. Variability of expression and arrangement of cytokeratin and neurofilaments in cutaneous neuroendocrine carcinomas (Merkel cell tumors): immunocytochemical and biochemical analysis of twelve cases. Ultrastruct Pathol. 1986;10:473–495.
13. Metz KA, Jacob M, Schmidt U, et al. Merkel cell carcinoma of the eyelid: histological and immunohistochemical features with special respect to differential diagnosis. Graefes Arch Clin Exp

Ophthalmol. 1998;236:561–566.

14. Leong AS, Phillips GE, Pieterse AS, Milios J. Criteria for the diagnosis of primary endocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). A histological, immunohistochemical and ultrastructural study of 13 cases. *Pathology*. 1986;18:393–399.

15. Sibley RK, Dahl D. Primary neuroendocrine (Merkel cell?) carcinoma of the skin. II. An immunocytochemical study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 1985;9:109–116.

16. Kurokawa M, Nabeshima K, Akiyama Y, et al. CD56: a useful marker for diagnosing Merkel cell carcinoma. *J Dermatol Sci*. 2003;31:219–224.

17. Gallego R, Garcia-Caballero T, Fraga M, et al. Neural cell adhesion molecule immunoreactivity in Merkel cells and Merkel cell tumours. *Virchows Arch*. 1995;426:317–321.

18. Veness MJ, Perera L, McCourt J, et al. Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy. *ANZ J Surg*. 2005 May;75(5):275–81.

19. Pape E, Rezvoy N, Penel N, et al. Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma: a comparative and retrospective study of 25 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5):983–90.

20. Veness MJ, Morgan GJ, Gebiski V. Adjuvant locoregional radiotherapy as best practice in patients with Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2005 Mar;27(3):208–16.

21. Koljonen V, Haglund C, Tukiainen E, Bohling T. Neuroendocrine differentiation in primary Merkel cell carcinoma—possible prognostic significance. *Anticancer Res*. 2005;25:853–858.

22. Buffa R, Rindi G, Sessa F, et al. Synaptophysin immunoreactivity and small clear vesicles in neuroendocrine cells and related tumours. *Mol Cell Probes*. 1987;1:367–381.

23. Lazzaro D, Price M, de Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development*. 1991;113:1093–1104.

24. Byrd-Gloster AL, Khoor A, Glass LF, et al. Differential expression of thyroid transcription factor 1 in small cell lung carcinoma and Merkel cell tumor. *Hum Pathol*. 2000;31:58–62.

25. Cheuk W, Kwan MY, Suster S, Chan JK. Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:228–231.

26. Ordonez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1217–1223.

27. Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: a clinicopathologic study with prognostic implications. *J Cutan Pathol*. 2004 Mar;31(3):217–23.

28. Scholz T, Rippmann V, Spilker G. Merkel cell carcinoma -- a case report with regard to the current treatment concepts. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2004 Oct;36(5):318–22.

29. Mehrany K, Otley CC, Weenig RH, et al. A Meta-analysis of the Prognostic Significance of Sentinel Lymph Node Status in Merkel Cell Carcinoma. *Dermatol Surg*. 2002;28:113–117.

30. Candrian C, Ruedi T, Furrer M. Merkel cell carcinoma. Retrospective analysis of 4 cases with special reference to diagnosis, therapy and long-term outcome. *Swiss Surg*. 2002;8(5):215–9.

31. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, et al. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg*. 1991;126:1514–1519.

32. O'Connor WJ, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 1996;22:262–267.

33. Gillenwater AM, Hessel AC, Morrison WH, Burgess M, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: effect of surgical excision and radiation on recurrence and survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:149–154.

34. Sandel HD 4th, Day T, Richardson MS, Scarlett M, Gutman KA. Merkel cell carcinoma: does tumor size or depth of invasion correlate with recurrence, metastasis, or patient survival? *Laryngoscope*. 2006 May;116(5):791–5.

35. Mortier L, Mirabel X, Fournier C, et al. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2003 Dec;139(12):1587–90.

36. Pacella J, Ashby M, Ainslie J, Minty C. The role of radiotherapy in the management of primary cutaneous neuroendocrine tumors (Merkel cell or trabecular carcinoma): experience at the Peter MacCallum Cancer Institute (Melbourne, Australia). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Jun;14(6):1077–84.

37. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2003 Dec;139(12):1587–90. *Arch Dermatol*. 2006 Jun;142(6):693–700.

КАРЦИНОМИ С ПРОИЗХОД ОТ КОЖНИТЕ АДНЕКСИ КАТО ЧАСТ ОТ РЗКБ В БЪЛГАРИЯ – РАЗПРОСТРАНЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

И.Гаврилова¹, К. Киров¹, Н. Димитрова²

¹ Клиника по онкодерматология, УСБАЛО

² Национален раков регистър

RARE SKIN ADNEXIAL TUMORS – EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

I. Gavrilo¹, K. Kirov¹, N. Dimitrova²

¹Clinic of Oncodermatology, SHATO

²National Cancer Center

Резюме

Карциномите от кожните аднекси са редки както в България, така и във всички други страни. В България заболяемостта е 5.1 /000 000. Тяхната точна диагноза е изключително хистологична. Туморите са многобройни и с различна прогноза. Основното им лечение е оперативното. Рискът от локални рецидиви е висок.

Ключови думи: Тумори от кожни аднекси, редки кожни тумори, хирургия по Mohs.

Summary

The adnexial skin tumors are rare in Bulgaria as well as in all the other countries. The annual incidence is 5.1 /000 000. The exact clinical diagnosis of the tumor is difficult and the histological examination is the most reliable. There are many types of these tumors and they have different prognosis. Surgery is the basic therapy. The risk of local recurrence is high.

Key words: rare skin tumors, Mohs surgery, tumors from skin adnexes.

Карциноми от кожните аднекси (ККА)

ККА са тумори с произход от основните придатъци на кожата – космени фоликули, себацейни (пилосебацеен комплекс), апокринни и екринни жлези.

Описани са малигнени еквиваленти на почти всички видове доброкачествени тумори на кожните аднекси. Произходът на ККА остава невинаги напълно изяснен, дори след хистологичната им верификация, поради което е по-добре да се говори за тяхната диференциация, отколкото конкретна принадлежност.

Тъй като са изключително редки неопластични заболявания, клиничната и хистопатологична диагностиката представлява сериозно предизвикателство за специалистите.

При всеки доброкачествен тумор на кожните аднекси с настъпили:

- бърз растеж
- асиметрия във формата на тумора
- инфилтративни граници на лезията
- хистологични данни

- при неправилно подредени и атипични клетки, цитонуклеарна атипия и висок митотичен индекс трябва да се мисли като за потенциален ККА.

Епидемиология

Карциномите с произход от кожни аднекси са изключително редки кожни тумори със заболяемост приблизително 5.1 /000 000 годишно.

Заболеемостта е възрастово обусловена и показва стабилни тенденции към нарастване с напредването ѝ. Ако при 20–29-годишни се отчита заболяемост 0.37, то при пациенти над 80 години тя достига 37.3/000 000.

Най-висока заболяемост за периода 1978–1982 до 2002–2005 г. е отчетена при апокрин-екринен карцином с (IR 1.0-2.7) в сравнение със себацейния карцином (IR 0.6-1.9) [Arch Dermatol 2010 / NCI. Seer*Stat].

Среща се предимно при светли хора от кавказката раса. Засегнати са двата пола, но боледуват повече мъжете – честотата при мъже /жени е съответно 6.3/4.2.

В рамките на проекта RARECARENet, средногодишната заболяемост за периода 2000–2007 г. е отчетена най-висока в Ирландия и Обединеното кралство (0.314/00 000), следвана от Южна Европа (0.227/00 000) и Централна Европа (0.207/00 000) и най-ниски стойности в Северна Европа (0.015/00 000). Фактичестката заболяемост от ККА в

България (0.265/00 000) за периода е сходна с избрани държави от Източна и Южна Европа – Словакия и Словения (Gemma G et al 2011, 2. Димитрова Н., Онкология, бр.4/2015, данни RARECARENet).

Отчетена е най-висока възрастово специфична заболяемост при пациенти над 65 години (1.336/00 000) с пик на заболяването над 75 г. (данни на GLOBOCAN за 2012 г.).

Установяват се трайни тенденции в покачване на заболяемостта при двата пола и във всички възрастови групи. В България стандартизираната заболяемост се е покачила от 0.181/00 000 за периода 1995–1998 г. на 0.253/00 000 през 2003–2007 г. (Димитрова Н., Онкология, бр. 4/2015, данни RARECARENet).

Петгодишна преживяемост достигат близо 99% от болелите в локализиран стадий на заболяването и 43% в дисеминиран.

В Европа тя е 86%, сходна с България и държавите в региона и най-ниска в Ирландия, Обединеното кралство и Южна Европа.

Отчетена е приблизително равна преживяемост при двата пола (Crocetti E, EJC 2015).

Регистрирано е увеличението на преживяемостта за периода от 1999–2001 г. до 2005–2007 г. при карциномите на кожни придатъци с 1 процентен пункт (Димитрова Н., Онкология, бр.4/2015, данни RARECARENet).

Класификация

Двете основни групи с техните хистологични подтипове са апокрин-екринен и себацеен карцином (Arch Dermatol 2010).

• Апокринно-екринен карцином

- аденоиден кистозен карцином
- хидраденокарцином
- микрокистозен аднексиален карцином
- потокарцином
- екринен карцином
- муцинозен карцином
- други типове апокринни-екринни карциноми: покринен карцином, спирааденокарцином, смесен малигнен тумор, пръстовидно папиларен карцином

- карцином, изхождащ от увредена кожа.

• Себацеен карцином

(Пилосебацеен комплекс)

Себацейният карцином предилекционно се открива в областта на лицето като в 2/3 от случаите е разположен в зоната около очите, а в 1/3 – в областта на главата и шията.

Засяга по-често мъжете и се среща предимно над 60-годишна възраст.

Рискови фактори за развитието му са:

- излагане на йонизираща радиация;
- HPV;
- имунокомпрометирани пациенти;
- Muir-Torre синдром.

Представлява агресивен тумор с тенденция към локално разрастване.

Метастазира по лимфен път в паротидна жлеза и регионални шийни лимфни възли. Далечни метастази могат да се открият в белия дроб, костите, черния дроб и мозъка.

Клиника

Представлява твърд, безсимптомен, бавно нарастващ жълтеникав до червено кафеникав нодул или плакта. Когато е разположен по ръба на клепача се наблюдава загуба на мигли в зоната.

Диференциална диагноза:

- базоцелуларен карцином;
- спиноцелуларен карцином;
- доброкачествени тумори с произход от кожни аднекси;
- халацион;
- блефароконюнктивит.

Клинична диагноза

Като изключим множеството бенигнени и малигнени тумори в областта, с които би могъл да се сбърка, туморът се открива при стандартен дерматологичен пеглед.

Дерматоскопски се изобразява с наличие на полиморфни съдове, асиметрия и зони на улцерация.

Хистологични характеристики

Диагнозата се поставя след хистологична верификация. Наблюдават се следните промени:

- хаотично инвазиране на дермата от лобули с неправилна форма;
- недиференцирани и атипични себацейни клетки с наличие на ядрен полиморфизъм;
- при себацейния карцином, ангажиращ клепачите, се откриват листоподобно разрастващи се малигнени клетки.

Лечение

Оперативното лечение с обем на хирургичната ексцизия в защитна зона 5–6 мм е основният метод за лечение. Предвид перiorбиталното разположение на тумора с нерядко ангажиране на миглен ръб ексцизията е свързана с големи дефекти. В съображение влиза приложението оперативната техника по Mohs. Ако последната се изпълнява акуратно, не само се постигат по-добри козметични резултати, но е устано-

вено намаляване на риска от локален рецидив. По време на 5-годишното проследване е установено, че локален рецидив развиват 8–11% от пациентите, оперирани с техника по Mohs, в сравнение с 36% при стандартна ексцизия в защитни граници 5–6 мм (Hou JL et al 2014).

При тумори с размери >10 мм се препоръчва извършване на биопсия на стражевия лимфен възел (БСЛВ), тъй като при тях рискът от локорегионално метастазиране е висок, а прогнозата е по-лоша.

Радиотерапия не е радикален метод на лечение и трябва да се прилага само при определени ситуации или палиативно.

Химиотерапията също е палиативно средство при тумори, неподходящи за провеждане на оперативно лечение или радиотерапия.

Пиломатриксомен карцином (Пилосебацев комплекс)

Пиломатриксомният карцином е рядък, локално агресивен тумор с произход от космени фоликули. Образува се предимно de novo и по-рядко след малигнена трансформация на пиломатрикса. Пролиферативният пиломатриксом е доброкачествен тумор с идентичен произход при много възрастни хора. Смята се, че при определени условия може да играе ролята на преканцероза.

Пиломатриксомният карцином се открива 60% в областта на главата и шията, по-рядко по торса и долните крайници. Засегнати са по-често мъжете над 48-годишна възраст.

Клиника

В ранния стадий на заболяването обикновено туморът не се забелязва и е с цвета на околната кожа. Нараства бавно под формата на солитарен асимптоматичен нодул с размер от 1 до 10 см. Разраства предимно локално и е с висок риск от рецидив след оперативното му отстраняване. Характеризира се с нисък метастатичен потенциал, въпреки че има описани случаи с хематогенна дисеминация в бял дроб, гръбначен стълб и вътрешни органи (Kaddu S et al 1997, Jani P et al 2008).

Диференциална диагноза:

- пролиферативен пиломатриксом;
- базоцелуларен карцином с пиломатрикс на диференциация;
- спиноцелуларен карцином;
- бенигни тумори с произход от кожни аднекси.

Хистологични характеристики

Белезите на малигненост са:

- инфилтративен растеж;
- ангиолимфатична, периневрална или костна микроскопска инвазия;
- асиметрична, неясно отграничена маса, състояща се от конгломерати от базалоидни клетки с неправилна форма. Централните зони са изпълнени с материя, съдържаща тъмни клетки;
- повишената митотична активност не се смята за надежден белег на злокачественост, тъй като пиломатриксомът се характеризира с по-голям брой митози.

Лечение

Водещо е **хирургичното лечение** – широка ексцизия с отстояние най-малко 5 мм от туморния ръб с хистологично доказани неангажирани резекционни линии. Mohs техниката се смята за най-прецизното хирургично лечение, при което се постига 100% контрол на резекционните линии.

Адювантна **лъчетерапия** след оперативно лечение се препоръчва за по-добър локален контрол на заболяването.

Химиотерапия и лъчетерапия се използват палиативно за повлияване на симптоми и при далечни метастази (Sable D et al 2004).

Микрокистичен аднексиален карцином (Екринен комплекс)

Микрокисткарциномът представлява слабо диференциран склеротичен вариант на дукталния жлезист карцином. Жлезистият му произход, наличието на кератинни кисти и апокринно-себацевната диференциация предполага смесена аднексиална принадлежност.

За рискови фактори се приемат: УВ радиация и слънчевите изгаряния в ранна възраст, проведена радиотерапия в зоната на образуване на тумора и имunosупресия. Среща се при хора със светла кожа от кавказката раса. По-често боледуват мъже с поява на тумора след 60–69-годишна възраст. Открива се по фотоекспонираните области – главата и деколте зоната, като в 74% засяга устните. Редки локализации са торс, горни и долни крайници, език и вулва.

Клиника

Началото е асимптоматично с чувство за скованост в зоната. Тези усещания с времето могат да прерастнат в парестезия и „мравучкане“ вследствие на периневрално ангажиране.

Представлява изключително локално агресивен тумор със склонност към инфилтрация в дълбочина. Може да инвазира дермата, като не рядко се наблюдава деструкция на подлежащи кости, мускули, съдове, нерви и хрущялни структури. Локален рецидив на заболяването може да възникне много години след първичното лечение. Независимо от агресивното поведение микрокисткарциномът рядко ангажира регионалните лимфни възли и метастазира в белия дроб и медиастинума.

Диференциална диагноза:

- сирингома;
- трихоаденом;
- морфеоподобен базокарцином и спинокарцином;
- съдови нарушения.

Хистологични характеристики:

- епидермисът обикновено не е засегнат;
- неясно отграничена подлежаща маса, инфилтрираща в широчина и дълбочина дермата и подлежащи структури;
- склеротична строма;
- наличие на повърхностно разположени кератинни кисти;
- в дълбочина се откриват зони с жлезиста и дуктална диференциация;
- при туморните клетки отсъства забележима атипия, рядко или изобщо не се установяват митози;
- периневрална и/или интраневрална туморна инфилтрация.

Последната се асоциира с висок риск от локален рецидив (Nidal A Obaidat 2006).

Лечение

Оперативно лечение в обем широка ексцизия. Независимо от хистологично доказана чистота на резекционните линии локални рецидиви се появяват до 47% през първите 3 години. При Mohs техника честотата на рецидивите при 5-годишно проследяване е значително по-ниска от 0–22%. Поради склонността на тумора да нараства агресивно и незабелязано в широчина и дълбочина при правилното изпълнение на Mohs техника може да се образуват дефекти до 4 пъти по-големи от клинично измерения размер на тумора.

Химиотерапията е средство на избор само в случаите, когато хирургичното лечение е невъзможно да се извърши (Fredman et al 1999/Leiboytch I et al 2005).

Малигнен нодуларен хидраденом (Екринен комплекс)

Малигненият нодуларен хидраденом – хидраденокарцином е описан за първи път през 1865 г. от Victor Andre Cornil. Представлява 0.001% от всички тумори. Произхожда от интрадермалния канал на екринните потни жлези. Образува се de novo и много рядко на базата на съществуващ бенигнен хидраденом. Локално агресивен тумор със склонност към хоризонтален растеж. Засяга по-често мъжете над 50-годишна възраст. Открива се предимно в областта на главата и шията – най-вече лицето. По-рядко се развива по кожата на торса, ръце, стъпала, корем, слабини и скалпа.

Клиника

Представлява бавно нарастващ тумор с вариации в размер от 1 до 5 см. Представя се като солитарен твърд подкожен нодул или еритематозна плака с телеангиектазии и/или улцерации. Надлежащата кожа може да е интактна. Честотата на локалните рецидиви варира от 10–50%. Петгодишната преживяемост след хирургично лечение е под 30%. В 39% метастазира в регионални лимфни възли и в 27% се разпространява хематогенно във вътрешните органи.

Диференциална диагноза:

- доброкачествени тумори като хемангиом, липом и др.;
- малигнен кожни тумори: базокарцином, спинокарцином, малигнен меланом и други карциноми на кожни аднекси;
- първичен карцином на гърда, слюнчена жлеза и бял дроб.

Хистологични характеристики:

- един или повече туморни нодули с дуктална или тубуларна структура;
- интактен е надлежащият епидермис – туморът обикновено нараства, без да го ангажира. Въпреки това в отделни случаи повърхностният епител може да бъде улцерирал;
- установяват се два типа клетки:
 - тъмни вретеновидни клетки с еозинофилна цитоплазма;
 - големи, окръглени светли клетки с атипични митози и нуклеарен полиморфизъм.

Освен инфилтрация в дълбочина, може да се наблюдава периневрална и съдова инфилтрация (Guillot B et al 2009).

Лечение

Няма установен консенсус по отношение

на терапевтичното поведение.

Оперативно лечение в обем широка ексцизия с минимално отстояние 3 см от тумория ръб. Mohs хирургична техника при невъзможност да се спази горепосочената осигурителна граница. Биопсия на стражевия лимфен възел е удачно да се извършва при началното лечение. При негативни клинично лимфни възли някои автори препоръчват извършване на профилактична лимфна дисекция (ЕРЛД) в регионалния лимфен басейн или радиотерапия в зоната. При клинично съмнение за метастатични лимфни възли и хистологично потвърждение се препоръчва провеждане на радикална лимфна дисекция (РЛД) с адювантна радиотерапия в зоната.

Адювантна **радиотерапия** – във високи дози 50–70 Gy при нерадикално оперативно лечение или невъзможност да бъде извършено такова.

Ефективността на адювантната **химиотерапия** при метастазиращ стадий на заболяването е недоказана.

Комбинирано лъчелечение и химиотерапия не спомага за локалния контрол на заболяването и не променя преживяемостта на пациентите.

Таргетна терапия в метастазиращия стадий с препаратите Tamoxifen и Trastuzumab е провеждана с частичен ефект при доказани HER-2/ER позитивни тумори (Trabesi Amel et al 2009/Gauerke S et al 2010/Kyrgias G et al 2013).

Порокарцинома (Екринен комплекс)

Представлява 0.005-0.01% от всички кожни епителни тумори. Произхожда от интра-епидермалната част на канала на екринните потни жлези. Възниква de novo или в 18% от случаите вследствие на малигнена трансформация от бенигнения тумор пором. В по-редки случаи може да се развие на база себореен невус, актинични лезии, при хронично възпалително или травматично дразнене или кожни инфилтрати при хронична лимфолевкоза.

Свързва се със следните **рискови фактори**: остра и хронична травма, УВ радиация и слънчевите изгаряния, проведена радиотерапия в зоната на образуване на тумора, имуносупресия.

Нараства локално с инфилтация на дермата, подкожна мастна тъкан и лимфатична система. В 20% от случаите метастазира

в регионалните лимфни възли и в 10% се разпространява хематогенно с метастази в млечните жлези и вътрешните органи.

Диференциална диагноза:

- малигенни кожни тумори: базокарцином, спинокарцином, ахроматичен малигнен меланом, кожни лимфоми и кожни метастази от различни други неопластични заболявания;
- себорейна кератоза, верука вулгарис и др.

Хистологични характеристики:

- дукталната диференциация на пороматозните епителни клетки е отличителен хистологичен белег при порокарцинома;
- туморът е със солидна нодуларна структура с инфилтративни граници;
- неопластичните клетки се характеризират с цитонуклеарна атипия, хиперхроматични нуклеоли, дуктоподобни структури и голям брой митози;
- туморните клетки могат да бъдат ограничени само в епидермиса или да се разпространяват в дермата;
- Наблюдава се лимфоваскуларна инвазия
- микроскопска дебелина на тумора над 7 мм, наличие на лимфоваскуларна инвазия и > 14 митози на зрително поле се приемат за лоши прогностични фактори.

Лечение

Водещо е **оперативното лечение** в обем широка ексцизия с хистологично доказани чисти резекционни линии поради високия риск от локален рецидив. Препоръчва се извършване на профилактична лимфаденектомия при ниско диференцирани тумори и локален рецидив. Радикална лимфна дисекция при клинични и образнодиагностични данни за метастатичен лимфен възел.

Адювантна **радио- и химиотерапия** са без доказан ефект върху преживяемостта на пациентите (Abdulwahid M et al 2017/Yuta Kurashige et al 2013).

Заключение

Карциномите на кожните аднекси са редки, но локално агресивни тумори с потенциал за лимфогенно и хематогенно разпространение. Затова ранната диагностика и правилното лечение на първичния тумор са от изключително значение за по-добрата прогноза и качество на живот на пациентите.

Преживяемостта на болелите с карцином на кожни придатъци е сходна в държавите от региона.

Заболяемостта, обаче, е сравнително ниска, което може да се дължи на особености в разпространението на тези заболявания в България, но много вероятно е причината да е свързана и с неточното им диагностици-

ране и като резултат – класифицирането им към други групи кожни тумори. Възможно е и регистрацията им да е непълна, защото пациентите може да са провели лечение извън специализираната онкологична мрежа.

Информационни източници

1. Gemma G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, Otter R, Licitra L, Mallone S, Tavilla A, Trama A, Capocaccia R, The RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. EJC 2011, 47:3493-2511
2. Димитрова Н. Значимост на редките злокачествени болести в България: резултати от проекта RARECARENet. Онкология 4/2015:25-41
3. International Classification of Diseases for the Oncology (ICD-O). Percy C, Fritz A, Jack A, Shanmugarathan S, Sobin L, Parkin DM, Whelan S. Third Edition, WHO 2000.
4. EURO CARE study web-site: <http://www.eurocare.it/>
5. RARECARENet, On-line analysis, www.rarecarenetwork.eu
6. NCI. Seer*Stat – surveillance, epidemiology, and end results software. Program of the National Cancer Institute; 2010, Version 8.1.5 <http://seer.cancer.gov/seerstat/>
7. Globocan 2012
8. Arch Dermatol 2010, Incidence-survival patterns SEER (1978-2005)
9. Hou JL et al Dermatol Sur 2014. Mar. 40(3):241-6
10. Kaddu S et al, J Cutan Pathol 1997 April; 24:228-234
11. Jani P et al, Am J Dermatopathol 2008 Apr; 30(2):174-7
12. Sable D et al Dermatol Surgical 2004; 30:1174-6
13. Nidal A Obaidat et al, J Clinipath, 1 August 2006
14. Fredman P. M. et al J Am. Acad. Dermatol 41(1999), pp 225-231
15. Leiboytch I et al J Am. Acad. Dermatol 52(2005), pp 295-300
16. Guillot B et al, Management of rare adult tumors Paris, Springer-Verlag France, 2009 pp.471-7
17. Trabesi Amel et al, N Am J Med Sci 2009 Dec; 1(7):372-374
18. Gauerke S et al, arch Pathol Lab Med. 2010; 134(5):781-5
19. Kyrgias G et al, Head and Neck Oncol. 2013; 5(2):14
20. Abdulwahid M. Salih et al, Int J Surg Case Rep. 30(2017)13-16
21. Yuta Kurashige et al, Case Dermatol 2013 Sep-Dec; 5(3):259-266

ИМА ЛИ РАЗЛИКА В ПРОГНОЗАТА ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ КОЖНИ БОЛЕСТИ, ПРОВЕЛИ ЛЕЧЕНИЕ В БОЛНИЦИ С РАЗЛИЧЕН ОБЕМ ДЕЙНОСТ – ПОПУЛАЦИОННО ПРОУЧВАНЕ В БЪЛГАРИЯ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНИТЕ ПРЕЗ ПЕРИОДА 2005–2013 г.

Ива Гаврилова¹, Надя Димитрова^{1, 2}

¹ УСБАЛ по онкология, гр. София

² Обединен изследователски център на Европейската комисия, гр. Испра, Италия

IS THERE A DIFFERENCE IN THE PROGNOSIS FOR PATIENTS WITH RARE MALIGNANT SKIN DISEASES WHO HAVE CONDUCTED TREATMENT IN HOSPITALS WITH A DIFFERENT VOLUME OF ACTIVITY - A POPULATION SURVEY IN BULGARIA FOR THOSE DIAGNOSED DURING THE PERIOD 2005-2013

Iva Gavrilova¹, N. Dimitrova^{1,2},

¹National Hospital of Oncology, Sofia

²Joint Research Centre, European Commission, Ispra, Italy

Резюме

Редки злокачествени кожни болести (РЗКБ) са тези, при които заболяемостта е по-ниска от 6/100 000 годишно и в България към тях се отнасят: карцином на кожни придатъци, Kaposi сарком, невроендокринен карцином на кожа и кожен меланом. Заболяемостта и преживяемостта при тези РЗКБ показват различия у нас в сравнение с други държави в Европа. След задълбочен анализ и идентифициране на лечебните заведения (ЛЗ), в които най-често се провежда лечението им, се установи ниска степен на централизацията. Сравнение на характеристиките на пациентите с тези заболявания, диагностицирани през периода 2005–2013 г. според вида ЛЗ, където е проведено лечението им, показва, че по отношение на диагнозата, пола и възрастовите групи не се наблюдават съществени различия между двете групи ЛЗ – с голям или с малък обем дейност. Статистически значима разлика, обаче, в преживяемостта според вида ЛЗ се наблюдава при диагноза кожен меланом. Пациентите, провели лечение в ЛЗ с голям обем дейност, имат 5-годишна преживяемост 51.5%, в сравнение с 48.3% при проведението лечение в ЛЗ с малък обем дейност. Резултатите от анализа на риска от смърт (Hazard ratio – HR) показват с 12% (95% доверителен интервал HR = 1.03 - 1.23) по-висок риск от смърт за пациентите с РЗКБ, които са прове

Key words: rare skin cancer, treatment, survival, hospitals with different volume of activity

ли лечение в ЛЗ с малък обем дейност след стандартизация по пол, възраст, стадий, диагноза и вид лечение.

Предстои да се разработят и приложат критерии за оценка на качеството на медицинското обслужване на пациентите с РЗКБ, както и да бъдат формулирани препоръки и стратегия за оптимизация на организацията на дейността в ЛЗ.

Ключови думи: рядка злокачествена кожна болест, лечение, преживяемост, болници с различен обем дейност.

Въведение

Редки злокачествени кожни болести (РЗКБ) са тези, при които заболяемостта е по-ниска от 6/100 000 годишно, според определението на RARECARENet [1, 2]. В България това са следните диагнози: карцином на кожни придатъци, Kaposi сарком, невроендокринен карцином на кожа и кожен меланом [3, 6]. При анализ на епидемиологичните им характеристики се установи, че заболяемостта и преживяемостта при РЗКБ в България показват някои различия в сравнение с други държави в Европа, което ни мотивира да задълбочим проучването си [3]. Идентифицираха се пет ЛЗ, в които най-често се провежда лечението на пациенти с РЗКБ: в болница с код 31 е провеждано основното лечение при всички диагнози, в болница 17 – при три от диагнозите, в болници 250 и 265 – при две от тях, в болница 245 е провеждано основно лечение при Kaposi сарком. Това показва, че вероятно съществуват обособени центрове за основно лечение на РЗКБ в България и техните резултати могат да се сравнят с тези на други ЛЗ, в които се лекуват по-малък брой пациенти с РЗКБ, така че да се анализират евентуални различия. Съществува консенсус, че морфологичната диагноза и основното лечение на редките злокачествени болести е добре да бъде централизирано в референтни центрове или мрежи от лечебни заведения, където мултидисциплинарен екип от специалисти предоставя високо специализирана грижа за пациентите [4, 5]. Резултатите от проучването ни за степента на централизация на лечението и моделите на терапевтично поведение при РЗКБ в България показва ниска степен на централизация – 50% или по-ниска [7]. Настоящият анализ на зависимостта между обем дейност на лечебните заведения и пре-

живяемост на пациентите би дал основание да се формулират препоръки за оптимизация на организацията на медицинското обслужване при тях.

Материали и методи

Използвани са данни от Българския национален раков регистър (БНРР) за диагностицираните през периода 2005–2013 г. пациенти със злокачествени тумори на кожа (C43-C44, МКБ-10) [6]. От тях са избрани случаите с редки злокачествени кожни болести (РЗКБ) според класификацията на RARECARENet със следните диагнози: карцином на кожни придатъци, Kaposi сарком, невроендокринен карцином на кожа и кожен меланом [3]. В БНРР регистрацията на видовете лечения и лечебните заведения (ЛЗ), където те са проведени, се осъществява за всички случаи със злокачествени болести. Информацията за проведени лечения е структурирана по видове: хирургично лечение, лъчелечение и системно лечение. Химиотерапия, хормонотерапия, имунотерапия, таргетна терапия и друго лекарствено лечение (палиативно, болкоуспокояващо) са обединени в една група – лекарствено лечение. При анализа на данните за лечебните заведения са използвани само кодовете им според номенклатурата на БНРР с цел обективна интерпретация на резултатите. Като ЛЗ с голям обем дейност са определени: код 31 (за всички диагнози), 17 (за всички диагнози, без Kaposi сарком), 250 (за карцином на кожни придатъци и невроендокринен карцином на кожа), 265 (за Kaposi сарком и кожен меланом) и 245 (за Kaposi сарком). Всички останали ЛЗ са групирани в една група – ЛЗ с малък обем дейност. Пациентите (N=266), за които няма информация за проведено лечение, са изключени от анализа.

Виталният статус е актуализиран към 30.

09. 2015 г. Медианно време на проследяване: 37,6 месеца (от 0,1 до 130,7 месеца).

Преживяемостта на пациентите е анализирана с метода Life table, използван е тест на Wilcoxon за оценка на статистически значими разлики.

За оценка на риска от смърт (Hazard ratio – HR) за пациентите с РЗКБ е използван регресионен модел на Cox – унивариантен и мултивариантен модел (Forward stepwise). Променливите, включени в модела, са: вид ЛЗ според обема дейност (с голям или малък обем дейност), пол (мъже, жени), възрастови групи (0–14, 15–24, 25–64, 65+), диагноза (карцином на кожни придатъци, Kaposi сарком, невроендокринен карцином на кожа, кожен меланом), стадий (1, 2, 3, 4, неуточнен), проведено лечение (само системно, само лъчелечение, лъчелечение + системно лечение, само хирургично, хирургично + системно лечение, хирургично + лъчелечение, хирургично + лъчелечение + системно лечение).

Резултати и обсъждане

Сравнение на характеристиките на пациентите с РЗКБ, диагностицирани през периода 2005–2013 г. според вида ЛЗ, където е проведено лечението им, е представено в табл. 2.2.1.

По отношение на диагнозата, пола и възрастовите групи не се наблюдават съществени различия между двете групи ЛЗ – с голям или с малък обем дейност. Стадийното разпределение и видовете проведени лечения показват следните съществени различия между двете групи ЛЗ:

- Пациентите в първи и четвърти стадий са лекувани предимно в ЛЗ с малък обем дейност, докато пациентите във втори и трети стадий – предимно в ЛЗ с голям обем дейност. Неуточнен стадий на заболяването е регистриран по-често в ЛЗ с малък обем дейност.

- Само системно и само хирургично лечение са провеждани по-често в ЛЗ с малък обем дейност, както и комбинациите от хирургично + системно и хирургично + лъчелечение. Останалите комбинирани лечения, както и само лъчелечение са провеждани по-често в ЛЗ с голям обем дейност.

При пациентите с кожни тумори в първи стадий водещо е хирургичното лечение на първичния тумор. Най-често се изпълняват оперативни интервенции в обем ексцизии,

които биха могли да се извършат от всеки хирург, дори и в амбулаторна операционна. Фактът, че редките злокачествени кожни тумори биват оперирани предимно в ЛЗ с малък обем дейност, не е изненадващ. Оставайки неразпознати, тези ноологии често погрешно са смятани за тривиални бенигни лезии и оперирани в неспециализирани болнични заведения, които се отнасят към групата ЛЗ с малък обем дейност. Това логично предвещава неточности при поставяне на морфологичната диагноза, стадиране и опорочаване на регистрацията на тези пациенти. Предполагаме, че по тази причина пациенти в неуточнен стадий по-често биват регистрирани в ЛЗ с малък обем дейност.

В хода на лечение на пациентите във втори и трети стадий се изискват мултидисциплинарни екипи както за извършване на оперативни намеси, така и при планиране и изпълняване на лекарствено, радиолечение и комбинации между тях. Такива могат да бъдат организирани и по правило са позиционирани предимно в ЛЗ с голям обем дейност. За провеждане на лъчелечение е необходима високотехнологична апаратура, съществуваща в големите болнични заведения. Съответно тези пациенти по данни на анализа са централизирани и провеждат радиотерапия в ЛЗ с голям обем дейност.

Болните в четвърти дисеминиран стадий най-често биват насочвани за палиативно симптоматично лечение, което се извършва в структури тип онкодиспансери или районни болнични заведения при липса на такива. Описаните спадат към ЛЗ с малък обем дейност, което дава логично обяснение на стадийните различия в лечението на пациентите с РЗКБ.

При сравнение на преживяемостта на пациентите според диагнозата им се установи, че най-висока е преживяемостта на пациентите с карцином на кожни придатъци и Kaposi сарком, най-ниска – при невроендокринен карцином на кожа – фиг. 2.2.1.

Резултатите са подобни на тези от анализа на RARECARENet за пациентите в Европа [1, 2]. Карциномите с произход кожни придатъци рядко метастазират при радикално проведено хирургично лечение на първичния тумор. Капоши саркомът също подлежи на добър контрол, или по-високата преживяемост при тези диагнози е очаквана. За съжаление не така седи въпросът с невроен-

докринния карцином – трудно разпознаваем, твърде често нерадикално опериран първичен тумор, агресивен ход на заболяването и с ограничени възможности за лечение.

Резултатите за преживяемост на пациентите с РЗКБ според вида ЛЗ, където е проведено лечението им, са представени в табл. 2.2.2 на фигури 2.2.2 – 2.2.5. Статистически значима разлика в преживяемостта според вида ЛЗ се наблюдава при кожен меланом – пациентите, провели лечение в ЛЗ с голям обем дейност, имат 5-годишна преживяемост 51,5% в сравнение с 48,3% при проведените лечение в ЛЗ с малък обем дейност.

Резултатите от анализа на риска от смърт (Hazard ratio – HR) показват с 12% (95% доверителен интервал HR = 1,03 – 1,23) показват по-висок риск от смърт за пациентите с РЗКБ, които са провели лечение в ЛЗ с малък обем дейност след стандартизация по пол, възраст, стадий, диагноза и вид лечение – табл. 2.2.3.

Най-неблагоприятна е прогнозата при невроендокринен карцином на кожа (HR=1,70), мъже (HR=1,50), възраст над 65 години, четвърти стадий (HR=8.80), проведено лъчелечение + системно лечение (HR=1,84).

Представените резултати убеждават в съществуването на потенциални проблеми в акуратна диагностика, лечение и проследяване на пациентите с РЗКБ в малки по обем

ЛЗ.

Идентифициране на възможни пропуски и адекватна оценка на медицинското обслужване трябва да бъде приоритет. Смятаме за належащо разработване на стратегия за подобряване процесите на диагностика и лечение за пациентите с РЗКБ в България.

Изводи и заключение

Оценен е обемът дейност на болниците като фактор, влияещ върху преживяемостта на пациентите с РЗКБ – пациентите, лекувани в болниците с малък обем дейност, имат 12% по-висок риск от смърт. По отношение на диагнозата, пола и възрастовите групи не се наблюдават съществени различия между двете групи ЛЗ – с голям или с малък обем дейност. В проучването ние оценихме значимостта на РЗКБ в България и анализирахме факторите, които оказват влияние върху преживяемостта на пациентите, включително обема дейност на ЛЗ, в които те са провели лечение. Установихме, че рискът от смърт е по-висок за пациентите, лекувани в ЛЗ с малък обем дейност, което ни мотивира да разработим критерии за оценка на качеството на медицинското обслужване на пациентите с РЗКБ и стратегия от мероприятия за подобряване дейността на болничните заведения, в които те се лекуват.

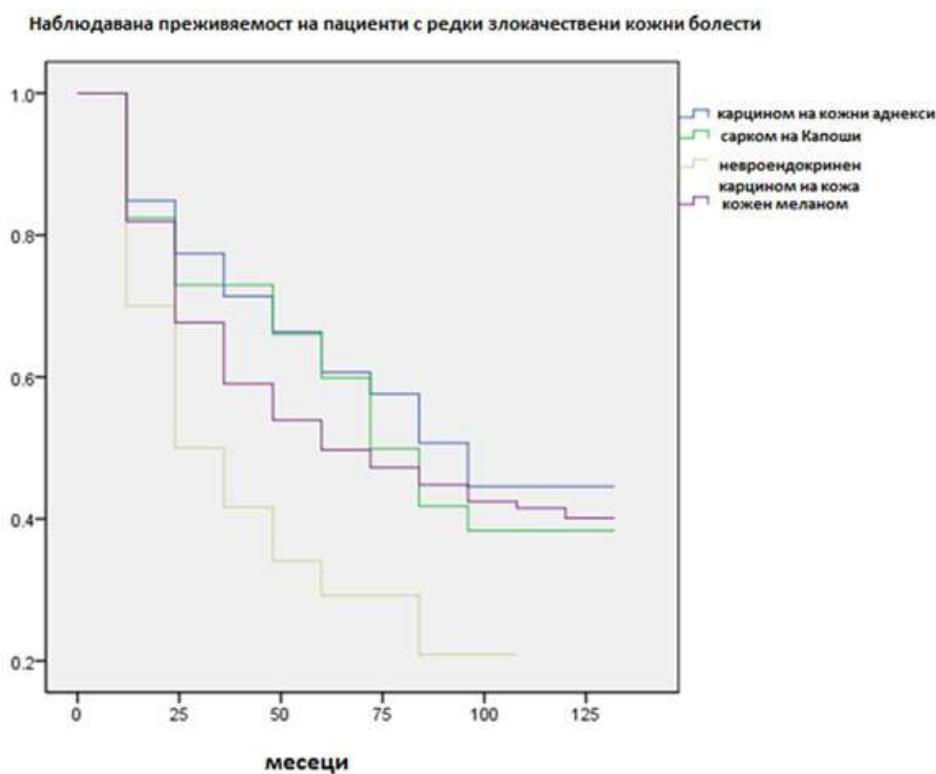
Информационни източници

1. Gemma G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, Otter R, Licitra L, Mallone S, Tavilla A, Trama A, Capocaccia R, The RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. EJC 2011, 47:3493-2511
2. Димитрова Н. Значимост на редките злокачествени болести в България: резултати от проекта RARECARENet. Онкология 4/2015:25-41
3. Гаврилова И, Димитрова Н. Значимост на редките злокачествени кожни болести в България: резултати от проекта RARECARENet. Онкология 2017 (под печат)
4. Weitz J, Koch M, Friess H, Buckler MW. Impact of volume and specialization for cancer surgery. Dig. Surg 2004; 21:253-61
5. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. Lancet Oncol. 2017 doi: 10.1016/S1470-2045(17)30445-X. [Epub ahead of print]
6. Dimitrova N, Parkin DM. Data quality at the Bulgarian National Cancer Registry: An overview of comparability, completeness, validity and timeliness. Cancer Epidemiology, 2015, 39:405-413
7. Гаврилова И, Димитрова Н. Модели на терапевтично поведение и степен на централизация на лечението при редки злокачествени кожни болести в България: резултати от проекта RARECARENet. Онкология 2017 (под печат)

Табл. 2.2.1. Характеристики на пациентите с РЗКБ, диагностицирани през периода 2005-2013 г. според вида ЛЗ, в което е проведено лечението им

	голям обем дейност N=1884		малък обем дейност N=2183		общо N=4067	р-стойност
	брой	%	брой	%	брой	
диагноза						0.591
карцином на кожни придатъци	129	47.6	142	52.4	271	
Капоши сарком	29	39.2	45	60.8	74	
невроендокринен карцином на кожа	20	50.0	20	50.0	40	
кожен меланом	1706	46.3	1976	53.7	3682	
пол						0.85
мъже	978	46.5	1126	53.5	2104	
жени	906	46.2	1057	53.8	1963	
възрастови групи						0.002
0-14	1	12.5	7	87.5	8	
15-24	22	42.3	30	57.7	52	
25-64	1028	48.9	1074	51.1	2102	
65+	833	43.7	1072	56.3	1905	
стадий						<0.0001
1	418	38.6	665	61.4	1083	
2	853	55.6	680	44.4	1533	
3	380	55.2	309	44.8	689	
4	94	31.5	204	68.5	298	
неуточнен	139	30.0	325	70.0	464	
основно лечение						<0.0001
само системно	49	36.6	85	63.4	134	
само лъчелечение	41	75.9	13	24.1	54	
лъчелечение и системно лечение	16	64.0	9	36.0	25	
само хирургично	705	46.8	802	53.2	1507	
хирургично и системно лечение	963	45.2	1166	54.8	2129	
хирургично и лъчелечение	32	42.1	44	57.9	76	
хирургично+лъчелечение+системно лечение	78	54.9	64	45.1	142	

Фиг. 2.2.1. Наблюдавана преживяемост на пациенти с РЗКБ, диагностицирани през периода 2005–2013 г., проследени до 30. 09. 2015 г. според диагнозата.



Фиг. 2.2.2. Наблюдавана преживяемост на пациенти с карцином на кожни придатъци, диагностицирани през периода 2005–2013 г., проследени до 30. 09. 2015 г. според вида ЛЗ, където е проведено лечението им.

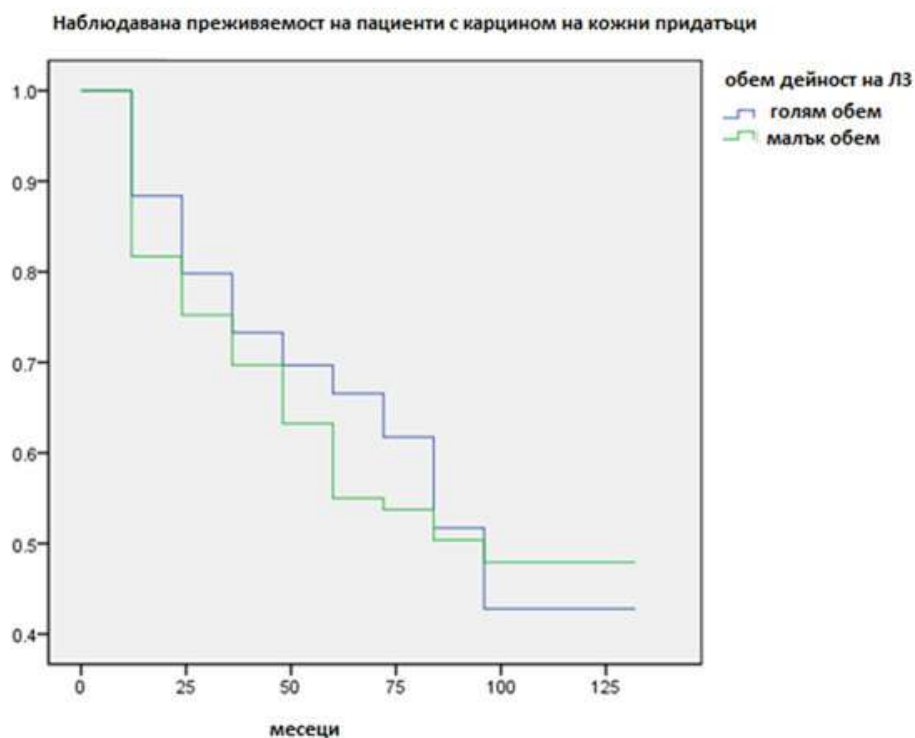
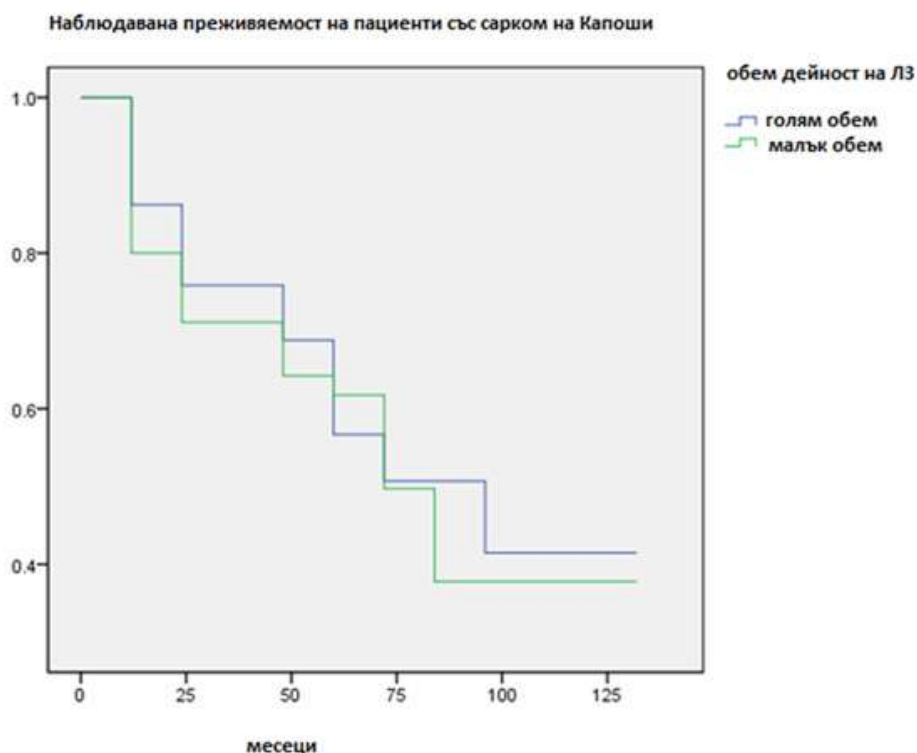


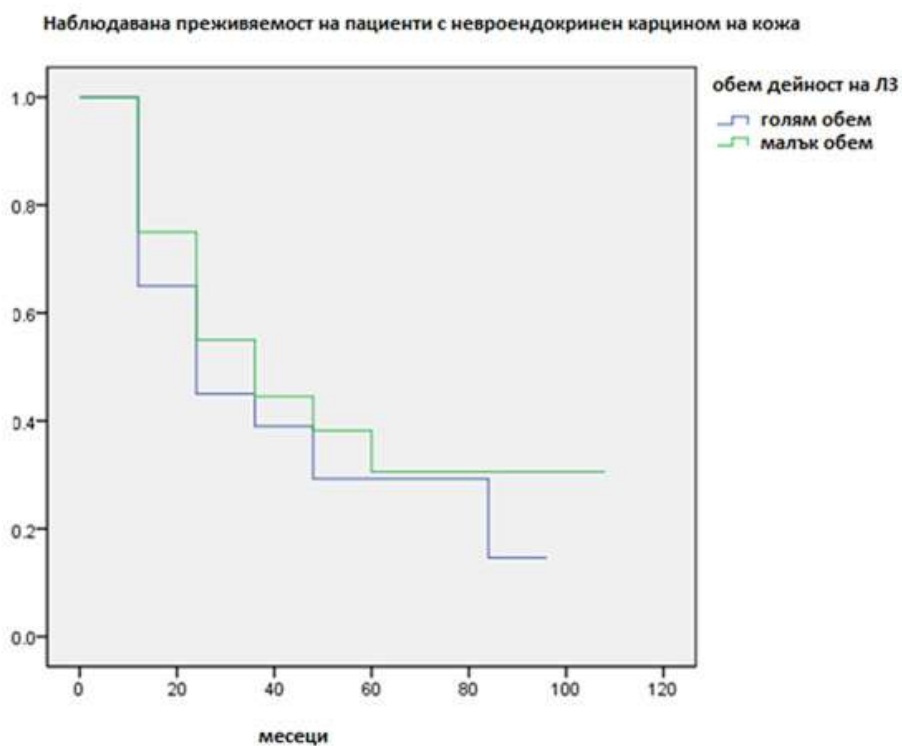
Табл. 2.2.2. Преживяемост на пациентите, диагностицирани през периода 2005-2013, провели лечение за съответната диагноза в ЛЗ с различен обем дейност

диагноза	вид ЛЗ според обема дейност	брой пациенти в извадката	медианно време на преживяемост (месеци)	5-годишна преживяемост (%)	р-стойност
карцином на кожни придатъци	ЛЗ с голям обем дейност	129	86.3	66.5	0.178
	ЛЗ с малък обем дейност	141	83.6	54.6	
Капоши сарком	ЛЗ с голям обем дейност	29	84.9	56.6	0.960
	ЛЗ с малък обем дейност	45	71.7	61.7	
невроендокринен карцином на кожа	ЛЗ с голям обем дейност	20	21.0	29.3	0.345
	ЛЗ с малък обем дейност	20	29.7	30.5	
кожен меланом	ЛЗ с голям обем дейност	1705	66.4	51.5	0.001
	ЛЗ с малък обем дейност	1970	54.1	48.1	

Фиг. 2.2.3. Наблюдавана преживяемост на пациенти с Kaposi сарком, диагностицирани през периода 2005–2013 г., проследени до 30. 09. 2015 г. според вида ЛЗ, където е проведено лечението им.



Фиг. 2.2.4. Наблюдавана преживяемост на пациенти с невроендокринен карцином на кожа, диагностицирани през периода 2005–2013 г., проследени до 30. 09. 2015 г. според вида ЛЗ, където е проведено лечението им.



Фиг. 2.2.5. Наблюдавана преживяемост на пациенти с кожен меланом, диагностицирани през периода 2005–2013 г., проследени до 30. 09. 2015 г. според вида ЛЗ, където е проведено лечението им.

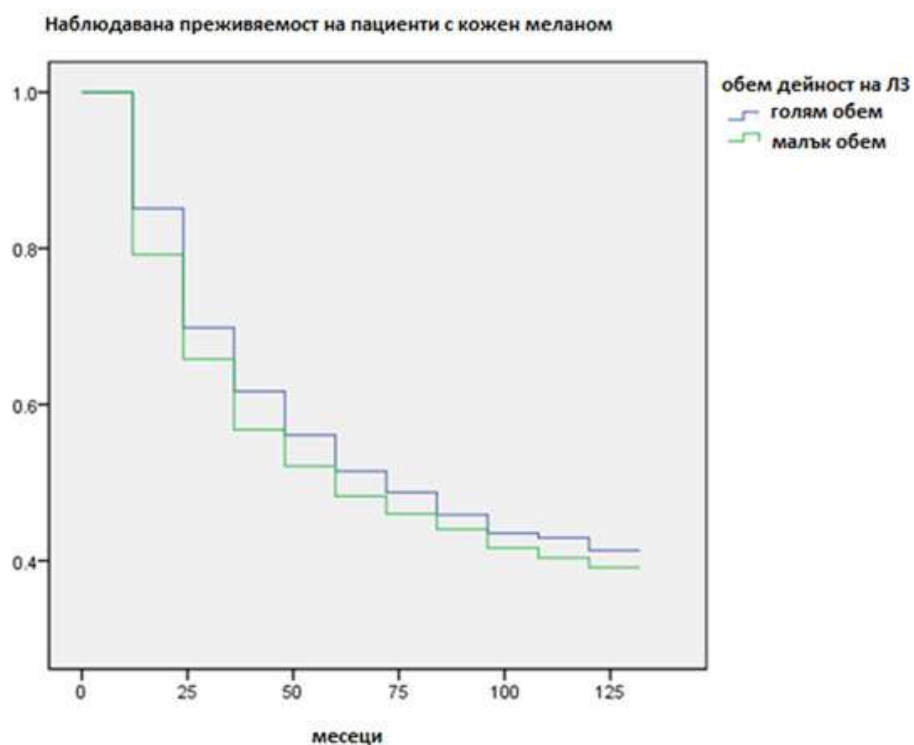


Табл. 2.2.3. Риск от смърт (HR) за пациентите с РЗКБ, диагностицирани през периода 2005-2013 г. според вида ЛЗ, където е проведено лечението им и клинично-биологичните им характеристики

Характеристики	Унивариантен модел			Мултивариантен модел		
	HR	95% доверителен интервал		HR	95% доверителен интервал	
		долна граница	горна граница		долна граница	горна граница
вид ЛЗ						
ЛЗ с голям обем дейност	1.00			1.00		
ЛЗ с малък обем дейност	1.12	1.03	1.22	1.12	1.03	1.23
диагноза						
карцином на кожни придатъци	1.00			1.00		
Капоши сарком	1.14	0.79	1.64	0.42	0.28	0.64
невроендокринен карцином на кожа	2.30	1.52	3.50	1.70	1.10	2.60
кожен меланом	1.29	1.07	1.55	1.12	0.91	1.38
пол						
мъже	1.62	1.49	1.77	1.50	1.37	1.64
жени	1.00			1.00		
възрастови групи						
0-14	0.00	неприложимо	неприложимо	0.00	неприложимо	неприложимо
15-24	0.26	0.14	0.47	0.29	0.16	0.53
25-64	0.57	0.53	0.63	0.58	0.53	0.63
65+	1.00			1.00		
стадий						
1	1.00			1.00		
2	1.90	1.66	2.18	1.86	1.62	2.13
3	4.54	3.93	5.23	4.26	3.68	4.94
4	10.17	8.60	12.02	8.80	7.38	10.50
неуточнен	2.73	2.31	3.23	2.75	2.30	3.28
основно лечение						
само системно	1.27	0.97	1.66	1.28	0.97	1.69
само лъчелечение	0.53	0.35	0.79	0.94	0.61	1.43
лъчелечение и системно лечение	1.42	0.89	2.26	1.84	1.14	2.98
само хирургично	0.45	0.37	0.56	0.74	0.59	0.90
хирургично и системно лечение	0.48	0.40	0.59	0.70	0.58	0.86
хирургично и лъчелечение	0.58	0.41	0.84	0.79	0.54	1.16
хирургично+лъчелечение +системно лечение	1.00			1.00		

АНАЛИЗ НА ФАМИЛНАТА ОБРЕМЕНЕНОСТ ПРИ БОЛНИ СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ НА ЯЙЧНИКА

И. Филипова, Г. Чакалова.

Клиника по гинекология, УСБАЛО

ANALYSIS OF THE FAMILY BURDEN IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS OF THE OVARY

I. Filipova, G. Chakalova

Gynecological clinic, University oncological hospital

Резюме

Поставихме си за цел да анализираме случаите на фамилен рак при болни със злокачествени тумори на яйчника. Проучването включва 151 пациентки със злокачествени заболявания на яйчника, лекувани в Клиниката по гинекология на УСБАЛО за периода 01.01.13–01.09.15 г. При 62 болни (41%) установихме данни за фамилна обремененост. Най-често тази обремененост е по отношение на онкогинекологичните заболявания – 38 жени, рак на гастроинтестиналния тракт – 19 жени, рак на млечната жлеза – 16 жени, и други – 3 жени. Извършен е статистически анализ. Средната възраст за развитие на злокачествено новообразоване на яйчника в изследваната група е с 3 години по-малка от тази при болните без обремененост. Стадият, хистологичният вид на тумора и степента на диференциация не зависят от фамилната анамнеза, но болестното затлъстяване е характерно за болните с фамилна обремененост. Около 1/3 от болните пациентки с две или повече онкологични заболявания имат фамилна обремененост. При пациентките с първична туморна множественост се установи статистически достоверна разлика ($p=0,0108$) между групите с и без фамилна обремененост.

Ключови думи: фамилен рак, обремененост, рак на яйчника.

Summary

We aimed to analyze cases of familial cancer in patients with ovarian malignancies. The study included 151 patients with ovarian malignancies treated at the Clinic of Gynecology of the University oncological hospital for the period 01.01.13 - 01.09.15. In 62 patients (41%) we found data on family burden. Most of the burden is gynecological cancer - 38 women, cancer of the gastrointestinal tract - 19 women, breast cancer - 16 women and others - 3 women. A statistical analysis has been carried out. The mean age for development of malignant neoplasm of the ovary in the study group is 3 years less than that of the non-burdened patients. The stage, the histological type of the tumor, and the degree of differentiation do not depend on the family history, but obesity is characteristically of patients with family history. Approximately one-third of the patients with two or more oncological diseases have a family burden. In cases with multiple primary malignancies a statistically significant difference ($p=0,0108$) between groups with and without family burden were found.

Key words: family cancer, burden, ovarian cancer.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Г. Чакалова,
София, ул. „Пловдивско поле“ №6,
e-mail: galiacha@abv.bg

Увод

През последните десетилетия все по-често се обсъжда наследственият и фамилният рак. Фамилният рак на яйчниците се проявява най-често в отношенията майка-дъщеря, следван от сестра-сестра. От 1981 г., когато е създаден регистъра за фамилен рак на яйчниците в САЩ, само за 10 години (до 31 май 1991 г.) в 658 семейства са регистрирани общо 1568 случая на фамилен рак на яйчника. При сравняване на възрастта на болните с фамилен рак на яйчника е установено, че средната възраст (58,5 години) и срединната

възраст (57,0 години) при диагностицирането на рака на яйчника на 219 майки и средната възраст (49,8 години) и срединната възраст (49,0 години) на техните 251 дъщери с рак на яйчниците, което означава, че майките са значително по-стари при диагностицирането на рак на яйчниците. Установен е по-висок дял на серозен аденокарцином, слабо диференциран аденокарцином и карцином с гранична малигненост. Майка и най-малко една дъщеря са най-честите случаи. Те са представени в 49,5% от 658 семейства с фамилен рак на яйчниците, а сестра-сестра са вторите по-

честота и представляват 38,5% от семействата (1). По данни на Регистъра на рака на Юта за раковите заболявания от приблизително 1 милион индивида са установени 662 случая на фамилен рак на яйчниците при 2647 случая контрола. Фамилната история за рак на яйчниците, матката, гърдата и панкреаса е значително свързана с повишения риск от рак на яйчниците. Относителният риск от рак на яйчниците е 4,31 (95% доверителен интервал [CI], 2,35 до 7,90) при жени с рак на яйчника от първа степен, 2,12 (95% CI, 1,19 до 3,78) и е 1,48 (95% CI, 0,98 до 2,24) за жените със засегнат роднина трета степен. Рискът от рак на яйчниците е значително увеличен при жени с фамилна история на рак на яйчниците, матката, панкреаса и в по-малка степен от рака на гърдата (2).

Проведено е проспективно проучване на 80 309 монозиготни и 123 382 бизиготни близнаци (N = 203 691) в регистрите на Дания, Финландия, Норвегия и Швеция. Близнаците са били проследени средно 32 години между 1943 и 2010 г. Установени са общо 27 156 инцидента на ракови заболявания, които са диагностицирани при 23 980 индивида, превеждайки до кумулативна честота от 32%. Ракът е бил диагностициран и при двата близнака сред 1383 монозиготни (2766 индивида) и 1933 бизиготни (2866 индивида) двойки. От тях 38% от монозиготните и 26% от бизиготните двойки са диагностицирани със същия вид рак. При повечето видове рак има значителен фамилен риск, а кумулативните рискове са по-високи при монозиготните, отколкото при бизиготните близнаци. Честотата на еднаквия рак е 33% (95% CI, 30%–37%). Значителна наследственост се наблюдава при меланом на кожата (58%, 95% CI, 43%–73%), простатата (57%, 95% CI, 51%–63% CI, 26%–59%), раковина на яйчника (39%, 95% CI, 23%–55%), рак на бъбрека (38%, 95% CI, 21%–51%) и рак на тялото на майката (27%, 95% CI, 11%–43%) (3). При анализа на 1 938 семейства с двама или повече роднини с рак на яйчника от първа степен, които имат диагноза рак на яйчниците, при които три или повече случая на рак са от едната страна на семейството, като поне един от които е с рак на яйчниците и поне една жена е с две или повече първични ракови заболявания, при които едното е рак на яйчник, или с анамнеза за две или повече ракови заболявания в семейството, като поне едно от които е рак на яйчника, диагностициран преди 45-годишна възраст, е установено, че общият брой на пациентите с рак на яйчниците е 5 421. Установено е, че общите честоти на рак на пикочния мехур, рак на шийката

на матката, рак на простатата и рак на тялото на матката са по-високи, отколкото в общата база данни за популацията (4).

Рискът от рак на яйчника е увеличен при жени, които съобщават за фамилна анамнеза за рак на гърдата (OR = 1.6, 95% CI 1.1-2.3), но няма значителна връзка с фамилна анамнеза за рак на ендометриума (OR = 1,3, 95% – 1,7). Когато данните са стратифицирани от фамилна анамнеза за рак на гърдата, фамилната анамнеза за рак на яйчника е повече от 10 пъти по-честа както при контролите, отчитащи фамилна анамнеза за рак на гърдата, така и в случаите, свързани с фамилна анамнеза за рак на яйчника. При жени, които не съобщават за фамилна анамнеза за рак на гърдата, честотата е 2,3 (95% CI 1,1-4,5). Тези резултати потвърждават, че фамилната анамнеза за рак на яйчниците повишава риска от заболяването (5). Рискови фактори за рак на яйчника са болни с рак на гърдата, колоректалния карцином или рак на ендометриума (6, 7). За периода 1979–2015 г. са установени 747 жени с рак на яйчниците и Lynch syndrome. Средната възраст за диагностициране е 45,3 (в диапазона 19–82) години. Най-често срещаните мутации са MSH2 (47%) и MLH1 (38%). Най-често съобщаваният хистологичен тип е смесен тип (муцинозни/ендометриодни карциноми) (n = 136, 31%). Повечето тумори (281, 65%) са диагностицирани рано (FIGO I/II). Проучвания, оценяващи ефекта от мониторинга на рак на яйчника, съобщават, че седем от 22 (32%) жени с рак на яйчника са открити по време на наблюдението на Lynch syndrome, а 6 от 7 (86%) жени са открити в ранен стадий (8). Жените със синдром на Lynch (LS) имат значително повишен риск от ендометриален рак (40–60%) и рак на яйчниците (7–12%). Малко са доказателства в подкрепа на ефективността на скрининга за ранно откриване на тези ракови заболявания. Друга възможност е хистеректомията с намален риск и/или двустранна салпингектомия (9). Повече от една пета от туморите на яйчниците имат наследствена чувствителност, а в около 65–85% от тези случаи генетичната аномалия е мутация на зародишна линия в гените на BRCA. Обаче няколко други гени и онкогени, свързани с потискането, са свързани с наследствени ракови заболявания на яйчника (10). Мутациите в BRCA1 и BRCA2 съобщават наследствени ракови заболявания на гърдата и яйчниците в повечето семейства и 14% от епителния рак на яйчниците. Въпреки следващото поколение други идентифицирани гени (синдром на Lynch, RAD51C, RAD51D и BRIP1) представляват само

малка част от случаите. При наследствения синдром на рак на гърдата и яйчниците извън традиционните гени BRCA1 и BRCA2 се подчертава новата роля на инхибиторите на PARP (12). Рискът от рак на яйчниците до 70-годишна възраст е приблизително 40% за BRCA1 и 18% за BRCA2. Повечето от тези ракови заболявания са високостепенни серозни ракови заболявания, които се появяват предимно във фимбриите на фалопираща тръба (11).

Поставихме си за цел да анализираме случаите на фамилен рак при болни с рак на яйчника.

Материали и методи

Проучването включва 151 пациентки със злокачествени заболявания на яйчника, лекувани в Клиниката по гинекология на УСБАЛО за периода 01. 01. 13–01. 09. 15 г. При 62 болни (41%) установихме данни за фамилна обремененост. Най-често тази обремененост е по отношение на онкогинекологичните заболявания – 38 жени, рак на гастроинтестиналния тракт – 19 жени и рак на млечната жлеза – 16 жени. Други злокачествени тумори като фамилна обремененост установихме при 3 жени.

За статистическа обработка на резултатите бяха използвани (13–18):

1. Определяне на средна стойност, мода и ме-

диана.

2. Методи за проверка на хипотези:

- 2.1. Параметрични методи:

2.1.1 Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на две средни.

3. Непараметрични методи:

3.1 Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива.

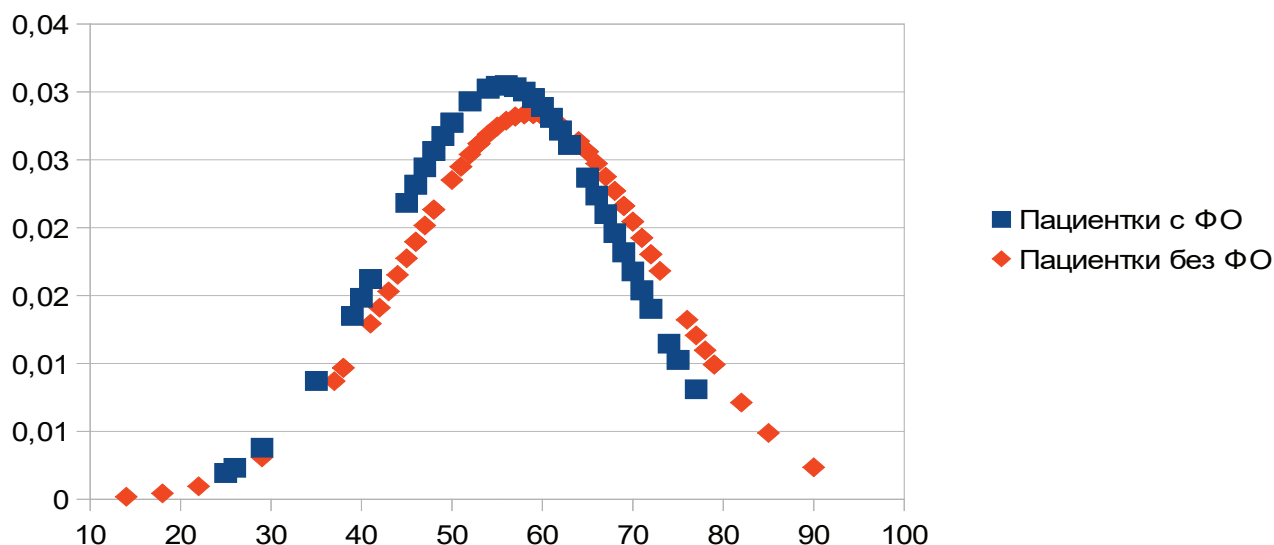
3.2 Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

Резултати

При анализа на възрастта при пациентките с малигненни заболявания и фамилна обремененост установихме, че средната възраст при пациентките с фамилна обремененост е 55,7 години (Stdev – 13,8). Средна възраст при пациентките без фамилна обремененост е 58,6 години (Stdev – 14,06). Статистически значима разлика във възрастта при пациентките с и без фамилна обремененост няма – $p=0.198$. При пациентките с фамилна обремененост, възрастовата крива е изтеглена наляво (Графика 1).

Графика 1. Разпределение по възраст

Разпределение по възраст на пациентките с ФО и без ФО



Разпределението по стадии е както следва: в първи стадий са регистрирани 15 жени (24%) с фамилна обремененост и 16 жени без фамилна обремененост (18%). Във втори стадий са

регистрирани съответно 3 болни (5%) и 2 болни (2%). В трети стадий има 36 жени с фамилна обремененост за онкологични заболявания (58%) и 61 жени без такава (69%). В четвърти стадий

жените с фамилна обремененост са 8 (13%), а без обремененост са 9 (10%). При 48, 43% от пациентките в първи стадий има данни за фамилна обремененост за онкологични заболявания. Във втори стадий относителният дял на пациентите с фамилна обремененост достига 50%. При пациентките в трети стадий 37,75% са с фамилна анамнеза. Данни за фамилна обремененост в четвърти стадий имат 47,05% (Графика 2). Не се установи статистически достоверна разлика между по-висок стадий и наличие на фамилна анамнеза – $p=0,464$. (Графика 2).

Не се установи статистически значима разлика в зависимост от степента на диференциация и фамилната обремененост – $p=0,69$. Фамилната обремененост като фактор, свързан с пациентките с рак на яйчника, няма влияние върху локалното разпространение, инвазията на лимфни възли или наличието на метастази.

Средната стойност на BMI при пациентки с фамилна обремененост е 28,51 (stdev 6,8), а при пациентки без такава – 27,30 (stdev 5,3). Статистически значима разлика на BMI в зависимост от наличието или липсата на фамилна анамнеза за онкологични заболявания няма $p=0,223$. Просле-

Графика 2. Разпределение по стадии

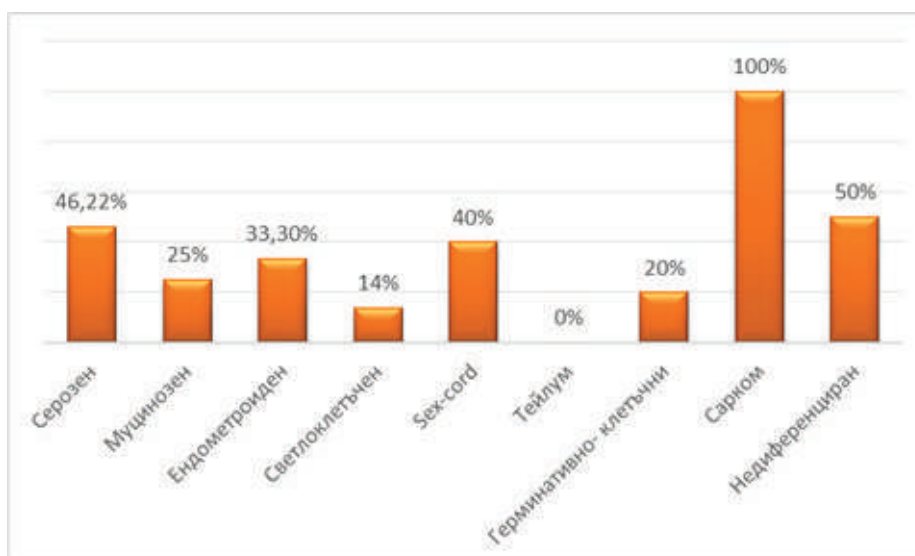


В зависимост от хистологичния вариант се установи следното разпределение при болните с фамилна анамнеза за ракови заболявания и злокачествени тумори на яйчника: фамилна обремененост за онкологични заболявания се наблюдава при 49 пациентки със серозен карцином, при 3 с муцинозен карцином, при 2 с ендометриоден, при една със светлоклетъчен рак, при 2 с тумори на половата връв, при една с герминативно-клетъчен тумор, при 2 жени със сарком и при 2 – с недиференциран тумор (Графика 3). Статистически значима разлика при хистологичните варианти в зависимост от наличието на фамилна обремененост няма – $p=0,375$. Фамилната анамнеза не определя по-висок риск за развитие на определен вид тумор на яйчника.

двяйки кривите на нормалните разпределения на пациентките в двете групи, прави впечатление, че кривата на пациентките с фамилна анамнеза е изместена надясно. В изследваната група по-голямата част от пациентките с фамилна анамнеза за ракови заболявания са с повишена телесна маса (Графика 4 и 5). С нарастване на стойността на BMI относителният дял на пациентките с фамилна обремененост нараства. Установи се повишен относителен дял на пациентките с болестно затлъстяване ($BMI>35$) в групата с фамилна обремененост.

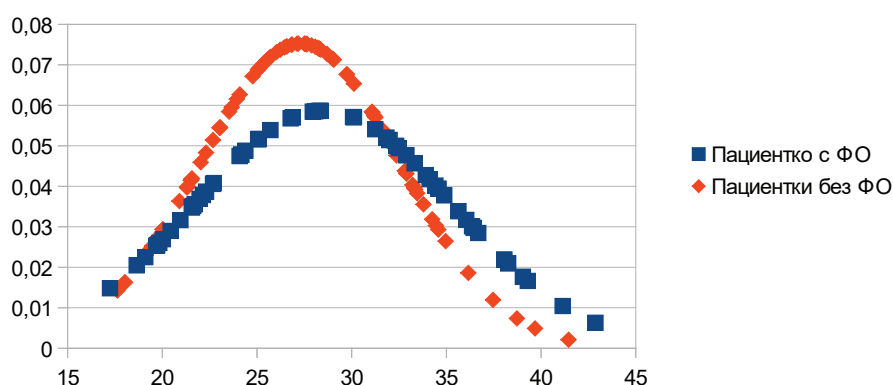
При пациентките с първична туморна множественост се установи статистически достоверна разлика между групите с и без фамилна обремененост $p=0,0108$. Около 1/3 от болните с две или

Графика 3. Разпределение по хистологичен вид

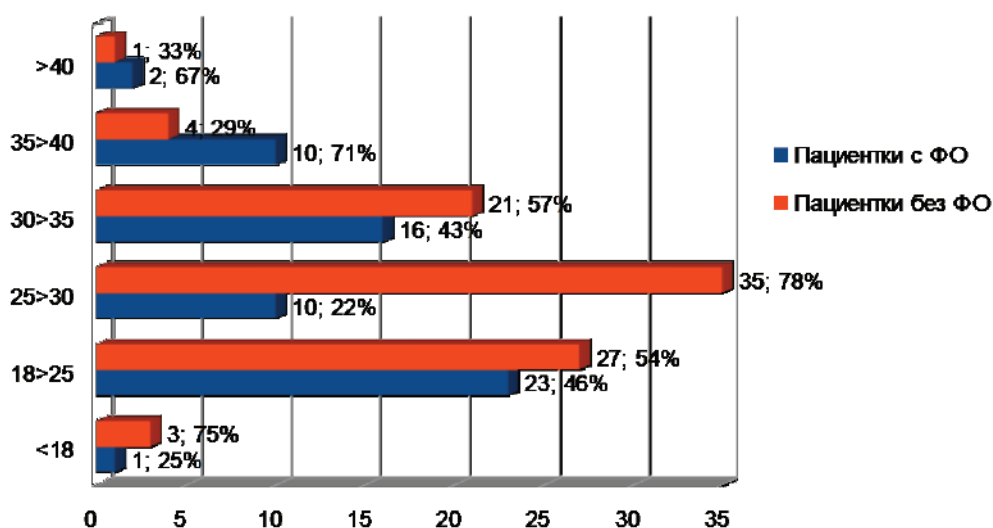


Графика 4. Разпределение по BMI

Разпределение на стойностите на BMI



Графика 5. Разпределение по BMI в зависимост от фамилната обремененост



повече онкологични заболявания имат фамилна обремененост.

При пациентките с фамилна обремененост като придружаващо онкологично заболяване най-често се открива рак на млечната жлеза – 64%, или друг гинекологичен рак – 71%. В групата на болните без фамилна обремененост относителният дял на тези заболявания е три пъти по-малък. При пациентките с фамилна обремененост относителният дял на болни със злокачествени тумори на гастроинтестиналния тракт също е по-голям (фигура 1).

Обсъждане

Получените от нас резултати показват, че фамилната обремененост е много честа (41%) при

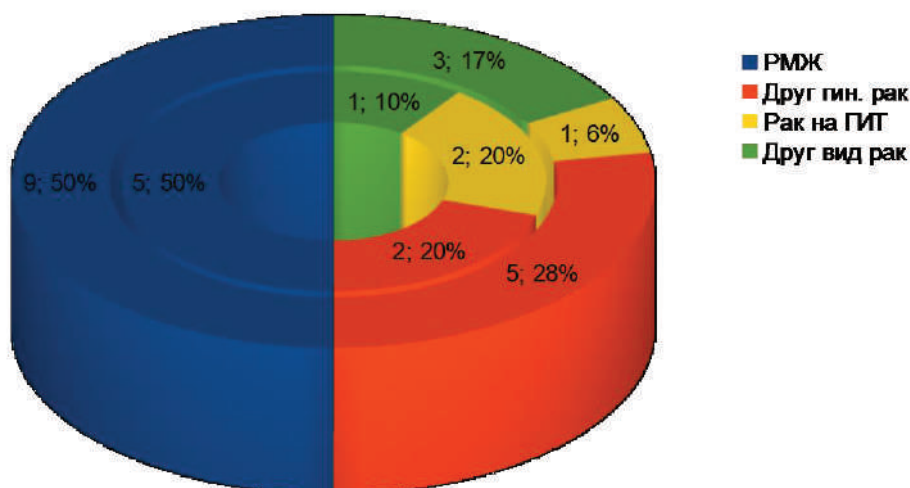
ната анамнеза, но болестното затлъстяване е характерно за болните с фамилна обремененост. Около 1/3 от болните с две или повече онкологични заболявания имат фамилна обремененост.

Достъпната анамнеза за родственици с онкологични заболявания насочва вниманието към активно търсене на друг тумор при пациентките с рак на яйчника.

Пациентките с обременена фамилна анамнеза за онкологични заболявания следва да бъдат включвани в профилактични и скринингови мероприятия за определяне на риска с оглед откриване на рак на яйчника, рак на млечната жлеза, рак на гастроинтестиналния тракт и други онкологични заболявания.

Фигура 1. Разпределение на придружаващата онкологична заболеваемост в групите пациенти с или без ФО

Разпределение на видовете придружаващи заболявания при пациентките с ФО (външен кръг) и тези без ФО (вътрешен кръг)



болните със злокачествени заболявания на яйчника, като най-често тази обремененост е по отношение на гинекологичните злокачествени заболявания – 38 жени, рак на гастроинтестиналния тракт – 19 жени, и рак на млечната жлеза – 16 жени.

Средната възраст за развитие на злокачествено новообразоване на яйчника в изследваната група е с 3 години по-малка от тази при болните без обремененост. Този факт насочва вниманието към по-ранното включване в мероприятия за откриване на рак на яйчника и по-детайлно проследяване на жените с родственици първа и втора линия с онкологични заболявания.

Стадият, хистологичният вид на тумора и степента на диференциация не зависят от фамил-

Скринингът за рак на яйчника не подобрява резултатите, така че на жените с висок риск се препоръчват на 40-годишна възраст да се извърши салпинго-оофоректомия, ограничаваща риска, последвана от хормонозаместителна терапия (11).

Алгоритъмът на NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) предлага препоръки за генетично тестване и консултиране за наследствени ракови синдроми при болни с рак на млечната жлеза и рак на яйчника, като препоръчва мероприятията да се извършват поне веднъж годишно (19).

Високорисковите пациентки следва да се изследват с трансвагинален ултразвук и СА-125 на всеки 6 месеца, като прегледите трябва да запо-

чнат на 35-годишна възраст или 5 до 10 години преди най-ранната възраст за диагнозата рак в семейството (20). Този алгоритъм се препоръчва и от други автори (21, 22). NCCN препоръчва да се обмисли сериозно намаляването на риска при жени на възраст между 35 и 40 години и завършена детеродна дейност или в по-ранна възраст, когато е диагностициран рак при член на семейството с двустранна салпинго-оофоректомия (23).

Книгопис

1. Piver MS, et al. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer*. 1993 Jan 15;71(2 Suppl):582-8.
2. Kerber RA, Slattery ML. The impact of family history on ovarian cancer risk. The Utah Population Database. *Arch Intern Med*. 1995 May 8;155(9):905-12.
3. Mucci LA et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016 Jan 5;315(1):68-76. doi: 10.1001/jama.2015.17703.
4. Brightwell RM, et al. Higher than expected frequencies of non-ovarian cancers within a large familial ovarian cancer registry. *Am J Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;2(1):39-44.
5. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Restelli C, Franceschi S. Family history of reproductive cancers and ovarian cancer risk: an Italian case-control study. *Am J Epidemiol*. 1992 Jan 1;135(1):35-40.
6. Easton DF, Bishop TD, Ford D, Crockford GP. Genetic Linkage Analysis in Familial Breast and Ovarian Cancer: Results from 214 Families *Am.J.Hum.Genet*. 1993;52:678-701
7. Тончева Д., Лалчев С. Медицинска генетика, София, 1999, 171-78
8. Helder-Woolderink JM, et al. Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. *Eur J Cancer*. 2016 Mar;55:65-73. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.005.
9. Moldovan R, Keating S, Clancy T. The impact of risk-reducing gynaecological surgery in premenopausal women at high risk of endometrial and ovarian cancer due to Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2015 Mar;14(1):51-60. doi: 10.1007/s10689-014-9761-0.
10. Toss A, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *Biomed Res Int*. 2015;2015:341723. doi: 10.1155/2015/341723.
11. Andrews L, Mutch DG. Hereditary Ovarian Cancer and Risk Reduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 May;41:31-48. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.017.
12. Hoang LN, Gilks BC. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome: Moving Beyond BRCA1 and BRCA2. *Adv Anat Pathol*. 2018 Mar;25(2):85-95. doi: 10.1097/PAP.000000000000177.
13. Величкова, Н., В. Павлова. Статистика - основен курс. Стопанство, София, 2009.
14. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied Logistic Regression. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1989, 307.
15. Kinnear, P., C. Gray. SPSS for Windows Made Simple. Psychology Press, East Sussex, UK, 1997, 386.
16. Fisher L., G. van Belle. Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences. John Wiley & Sons, INC. New York. 1993, 991.
17. McKillup S. Statistics Explained: An Introductory Guide for Life Scientists. Cambridge University Press. 2005.
18. Graham J. G. Upton. Fisher's Exact Test. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society)*, Vol. 155, No. 3 (1992), 395-402
19. Daly MB et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jan;15(1):9-20.
20. NCCN Guidelines, Version 4.2013
21. Evans DG, et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet*. 2009; 46 (9): 593-597
22. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol*. 2010;119(1):7-17.
23. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. NCCN Guidelines, Version 4.2013. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 May;8(5):562-94.

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ВИСОКОРИСКОВИ ПАЦИЕНТКИ С ГИНЕКОЛОГИЧЕН РАК

В. Меламед, Г. Чакалова

Клиника по гинекология, УСБАЛО

DETERMINATION OF HIGH-RISK PATIENTS WITH GYNECOLOGICAL CANCER

V. Melamed, G. Chakalova

Department of Gynecology, USHATO

Резюме

За периода 01. 01. 2015 г.–31. 12. 2016 г. в Клиниката по гинекология към УСБАЛО – ЕАД са лекувани хирургично 545 болни с гинекологичен рак. Определен е стадият на заболяването, анестезиологичният риск (ASA), периперативната подготовка и коморбидността. Болните с рак на яйчника и маточни тръби са 123 (22, 57%), с рак на маточната шийка – 183 (33,58%), с рак на ендометриума и саркоми на матката – 177 (32,48%), с рак на вулва и влагалище – 62 (11,37%). За всички локализации стадийното разпределение е: I ст. – 226 болни, II ст. – 113 болни, III ст. – 186 болни, IV ст. – 20 болни. Разпределението на пациентките по системата ASA за всички локализации е: ASA I – 37 (6,79%) болни, ASA II – 243 (44,59%) болни, ASA III – 261 (47,89%) болни, ASA IV – 4 (0,73%) болни. Като високорискови се определят пациентките с анестезиологичен клас ASA III и ASA IV. Общо за всички пациентки придружаващите заболявания са 933 на брой. Най-често срещаните придружаващи заболявания са: артериална хипертония – при 293 (53,76%) болни, захарен диабет – при 88 (16,15 %) болни, обезитет – при 88 (16,15%) болни, медикаментозна алергия – при 50 (9,17%) болни, рак с друга локализация – при 42 (7,71%) болни. С увеличаване на възрастта на лекуваните болни, се увеличава и броят на придружаващите заболявания, като по такъв начин нараства и периперативният риск. Наличието на коморбидност, както и високият периперативен риск, обусловен от наличието на придружаващи заболявания, не е противопоказание за подготовката и провеждането на оперативни интервенции.

Ключови думи: гинекологичен рак, ASA, коморбидност.

Summary

For the period 01. 01. 2015–31. 12. 2016 at the Clinic of Gynecology at USHATO, 545 patients with gynecological cancer were surgically treated. The stage of the disease, anesthesiological risk (ASA), perioperative training and comorbidity are defined. Women with ovarian and uterine cancer are 123 (22.57%) patients, these with cervical cancer are 183 (33.58%) patients, with endometrial cancer and uterine sarcomas – 177 (32.48%) patients, with vulva and vagina cancer – 62 (11.37%) patients. For all gynecologic cancer localizations the stadium distribution is: I- stage - 226 patients, II- stage - 113 patients, III stage - 186 patients, IV stage - 20 patients. The distribution of ASA patients for all locations is ASA I - 37 (6.79%) patients, ASA II - 243 (44.59%) patients, ASA III - 261 (47, 89%) patients, ASA IV - 4 (0.73%) patients. High-risk patients are defined as patients with anesthesiology class ASA III and ASA IV. For all patients, the concomitant illnesses are 933 in number. The most common accompanying diseases are: arterial hypertension - in 293 (53,76%) patients, diabetes mellitus - in 88 (16,15%) patients, in 88 (16,15%) patients, drug allergy – 50 (9.17%) patients, cancer with other localization - in 42 (7.71%) patients. Increasing the age of treated patients increases the number of concomitant illnesses, thus increasing the perioperative risk. The presence of comorbidity, as well as the high perioperative risk associated with the presence of concomitant diseases, are not contraindications to the preparation and conduct of operative interventions.

Key words: Gynecologic cancer, ASA, comorbidity.

Keywords: microbial infections, etiological structure, cancer patients.

Адрес за кореспонденция:

Д-р В. Меламед
Клиника по гинекология, УСБАЛО – ЕАД,
ул. „Пловдивско поле“ №6, София
valeri_mm@abv.bg

Въведение

Онкологичните заболявания и в частност онкогинекологичните засягат голяма част от населението във всички възрастови групи. Социалната значимост на тези заболявания определя огромният ресурс в световен мащаб, който се отделя за лечение, превенция, качество на живот и проследяване на пациенти с ракови заболявания (1). Различни проучвания установяват непрекъснато увеличение на новите случаи с рак в глобален аспект, като в икономически и индустриално развитите страни това е и най-честата причина за смърт. Честотата и характеристиките на онкологичните заболявания на отделния индивид зависят от възрастта, пола, социално-икономическия статус, семейно положение, раса (2). Анализът на онкологичните заболявания се осъществява чрез мониторинг на основни показатели като заболяемост, смъртност и преживяемост и данните спомагат за изграждане на глобална картина за разпространението на рака. Това спомага за изработването на оптимални методологични и лечебни алгоритми за всяка една локализация на рака. Така в някои региони на света напредъкът в скрининга, диагностиката и лечението на онкологичните заболявания се явяват най-ефективната предпоставка за намаляване честотата и смъртността от рак, както и за удължаване на преживяемостта, докато в други райони на света с по-слабо развита система на здравеопазване такива тенденции не се наблюдават (3). Както е известно, основните методи за лечение на гинекологичния рак поотделно и в комбинация са хирургичен, лъчетерапевтичен и химиотерапевтичен. Извършването на оперативни дейности при тези пациентки изисква отлична и непрекъснато усъвършенстваща се хирургична подготовка на лекарите онкогинеколози при спазването на медицинските стандарти за тези заболявания. Съществуват различни програми за обучение и тренинг, една от които е на Европейското дружество по онкогинекология (ESGO)(4). Като цяло голям процент от случаите на гинекологичен рак се появяват при зряла и по-на-

преднала възраст на индивидите. Това, от една страна, е свързано с общото увеличение на продължителността на живота, а от друга – с увеличавения период на въздействие на даден канцероген и малигнената трансформация на таргетната клетъчна популация до появата на първите симптоми на заболяването (5). Наличието на придружаващи заболявания води до постепенна физиологична увреда и декомпенсация на пациента. Съпътстващи са тези заболявания, които се появяват в даден момент в развитието на индивида вследствие на генетични или външни фактори. Те се изявяват вследствие на известна или неизвестна причина, наличието им винаги води до прогресивно нарушаване на общото физическо и психическо състояние на пациента. Постепенно с напредване на възрастта се наблюдава изчерпване на адаптивните и компенсаторни механизми, задълбочаване на наличните или появата на нови придружаващи заболявания, намалена физическа годност и качество на живот, влошен имунологичен статус (6, 7). По принцип съпътстващите заболявания са характерни за по-възрастната популация, но се срещат и при по-млади индивиди. В повечето случаи това са хронични заболявания с дългогодишна анамнеза, пациентите са информирани за тях и приемат необходимата медикаментозна терапия. Не са рядкост и случаите, когато в хода на подготовката на даден пациент за оперативно лечение се откриват нови заболявания, за които той не знае или няма ясни симптоми. Именно наличието на коморбидност при тези пациентки определя високият периперативен риск.

В исторически аспект това е наложило изработването на система за оценка на риска. Така за категоризирането на общото физическо състояние на пациента се имат предвид наличните и установени придружаващи заболявания, асоциираният с възрастта нарушен функционален физически статус и състоянието на предоперативен риск. Към настоящия момент най-разпространената и използвана система за оценка на риска в глобален аспект е скоринговата система на Американ-

ската асоциация на анестезиолозите – ASA, разработена и внедрена още през 1941 г. (8). Точковата система ASA не измерва оперативния риск, а по-скоро оценява степента на тежест на придружаващите заболявания и физическия статус на пациента преди анестезията и операцията (9). През 1963 г. Американското общество на анестезиолозите (American Society of Anesthesiologists – ASA) приема петстепенна класификационна система за определяне на предоперативния физически статус на пациента, като няколко години по-късно се прибавя и шеста категория (10). Според много проучвания и публикации, както и от практическият опит, пациентите, класифицирани предоперативно като ASA III и ASA IV, са с повишен риск по време и след оперативна намеса (11). С увеличаването на възрастта, се увеличава както броят на съпътстващите заболявания, така и тяхната тежест, което се явява и клинично предизвикателство в лечебния процес (12). Това налага такива високорискови пациенти да бъдат много внимателно и прецизно обследвани с цел подготовка и оптимизация на общото им състояние преди оперативната намеса. При 15 626 болни с онкологични заболявания е установена коморбидност в 68,7% от болните, а 32,6% от тези индивиди са имали > или = 2 коморбидни състояния. Честотата е била по-висока при напреднала възраст, при афро-американски пациенти, при пушачи и при тези с по-нисък социално-икономически статус. Процентът зависи от конкретния туморен процес (13). При анализа на 187 жени, оперирани заради гинекологични злокачествени заболявания, е установено, че жените с две или повече съпътстващи заболявания имат значително по-дълъг период на болничен престой (8,62 дни), отколкото тези, които нямат нито едно или едно съпътстващо заболяване (6,43 дни) ($P < .001$). Жените с две или повече постоперативни усложнения също имат значително повече съпътстващи заболявания (средно 2,5), отколкото при тези с нито едно или едно съпътстващо заболяване (средно 1,7) ($P < .001$). С ASA също могат да предвидят постоперативните усложнения и продължителността на болничния престой. Възрастта над 60 години също е свързана със статистически значимо увеличение на коморбидните медицински състояния и значително по-дълги хоспитализации. Някои високорискови

пациенти могат да бъдат идентифицирани преди приемане в болница въз основа на съпътстващите медицински състояния. Тази информация може да се използва за координиране на предоперативната и следоперативната болнична помощ (14). Малко се знае за влиянието на коморбидността върху преживяемостта при болни с рак на шийката на матката. При анализа на 4 467 жени с такава локализация е установено, че коморбидността е свързана с увеличена смъртност и оцеляването е най-ниско при жени с коморбидност (15). Въпреки че честотата на рака на ендометриума се увеличава с възрастта, ефектът от възрастта на пациента върху избора и резултата от лечението не е ясен. Освен това, въпреки че възрастта се свързва с повишеното разпространение на съпътстващи заболявания, степента, в която коморбидността засяга ендометриалния мениджмънт, не е добре документирана. При анализ на 401 пациентки 148 (37%), 152 (38%) и 101 (25%) са съответно <65, 65–74 и > или = 75 години са установени в 18%, от тях коморбидни състояния по Charlson > или = 2. В Ic стадий провеждането на следоперативна лъчетерапия е по-ниска при пациенти в старческа възраст (96%, 97% и 74% при пациентите <65, 65–74 и > или = 75 години съответно, $P = 0,05$) с Charlson резултат 0–1 и > или = 2, съответно, $P = 0,07$). Сред пациентките в Ic стадий на 75 години при 2 от 6, лекувани само с хистеректомия, е установен локален рецидив срещу 0 от 20 пациентки, лекувани с постоперативна лъчетерапия ($P = 0,006$). Въпреки че операцията от рак на ендометриума не е била повлияна от възрастта или съпътстващата заболяемост, намаляването на постоперативната лъчева терапия в стадий Ic е наблюдавано при жени с напреднала възраст и висок индекс на коморбидност, а тазово-вагиналните рецидиви са по-високи при пациенти в старческа възраст, които не са провели лъчетерапия (16). Има два различни вида ендометриален карцином с различна етиология, туморни характеристики и прогноза. Проведено е проучване, което включва 6 487 пациентки за въздействието на съпътстващата заболяемост при двата вида ендометриален карцином. Използван е индекс на коморбидност на Charlson. Разпределението на съпътстващата заболяемост варира между двата вида ендометриален карцином. Постоянната корелация

между увеличаващите се нива на комбинираниост и по-лоша преживяемост се наблюдава и при двата вида. Коморбидността е важен прогностичен фактор както за тип I, така и за тип II, въпреки че общата прогноза за двата типа се различава значително (17). При пациентки с рак на яйчниците възрастта също е свързана с лоша прогноза. Причините могат да бъдат повишена коморбидност, по-напреднал стадий или субоптимална хирургия или химиотерапия. От 961 пациентки с рак на яйчника 348 (36,2%) са били в напреднала възраст. Възрастта ≥ 70 години е независим фактор за липса на операция, OR 0,2 (95% CI 0,1-0,5) и химиотерапия, OR 0,03 (95% CI 0,01-0,1). Коморбидността определя отказ от стандартно лечение при ASA ≥ 3 е 0,2 (95% CI 0,1-0,5) и прилагане на химиотерапия е 0,03 (95% CI 0,01-0,1). Като цяло възрастта ≥ 70 е лош прогностичен фактор, но ефектът от възрастта се преустановява след 16 месеца. Пациентите в старческа възраст и пациентите с коморбидност порядко получават оптимално хирургично и медикаментозно лечение. За тези, които получават оптимално лечение, възрастта ≥ 70 не е независим прогностичен фактор, докато тежката коморбидност е независим прогностичен фактор (18).

Цел на проучването

Целта на проучването е да се направи анализ на болните със злокачествени заболявания на женските полови органи, лекувани хирургично по отношение на стадия на заболяването, възрастта, анестезиологичния риск и наличието на придружаващи заболявания.

Материали и методи

За периода 01. 01. 2015 г.–31. 12. 2016 г. в Клиниката по гинекология към УСБАЛО – ЕАД, 545 пациентки са лекувани от гинекологичен рак. При всички пациентки е извършено хирургично лечение, съобразно локализацията и стадия на онкологичното заболяване в терапевтичен, стадиращ или диагностичен аспект. Определена е коморбидността, както и най-често срещаните се придружаващи заболявания.

Резултати

Пациентките, разпределени по локализация на гинекологичния рак и стадий, са представени в таблица 1.

Най-много са оперираните с рак на маточната шийка – 183 (33,58%) болни, следвани

от тези с рак на ендометриума и саркоми на матката – 177 (32,48%) болни, с рак на яйчника и маточни тръби са 123 (22,57%) болни и с рак на вулва и влагалище са 62 (11,37%) болни. Преобладават болните в първи стадий – 226 болни, следвани от трети стадий – 186 болни, втори стадий е установен при 113 болни, а четвърти стадий е при 20 болни. В зависимост от локализацията се установи различно разпределение по стадии. При болните с рак на маточната шийка и рак на ендометриума и саркоми на матката преобладават тези, които са в I стадий, при болни с рак на вулвата и влагалището най-много са тези във II стадий, а при болните с рак на яйчника и маточните тръби в 70% са в III стадий.

Най-младата пациентка е била на 14 години, а най-възрастната – на 93 години. Пациентки със злокачествени тумори на вулва и влагалище са били на средна възраст 71,24 години. Относително най-млади са тези с рак на маточната шийка със средна възраст 53–78 години. При болните с рак на ендометриума и саркоми на матката средната възраст е била 63,13 години, а болните със злокачествени тумори на яйчник и маточна тръба средната възраст е 57,67 години.

Разпределението на болните по системата ASA е представено на таблица 2.

Разпределението на болните по клас ASA за всички локализации е както следва: ASA I – 37 (6,79 %) болни, ASA II – 243 (44,59 %) болни, ASA III – 261 (47,89 %) болни и ASA IV – 4 (0,73 %) болни. В зависимост от локализацията разпределението на болните по клас ASA е различно. Най-много болни с ASA I и ASA II са с рак на маточната шийка, докато болните с рак на ендометриума и саркоми на матката, тези с рак на яйчника и най-възрастните болни с рак на вулвата и влагалището са с ASA III. Както е видно, близо половината от пациентките са дефинирани като високорискови с клас ASA III и ASA IV в увредено общо състояние, обусловено от коморбидността и провеждането на хирургичната интервенция, която повишава риска от следоперативни усложнения и неблагоприятнополучия.

Отношение към определяне на физическата годност на пациентките и определяне на периперативния риск има и наличието на придружаващи заболявания. Общият

Таблица 1. *Разпределение по локализация на гинекологичния рак и стадий на заболяването на оперираните болни*

Локализация	I стадий	II стадий	III стадий	IV стадий	Всичко болни
Вулва и влагалище	19 (8,41 %)	25 (22,12 %)	14 (7,53 %)	4 (20,00 %)	62
Маточна шийка	65 (28,76 %)	80 (70,80 %)	37 (19,89 %)	1 (5,00 %)	183
Тяло на матката	117 (51,77 %)	6 (5,31 %)	49 (26,34 %)	5 (25,00 %)	177
Яйчник и маточни тръби	25 (11,06 %)	2 (1,77 %)	86 (46,24 %)	10 (50,00 %)	123
Всичко болни	226 (100%)	113 (100%)	186 (100%)	20 (100%)	545

Таблица 2. *Разпределение на оперираните болни по локализация на туморния процес и клас ASA*

Локализация	ASA I	ASA II	ASA III	ASA IV	Всичко болни
Вулва и влагалище	2 (5,41 %)	25 (10,28 %)	34 (13,03 %)	1 (25,00 %)	62
Маточна шийка	28 (75,67 %)	102 (41,98 %)	51 (19,54 %)	2 (50,00 %)	183
Тяло на матката	1 (2,70 %)	76 (31,28 %)	99 (37,93 %)	1 (25,00 %)	177
Яйчник и маточни тръби	6 (16,22 %)	40 (16,46 %)	77 (29,50 %)	0 (0,00 %)	123
Всичко болни	37 (100%)	243 (100%)	261 (100%)	4 (100%)	545

Таблица 3. Разпределение на болните според придружаващите заболявания

Придружаващи заболявания	Брой болни (545)
Артериална хипертония	293 (53,76%)
Обезитет	88 (16,15%)
Захарен диабет	88 (16,15%)
Алергия	50 (9,17%)
Рак с друга локализация	42 (7,71%)
Исхемична болест на сърцето	39 (7,15%)
Варици на долни крайници	34 (6,24%)
Анемия	33 (6,05%)
Пулмофиброза	23 (4,22%)
Аритмия	22 (4,04%)
Белодробен емфизем	19 (3,49%)
Тиреоидит на Хашимото	19 (3,49%)
Предсърдно мъждене	16 (2,93%)
ХОББ	15 (2,75%)
Астма	15 (2,75%)
Хипотиреоидизъм	14 (2,57%)
Психично заболяване	13 (2,38%)
Коксартроза	12 (2,20%)
Исхемичен мозъчен инсулт	8 (1,47%)
Глаукома	8 (1,47%)
Язва на дуоденум	8 (1,47%)
Нодозна струма	7 (1,28%)
Тромбофлебит	6 (1,10%)

***Забележка:** Случаите са повече, тъй като голяма част от болните са с повече от едно придружаващо заболяване.

брой придружаващи заболявания, който се установява при лекуваните 545 пациентки, е 933 и е представен на таблица 3.

Вижда се едно богато разнообразие от придружаваща патология, като с най-голяма честота на срещане са: артериална хипертония – при 53,76 % от болните, обезитет – при 16,15 % от болните, захарен диабет – при 16,15 % от болните, медикаментозна алергия – при 9,17 % от болните, рак с друга локализация – при 7,71 % от болните.

Лекуваните пациентки със злокачествени тумори на вулва и влагалище са с общо 149 придружаващи заболявания, средно 2,4 заболявания на една болна при средна възраст 71,24 години. Пациентките с рак на ендометриума и саркоми на матката са с общо 406 придружаващи заболявания, средно 2,29 заболявания за една болна при средна възраст 63,13 години. Болните със злокачествени тумори на яйчник и маточна тръба са с 196 придружаващи заболявания, средно 1,59 заболявания на една пациентка при средната възраст 57,67 години. Болните с рак на маточната шийка са с 182 съпътстващи забо-

лявания, или средно по 0,99 заболявания на една болна, със средна възраст 53,78 години. От направения анализ се вижда, че с увеличаване на възрастта на лекуваните болни се увеличава и броят на придружаващите заболявания, като по такъв начин нараства и периперативният риск.

Това налага такива болни да бъдат много внимателно и прецизно обследвани с цел подготовка и оптимизация на общото им състояние преди оперативната намеса. За тази цел в Клиниката по гинекология към УСБА-ЛО се използва предлечебен протокол, чрез който се определя диагностичната и лечебната тактика за всяка една болна. Така периперативният риск при добре подготвени пациентки, дори определени като високорискови, се свежда до минимум, както при пациентки с гинекологичен рак, но без придружаваща патология. Правилната и своевременно подготовка на високорисковите пациентки спомага за намаляването на периперативния болничен престой.

В обобщен вид предлечебният протокол е представен на фигура 1.

Фигура 1. Предлечебен протокол за оптимизиране на лечението на болни с гинекологичен рак



Изводи и дискусия

Определянето на високорискови пациенти с гинекологичен рак е от основно значение за правилното определяне на лечебната тактика.

1. Правилната периперативна подготовка на пациентките със злокачествени тумори на женските полови органи изисква използването на методологичен алгоритъм за определяне диагнозата и физическото състояние на болните.

2. Наличието на коморбидност, както и високият периперативен риск, обусловен от наличието на придружаващи заболявания, не е противопоказание за подготовката и провеждането на оперативни интервенции.

Коморбидността е важен независим фактор за болните с гинекологичен рак. С увеличаването на възрастта се увеличава както броят на съпътстващите заболявания, така

и тяхната тежест, което се явява и клинично предизвикателство в лечебния процес (12). Пациентите в старческа възраст и пациентите с коморбидност по-рядко получават оптимално хирургично и медикаментозно лечение.

За тези, които получават оптимално лечение, възрастта ≥ 70 не е независим прогностичен фактор, докато тежката коморбидност е независим прогностичен фактор (18). Някои високорискови пациенти могат да бъдат идентифицирани преди приемане в болница въз основа на съпътстващите медицински състояния.

Тази информация може да се използва за координиране на предоперативната и следоперативната болнична помощ (14). Такъв протокол е разработен и се използва в Клиниката по гинекология, с чиято помощ се оптимизира цялостният лечебен процес.

Книгопис:

1. Broadhead, W. E. , Kaplan, B. H., James, S. A., Wagner, E. H., Schoenbach, V. J., Grimson, R., Heyden, S., Tibblin, G., & Gehlbach, S. H. (1983). The epidemiologic evidence for a relationship between social support and health. *American Journal of Epidemiology*, 117, 521-537.
2. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 1997 Oct 1;80(7):1273 – 83.
3. Pecorelli S, Favalli G, Zigliani L, Odicino F. Cancer in women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003 Sep;82(3):369-79.
4. Cibula D, Kesic V. Surgical education and training in gynecologic oncology I: European perspective. *Gynecol Oncol*. 2009 Aug;114(2 Suppl):S52-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.02.021.
5. Balducci L. Epidemiology of cancer and aging. *J Oncol. Manag*. 2005 Spring;14(2):47-50.
6. Ogle KS, Swanson GM, Woods N, et al. Cancer and comorbidity: redefining chronic diseases. *Cancer*. 2000; 88: 653 – 663.
7. Hurria A. Geriatric assesment in oncology practice. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2009; 57:S246 – S249.
8. Mak PH1, Campbell RC, Irwin MG; American Society of Anesthesiologists. The ASA Physical Status Classification: inter – observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaesth. Intensive Care*. 2002 Oct; 30(5): 633 - 40.
9. Jo Fitz-Henry. The ASA classification and perioperative risk. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011 April; 93(3): 185 – 187.
10. New Classification of Physical Status. *Anesthesiology*. 1963; 24:111.
11. Saklad M. Grading of patients for surgical precedures. *Anesthesiology*. 1941;2:281-84.
12. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 1997 Oct 1;80(7):1273-83.
13. Ogle KS, Swanson GM, Woods N, Azzouz F. Cancer and comorbidity: redefining chronic diseases. *Cancer*. 2000 Feb 1;88(3):653-63.
14. Dean MM, Finan MA, Kline RC. Predictors of complications and hospital stay in gynecologic cancer surgery. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97(5 Pt 1):721-4.
15. Diaz, A., et al. „Comorbidity and cervical cancer survival of Indigenous and non-Indigenous Australian women: A semi-national registry-based cohort study (2003-2012).“ *PLoS ONE*, vol. 13, no. 5, 2018, p. e0196764.

16. Truong PT et al. The effects of age and comorbidity on treatment and outcomes in women with endometrial cancer. *Am J Clin Oncol*. 2005 Apr;28(2):157-64.
17. Noer MC et al. Type I Versus Type II Endometrial Cancer: Differential Impact of Comorbidity. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Mar;28(3):586-593. doi: 10.1097/IGC.0000000000001184.
18. Jørgensen TL et al. Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol.*, 2012, 127, 2, 367–374.

ЛОКУС НА КОНТРОЛ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

А. Милушева, К. Нейков
УСБАЛ по онкология

LOCUS OF CONTROL OF PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASE

A. Milusheva, K. Neikov
USBALO

РЕЗЮМЕ

Въведение: В съвременните условия на интензивност и динамика се появяват все повече противоречия, които рефлексират върху развитието на обществото като цяло и на отделния индивид в частност под формата на различни стресогенни преживявания и заболявания. Всеки човек реагира по различен начин, който зависи от неговата ценностна система, психологическите му резерви и индивидуална психоустойчивост.

Цел: Целта на изследването е да се представят основните концепции за същността на локуса на контрол, да се проучи типа на локуса на контрол при изследваните лица и да се съпоставят резултатите по тип локус на контрол и по пол.

Материали и методи: За целите на настоящето изследване се използват данни на 32 души онкоболни пациенти на възраст от 28–86 г. Използван е въпросник за измерване на локуса на контрола на Ротър адаптацията за български условия, извършена от А. Величков и М. Радославова. Тестът определя два типа лица с интернален и екстернален локус на контрол.

Резултати: След провеждането на изследването с въпросника за локус на контрол се получи следните резултати: 41% са с външен локус на контрол и 59% са с вътрешна локализация на контрола. При изследваните онкоболни пациенти мъже 82% проявяват вътрешна локализация на контрола и 18% са с външна локализация на контрола. При жените резултатите показват, че 49% са с вътрешен локус на контрола и 52% са с външна локализация на контрола.

Изводи: По-голямата част от изследваните лица са с вътрешен локус на контрола – 59%, в сравнение с изследваните лица с външен локус – 41%. Мъжете имат силно изразен (82%) интернален локус на контрол, за

SUMMARY

Introduction: In contemporary conditions of intensity and dynamics, still more and more contradictions affecting the development of society as a whole and the separate individual in particular in the form of various stressful experience and diseases come to existence. Each person reacts in a different manner which depends on their system of values, their mental reserves and individual psychological resilience.

Objective: The objective of the study is to show the main concepts of the nature of the locus of control, to study the type of locus of control of the studied persons and to compare the results in terms of type of locus of control and gender.

Subject-matter of study and Methods: For the purposes of this study, data about 32 persons, oncology patient aged 28-86 years have been used.

A questionnaire to measure the locus of control by Rotter is used – an adaptation for the Bulgarian conditions is done by A. Velichkov and M. Radoslavova. The test defines the two types of persons, having either internal or external locus of control.

Results: After the performing of the study with the questionnaire about locus of control, the following results were obtained: 41% have an external locus of control, and 59% have an internal localization of the control. In a study of male oncology patients, 82% show internal localization of control and 18% have an external localization of control. In women, the results show that 49% have an internal locus of control and 52% have an external localization of control.

Conclusions: The greater part of the studies persons have an internal locus of control - 59% compared to the studied persons with an external locus - 41%. Men have a strongly manifested (82%) internal locus of control com- за

разлика от жените, при които преобладава (52%) екстернален локус на контрол.

Ключови думи: локус на контрол, здравен локус на контрол, психично здраве.

pared to omen in which, the predominant (52%) locus of control is external.

Key words: locus of control, health locus of control, mental health.

Увод

Локусът на контрола е психологическа концепция, която определя разликите между двата основни подхода при атрибутирането на събитията при хората: вътрешен и външен. При хора с вътрешна локализация на контрола (интернали), събитията се окачествяват като подвластни на техния собствен контрол. При хората с външна локализация на контрола (екстернали) събитията се окачествяват като зависими и следствие единствено от външни обстоятелства.

Здравната локулизация на контрол (ЗЛК) се отнася до вярванията на човек къде лежи контрола върху неговото здраве. Ако човек вярва, че неговото собствено поведение повлиява на неговия здравен статус, се смята, че той притежава вътрешна локализация на контрола по отношение на здравето му. И обратното, ако човек вярва, че неговия здравен статус се повлиява от действията на други хора (лекари) или се дължи на късмет, шанс, съдба, човек притежава външна локализация на контрола.

Цел

Целта на изследването е да се представят основните концепции за същността на локуса на контрол, да се проучи типа на локуса на контрол при изследваните лица и да се съпоставят резултатите по тип локус на контрол и по пол.

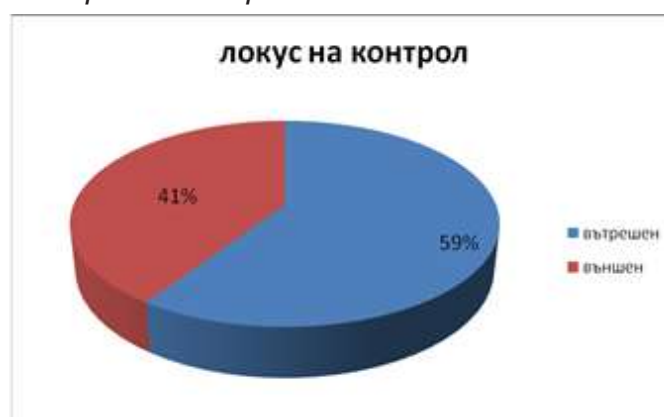
Материали и методи

Предмет на емпиричното изследване е локусът на контрол, който има съществено влияние върху различните стресогенни преживявания и върху здравето на хората. За целите на настоящото изследване се използват данни на 32 души онкоболни пациенти на възраст 28–86 г. Използван е въпросник за измерване на локуса на контрола на Ротър адаптацията за български условия, извършена от А. Величков и М. Радославова. Методиката определя два типа лица – с интернален и екстернален локус на контрол. Изследваните лица са онкоболни пациенти и резултатите са съпоставени по критерии: тип локус на контрол и по пол. От тях имаме 34% (11 мъже) и 66% (21 жени).

Резултати

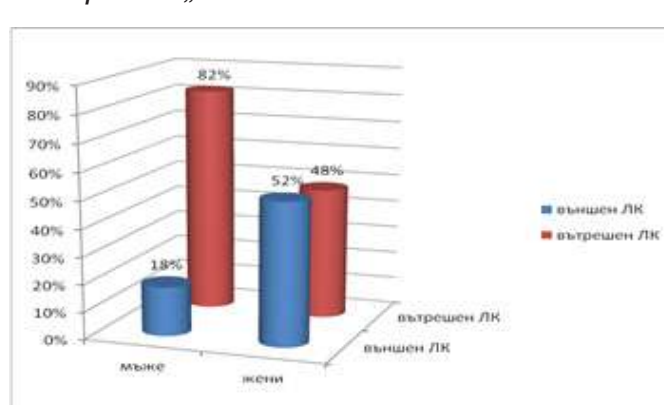
След провеждането на изследването с въпросника за локус на контрол се установи, че 41% (13 души) са с външен локус на контрол и 59% (19 души) са с вътрешна локализация на контрола.

Фиг. 1. Съпоставяне по „тип локус на контрол“ – вътрешен и външен



При изследваните онкоболни пациенти мъже 82% (9 души) проявяват вътрешна локализация на контрола и 18% (2 мъже) са с външна локализация на контрола. При жените резултатите показват, че 48% (10 жени) са с вътрешен локус на контрола и 52% (11 жени) са с външна локализация на контрола.

Фиг. 2. Съпоставяне по „тип локус на контрол“ и „пол“



Мъжете имат силно изразен (82%) вътрешен локус на контрол за разлика от жените, при които преобладава (52%) външен локус на контрол. Тези резултати потвърждават, че

онкоболните мъже в по-голяма степен са с вътрешен локус на контрола в сравнение с онкоболните пациенти жени. Вътрешният локус на контрол се отразява благоприятно на емоционалния статус и психическото здраве на личността. Той обуславя ефективна социално-психическа адаптация към условията на средата.

Обсъждане

Генерализираните възгледи за контрол се разглеждат като медиатор, повлияващ връзката между стресовите фактори и разстройствата в психичното и соматичното благополучие. Тези възгледи се отнасят до степента, до която човек допуска, че контролира дадено събитие.

Ротър вярва, че интерналите проявяват две есенциални характеристики (1):

- висока мотивация за постиженията;
- ниска степен на външна зависимост от обстоятелствата.

В началото на изследванията си Ротър изказва предположението, че конструктът не подлежи на измерване. По-късно Левънсън критикува Ротър, като твърди, че различните деменции на локуса на контрола – такива като вярата, че събитията в живота зависят от самият човек или от случайността, трябва да бъдат разграничени.

Уайнър твърди, че измерването на интералността и екстералността трябва да се разглеждат в светлината на стабилните и нестабилни основания (2). Тоест атрибутирането би могло да бъде спрямо:

- способности (вътрешно стабилно основание);
- усилия (вътрешно нестабилно основание);
- трудност на задачата (външно стабилно основание);
- късмет (външно нестабилно основание).

Разбирането на тези основни характеристики води до създаването на скала за локализация на контрола, предложена от Ротър през 1966 г.

Ротър подчертава, че генерализираните възгледи за контрол имат най-голямо влияние в ситуации, при които отсъства ясна информация и човек прави заключения, основаващи се на генерализиран опит и личностни диспозиции. При силно неясна ситуация личности с вътрешна локализация на контрола преценяват ситуацията като контролируема, докато личности с външна ло-

кализация – като неконтролируема.

Паркес показва различни начини за справяне със ситуации, оценени като подлежащи на контрол, при лица с вътрешна и външна локализация на контрола (3). В тези ситуации интерналите показват високи равнища на употреба на рационални, ориентирани към решаване на проблема стратегии, избягване на неадаптивни поведения и когнитивни изкривявания, както и ниски равнища на потискане на тревожността, а при екстерналите – обратно.

Фолкмън цитира данни от изследвания, при които лицата с вътрешна локализация на контрола използват в по-голяма степен проблемно фокусирани копинг стратегии (когнитивните и поведенческите усилия на индивида, насочени към редуциране и преодоляване на вътрешните или външните изисквания, породени от въздействието на стресови взаимодействия със средата) и показват по-ниски равнища на дистрес в сравнение с лицата с външна локализация, които използват повече емоционално фокусирана копинг стратегия (4). Освен това при тях съществува по-силна позитивна връзка между стресовите събития и симптоматологията от всякакъв характер в сравнение с лицата с вътрешна локализация на контрола.

Според Мировски и Рос по-ниските равнища на депресия са свързани с по-високи равнища на вътрешна локализация, която е в следствие от активното решаване на проблема.

Маркс обобщава данни от изследвания върху локализацията на контрола и психичното здраве. Резултатите от тези изследвания показват значими корелации между външна локализация на контрола, по-високи равнища на психологичен дистрес, абнормено личностно функциониране и уязвимост към депресия.

Изследване, направено от Величков (2001г.) върху локализация на контрола и стратегии за справяне със стреса, показва наличие на значими корелационни връзки между външна локализация на контрола, отказ от активно решаване на проблема, бягство в сферата на мечтите, затваряне в себе си и примиряване. Данните насочват автора към извода, че при екстерналите се наблюдава тенденция да избират пасивни стратегии за справяне с нерешените проблеми и да повишават усилията си по посока преодо-

ляване на негативните емоционални състояния, без обаче да преосмислят ситуацията в положителен план. Тези данни се потвърждават и от резултатите от изследванията му между локализация на контрол и емоционални състояния, където данните разкриват значими положителни корелационни връзки между външна локализация на контрола и състояние на дезактивация, безпокойство и напрегнатост, страх, неувереност и самота.

Не трябва обаче да се преувеличава желателността на вътрешния локус на контрола – интерналите могат да бъдат психически нестабилни и невротични, когато обективните външни обстоятелства прекомерно възпрепятстват амбицията и нуждата им от постижения. Освен това вътрешната локализация на контрола трябва да бъде съпроводена от адекватна компетенция, лична ефективност и интелигентност, за да може личността действително да приложи самоконтрол и отговорността си в реалните ситуации. Хората със силно изразена външна локализация на контрола, на които им липсва подходящата компетенция, когнитивна и емоционална интелигентност, ефикасност, както и обективни възможности, стават невротични, тревожни и се депресират. С други думи интерналите трябва да имат реалистична представа за сферата си на въздействие, за да осъществят нуждата си от постижения.

Много са основанията да се говори и пише днес за здравето. В съвременните икономически, технически, социални, културни и битови условия се пораждат нови потребности и възможности за поддържане и укрепване на здравето (5). Особено актуален е проблемът за душевното равновесие на личността, за психическите ѝ взаимодействия със средата. Неговото своевременно и правилно разрешаване е от съществено значение за оптимално функциониране на организма, тъй като психиката е водеща по отношение на продуктивността и здравето на личността.

Няма универсална приета концепция за това кои точно психологични деменсии са свързани със здравето или кои формират параметрите на болестта. Съществуват две основни причини за това. Първата ни насочва към факта, че психичните процеси, обуславящи здравословния статус, могат да се обяснят и интерпретират чрез много концептуални различия, представени от обективна позиция на изследователи.

Втората трудност при постигане на единно съгласие относно дефиниция се поражда от факта, че концепцията за психично здраве зависи до голяма степен от ценностната ориентация на хората от дадено общество.

Друг важен фактор са стресорите, влияещи негативно върху психичното здраве. Според авторите стресорите могат да се обединят в групи в зависимост от гледната точка.

Здравната локализация на контрол представлява характеристика на личността, която може да се обсъжда като свързана и с имунните отговори. Слабият избягващ копинг е характерен най-вече за ектерналите. Здравният локус на контрола като система от убеждения осигурява стратегия за възприемане на света. Според тази теория, хората, които демонстрират вътрешен контрол, могат действително да се противопоставят или да се предпазят от психосоциални стресови реакции.

Установено е, че вътрешният локус на контрола корелира с по-добра самооценка за здравното състояние при пациенти, страдащи от хронична болка. Интегралите преживяват по-рядко депресивни състояния, страх, тревожност и тъга и са предразположени да преодоляват болката. Ектерналите са по-склонни да демонстрират емоционални реакции на болката, да споделят, че болката влияе върху ежедневието им функциониране и работа и по-рядко откриват дейности, които ги ангажират.

Заключение

В днешно време въпросът за локуса на контрола е обвързан със стреса от ежедневието и научно-техническия прогрес с неговата информационна натовареност. Хората с вътрешна локализация на контрола (интернали), смятат че събитията се окачествяват като подвластни на техния собствен контрол. При хората с външна локализация на контрола (екстернали) събитията се окачествяват като зависими и следствие единствено от външни обстоятелства. Локусът на контрола има връзка със сферата на човешките взаимоотношения, социалната среда и неефективната адаптация. Наред с тези фактори обаче локусът на контрола се обвързва най-вече с личностната предразположеност на хората в дадена стресогенна ситуация – с наличието на такива личностни предиспозиции като повишаване нивата на тревожност и депресия в резултат на външен локус на

контрола. Те детерминират действията и преживяванията на човека, определят начина, по който той възприема въздействието на околната среда и възможните стратегии за справяне.

След проведеното емпирично изследване чрез въпросника за локализация на контрола се налагат следните основни изводи:

1. По-голямата част от изследваните лица в са с вътрешен локус на контрола 59% в сравнение с изследваните лица с външен локус 41%.

2. При мъжете се наблюдава по-силно

изразен вътрешен локус на контрол – 82%, докато при жените се наблюдава леко по-изразен външен локус на контрол – 52%.

Обобщавайки резултатите от проведеното изследване с помощта на тест за локализация на контрола, стигаме до факта, че по-голяма част от изследваните лица имат вътрешен локус на контрола, т.е. 59% са интернали. Ако се разделят по пол лицата с външен и вътрешен локус на контрол, виждаме, че полът оказва влияние и при мъжете се наблюдава по-силно изразен вътрешен локус на контрола.

Библиография

1. Rotter, J. B. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. (1966)
2. Weiner B. Attribution Theory. Achievement Motivation and the Education Process. (1970)
3. Кискинов, Ч., Величков. А Локализация на контрола в индивидуалното поведение. Социологически проблеми. (1984)
4. Folkman S. and Lazarus R.S. Coping and emotion. (1991)
5. Георгиев, М. Психологични, етични и социални проблеми в медицината. (2006)
6. Lefcourt, H.M. Locus of control. Current trends in theory and research (1976)
7. Андреева. Л. Христоматия. Психология на познанието. (1999)
8. Mamlin, N., Harris, K. R. & Case, L.P. A Methodological Analysis of Research on Locus of control and Learning Disabilities. Rethinking a common Assumption. (2001)

ПУБЛИКУВАТ СЕ САМО МАТЕРИАЛИ НА РЕДОВНИ АБОНАТИ НА СПИСАНИЕ „ОНКОЛОГИЯ“

Редколегията на списание „Онкология“ умолява авторите да спазват следните технически изисквания, с което ще се ускори и улесни значително издаването:

1. Ръкописите се представят в два идентични екземпляра, написани на стандартни машинописни страници (до 30 реда, 60 – 66 знака на ред) на качествена хартия с размер А4. Краткото информативно заглавие се пише с главни букви, като над него се оставят празни пет реда. Имената на авторите се пишат под заглавието с малки букви в следния ред: инициалите на първите две имена, пълно фамилно име, място на работа. Когато авторите работят на различни места, те се означават с цифри след фамилното име и със същите цифри на местоработата. Материалите се предоставят задължително и на дискета (вж. по-долу). Всички ръкописи трябва да завършват с имената, пълния пощенски адрес, телефон и по възможност електронна поща на отговорния автор за кореспонденция.

2. Оригинални статии: трябва да съдържат научен принос(и) и да имат обем до 7 страници, включващи таблиците и илюстрациите, литературните източници (до 20 на брой) и резюметата. Те се структурират така: кратък увод, материали и методи, резултати, обсъждане, заключение и изводи, библиография, резюмета на български и английски език, ключови думи на двата езика.

3. Обзори: трябва да са посветени на най-модерни проблеми на онкологията или да са означени като учебно-пропедевтични (за млади и специализиращи онколози), да имат обем до 15 страници, включващи таблиците и илюстрациите, литературните източници (до 50 на брой) и резюмета на български и английски език, ключови думи на двата езика.

4. Клинични случаи: посветени на описание на клинични случаи със специален интерес и да не надхвърлят 5 страници, до 3 фигури, до 20 литературни източника и резюмета на български и английски език, ключови думи на двата езика.

5. Писма и коментари: посветени на публикувани резултати от научни изследвания, на резюмета от различни форуми по онкология и да съдържат собствено мнение и оценка, с обем до 2 страници, без фигури и до 5 литературни източника, без резюмета.

6. Резюметата на български и английски език: трябва да съдържат до 250 думи и до шест информативни ключови думи, подредени по азбучен ред, подходящи за индексирание. Те трябва да са структурирани така: заглавие, автори, цел на изследванията, материал и методи, резултати и заключение.

7. Библиографията се дава на отделна страница, авторите се цитират в текста с номер в скоби по реда на срещането им в текста и се подреждат в списъка също по реда на срещането им. Всеки източник е на нов ред, пълно цитиране по стандарта на Index Medicus. Не трябва да се цитират литературни източници, които са под печат, непубликувани данни или лични съобщения. За цитирани статии в периодични списания се дава фамилното име и инициалите на първия автор, инициалите и фамилното име на останалите автори (ако са до трима автори включително, се изписват всичките, ако са над трима, се изписва само първият автор с et al.), пълното заглавие, списанието, съкратено по Index Medicus, година на публикуване, том, страници (първа и последна).

За цитирани книги: автор(и) по същия начин като при списанията, заглавие на книгата, редактор(и), място на издаване, издателство, година, страници (първа и последна).

8. Илюстративният материал (диаграми, фигури, формули, черно-бели снимки 9x12) се представя на отделни листове с кратки заглавия, минимален обяснителен текст или легенда на български език. Те трябва да бъдат максимално контрастни, годни за непосредствено полиграфско възпроизвеждане. На гърба на всеки лист

се записва с молив името на автора, заглавието на статията и ако е необходимо, се означава със стрелка „горе“ и „долу“. В лявото бяло поле се означава желаното място за поместване на всяка илюстрация. Таблиците се дават или в текста, или на отделен лист, като се спазват изискванията за илюстрациите.

9. Електронен ръкопис: предоставянето на текста на дискета е задължително. Използват се стандартни дискети от 3,5“, във всяка версия на Word дискетата трябва да има етикет с името на автора(ите), заглавието на статията, името на файла и версията на Word.

10. Материалите се рецензират от членовете на редколегията на сп. „Онкология“, а при необходимост – и от поканени рецензенти. Статиите с повече от един автор следва да бъдат подписани върху хартиения вариант от всички членове на авторския колектив.

Отпечатаните материали отразяват възгледите на техните автори, а не задължително на редколегията. Всички ръкописи се изпращат с препоръчана поща на адрес: 1715 – София, ул. „Пловдивско поле“ №6, проф. д-р Галина Чакалова – д.м., секретар на списание „Онкология“, или на електронен адрес galiacha@abv.bg.

АБОНАМЕНТЕН ТАЛОН ЗА СПИСАНИЕ „ОНКОЛОГИЯ“ 2018 г.

УСБАЛО – ЕАД, София – 1756, ул. „Пловдивско поле“ №6

Независимо от датата на абонамента – получавате всички броеве от началото на годината!

Бих желал(а) да получавам списание „Онкология“

имена на абоната:

адрес: пощенски код:

Към настоящия талон приложете копие от банков превод на стойност 30 лв., платени по сметка: Банка: ЦКБ АД

Банкова сметка: BG19 CECB 9790 10F7 2327 00

BIC на банката: CECBBSF

ИЗПРАТЕТЕ НА АДРЕС: УСБАЛО – ЕАД, 1756 – София, ул. „Пловдивско поле“ № 6, БИБЛИОТЕКАТА, г. с. Атанасова.

За въпроси, свързани с абонамента и получаване на списанията, се обръщайте към г. с. Атанасова – тел. 02-8076-223.