



ОНКОЛОГИЯ

41

ONCOLOGIA

1/2013

СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ-ЕАД

ОБЗОРИ

ТУМОР АСОЦИИРАНИ МАКРОФАГИ (CD68+) В РАЗВИТИЕТО НА КАРЦИНОМИТЕ. CD68+ КЛЕТКИ И КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

ЦИРКУЛИРАЩИ ТУМОРНИ МАРКЕРИ ПРИ РАК НА ЯЙЧНИКА

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

РАК НА ГЪРДАТА В БЪЛГАРИЯ – ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА ЖЕНИТЕ, ОПЕРИРАНИ В РАЗЛИЧНИ ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ ПРЕЗ ПЕРИОДА 2005–2009 г.

ЗНАЧИМОСТ НА РЕДКИТЕ ХИСТОЛОГИЧНИ ВИДОВЕ. ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА ПРИ ЖЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ, 2005 – 2009 г.

МЕЗЕНХИМАЛНИ РЕТРОПЕРИТОНЕАЛНИ ТУМОРИ. ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА И РЕШЕНИЯ.

СТРАХ, ТРЕВОЖНОСТ И ДЕПРЕСИЯ ПРИ БОЛНИ С ОНКОГИНЕКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. СРАВНЯВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ С ТЕЗИ НА БОЛНИ С ПЪРВИЧНА ТУМОРНА МНОЖЕСТВЕНОСТ И ФАМИЛЕН РАК

НОВИ МЕТОДИ

ВЪЗМОЖНОСТИ НА НУКЛЕАРНО-МЕДИЦИНСКАТА РАДИОИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ МАЛИГНЕНИ ЛИМФОМИ

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

МОРФОЛОГИЧЕН СТРОЕЖ НА ДЕРМОИДНИ ОВАРИАЛНИ КИСТИ СЪС СЪДЪРЖАНИЕ НА НЕРВНА ТЪКАН
СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТКА С ТРИ РАЗЛИЧНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРА, ЛЕКУВАНИ В РАЗЛИЧНО ВРЕМЕ

ЗНАЧИМОСТ НА РЕДКИТЕ ХИСТОЛОГИЧНИ ВИДОВЕ. ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА ПРИ ЖЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ, 2005–2009 г.

И. Гаврилов, Н. Димитрова, К. Тимчева, Б. Христов, И. Гаврилова
СБАЛО–ЕАД, гр. София

CANCER BURDEN OF RARE BREAST CANCERS IN BULGARIAN WOMEN, 2005 – 2009

Gavrilov I, Dimitrova N, Timcheva K, Hristov B, Gavrilova I
National Hospital of Oncology, Sofia

Резюме

Редки тумори на рак на млечната жлеза са хистологичните типове: болест на Пейджет, специални форми на аденокарцином, метапластичен карцином, карцином тип „слюнчена жлеза“ и саркоми, които имат заболяемост под 6/100 000. Поради ниската им честота досега те не са систематично разглеждани отделно относно диагностика, лечение и преживяемост.

Целта е да се опишат редките тумори при рака на млечната жлеза по възраст, стадий, грейд, хормонални и HER2 рецептори, както и да се анализира преживяемостта.

Материал и методи: Използвани са данните от НРР за периода 2005–2009 г. Всички случаи са разделени на редки и чести морфологични видове и групите са сравнени по отделните им характеристики. Анализът на преживяемостта е по метод на Лайф тейбъл.

Резултати: Анализирани са 17042 случая на рак на гърдата при жените, диагностицирани през 2005–2009 г., от които 922 (5.4%) са редки. Установи се, че редките тумори имат по-добра 5-годишна преживяемост, по-чести са във възрастовите групи 15–29 и над 60 г., откриват се по-често в по-ранен стадий (първи стадий – 32,9% спрямо 26,3% за честите морфологични видове, $p < 0,0001$) и са локализирани предимно в централни и медиални квадранти. Редките тумори са по-често естроген и прогестерон положителни, отколкото отрицателни, с по-нисък грейд (G1 и G2) и по-рядко HER2 положителни в сравнение с другата група. Това, от своя страна, корелира с по-добрата прогноза и преживяемост при тях.

Изводи: При диагностициране и лечение клиницистът и патологът трябва да имат индивидуален подход към всеки отделен случай с редки тумори на млечната жлеза, които имат по-манифестна клинична изява, по-добър отговор на комплексното лечение, а оттам и по-добра прогноза.

Ключови думи: рак на млечната жлеза, редки хистологични видове, преживяемост.

Abstract

Rare breast cancer histological types are: Paget's disease, special types of adenocarcinoma, metaplastic carcinoma, salivary gland type carcinoma and sarcoma, which have incidence less than 6/100 000. Because of their low frequency, so far they are not systematically examined separately concerning diagnosis, treatment and survival in Bulgaria.

Purpose: To describe the rare tumors in breast cancer by age, stage, Grade, hormonal receptors and HER2, and to analyze survival.

Material and Methods: Data from the Bulgarian National Cancer Registry for 2005 – 2009 were used. All cases were divided into rare and common, morphological groups were compared on their individual characteristics. Life Table method was used for the survival analysis.

Results: There were 17043 cases of breast cancer in women, of whom 992 (5.4%) were rare. The rare tumors have a better 5-year survival, they were more common in the age groups 15-29 and over 60 years. Rare cancers are diagnosed more often in earlier stages – 32.9% (first stage) compared to 26.3% in first stage for common cancers. They are located mainly in the central and medial quadrants. Rare tumors are more often estrogen and progesterone positive than negative, with lower Grade (G1) and less frequently HER2 positive compared to common breast cancers. This, in turn, correlates with better prognosis and survival in these patients.

Conclusions: Clinicians and pathologists should have an individual approach in diagnosing and treatment of each case with rare breast tumors which have manifested clinical expression, better response to comprehensive treatment, hence a better prognosis.

Key words: breast cancer, rare cancers, survival.

Въведение

Ракът на млечната жлеза е най-честото злокачествено заболяване при жените както по света, така и в България – 25,8% от всички новозаболявали [1, 2]. То е и с висока социална значимост, тъй като е най-честата причина за смърт от рак при тях – 16,4%. За последните четири десетилетия броят на новите случаи в България значително се е увеличил и през 2010 г. те са 3,7 пъти повече от регистрираните през 1965 г. [3]. За успешното лечение е от изключителна важност не само диагностицирането в ранен стадий, но и правилното стадиране, при което хистологичната верификация на първичния тумор и регионалните лимфни басейни играе основна роля [4, 5]. Докато при най-честите хистологични типове – дуктален (около 65% от случаите) и лобуларен (около 17%), на базата на онкологичните стандарти лечението е унифицирано, не така вероятно стои въпроса при редките тумори на млечната жлеза [1, 6]. Те са само около 5% (по данни на Националния раков регистър - НРР) и могат да представляват диагностичен и терапевтичен проблем поради ниската си честота [7]. Редки видове рак на млечната жлеза, според класификацията на редките тумори [8], са: болест на Пейджет, специални форми на аденокарцином, метастатичен карцином, карцином тип слюнчена жлеза и саркоми. Критерият за определяне на злокачествените тумори като редки е да имат заболяемост под 6/100 000. Този критерий е предложен от работната група от експерти по проекта RARECARE [9], въз основа на резултатите от анализ на данните от 76 Европейски ракови регистри за периода 1995 – 2002 г. Поради ниската им честота, редките злокачествени тумори на млечната жлеза досега не са систематично разглеждани отделно относно диагностика, лечение и преживяемост на пациентите в България.

Цел

Да се опишат редките злокачествени заболявания на млечната жлеза по възраст, стадий, грейд, хормонални и HER2 рецептори, както и да се анализира преживяемостта на пациентите.

Материали и методи

Използвани са данните от НРР за диагностицираните през периода 2005 – 2009 г. жени със злокачествени тумори на млечна жлеза (C50, МКБ-10). Всички случаи са разделени на редки и чести морфологични видове и групите са сравнени по отделните им характеристики – възраст, стадий, грейд, хормонални и HER2-рецептори. В групата

на редките видове рак на гърдата са включени болест на Пейджет (с кодове за морфология според МКБ-10 – 8540/3-8543/3), специални форми на аденокарцином (тубуларен - 8211/3, муцинозен – 8480/3, медуларен – 8510/3, папиларен – 8050/3, 8260/3, крибриформен – 8201/3, апокринен – 8401/3 и богат на липиди – 8314/3), метастатичен карцином (8070/3, 8560/3), карцином тип слюнчена жлеза (8200/3, 8550/3) и саркоми (8800/3-8900/3, 8990/3, 9120/3, 9130/3). В групата на честите видове рак на гърдата са дуктален карцином (8500/3, 8501/3, 8503/3, 8521/3), лобуларен карцином (8520/3) и други морфологични видове (епителни тумори, аденокарцином без допълнителни уточнения, фиброми). За оценка на статистически значимите разлики между групите е използван Хи-квадрат тест и ниво на значимост $p < 0.05$. Анализът на преживяемостта е по метод Лайф тейбъл, с теста на Wilcoxon е оценена разликата между групите. Всички пациенти са проследени до 31.12. 2011 г. Кодирането на отделните характеристики на случаите на рак е според общоприетите стандарти и правила за регистрация на злокачествените заболявания. За представяне на резултатите са използвани честотни разпределения и графични методи. Данните са обработени с SPSS13 и Excel2007.

Резултати

За периода 2005–2009 г. са регистрирани 18491 случаи на рак на гърдата при жените, от които 358 (1.9%) са само по данни от съобщенията за смърт и те са изключени от следващите анализи. От останалите 18133 случая, 1091 (6%) са с неуточнена морфология (8000/3, 8001/3), които също са изключени от анализа. Честотното разпределение според морфологичния вид на останалите 17042 случая е представено в табл. 1.

Относно възрастовото разпределение се установява, че редките тумори са по-чести в групите 15–29 и над 60 години. За разлика от тях, по-честите хистологични видове се диагностицират предимно при пациентите на възраст 30-60 години ($p < 0.0001$) – табл. 2

Редките тумори се диагностицират по-често в по-ранен стадий (първи стадий – 32.9% спрямо 26.3% за честите морфологични видове), $p < 0.0001$ - табл. 3. Те са локализирани предимно в централните и медиални квадранти ($p < 0.0001$) които по принцип са с по-лоша прогноза – табл. 4.

Изследванията ни показваха, че редките тумори са по-често с по-нисък грейд (G1, $p < 0.0001$), честите морфологични видове са предимно в G2 и G3 – табл. 5.

Редките видове са по-рядко HER2-положителни, в сравнение с другите видове тумори ($p = 0.001$) – табл. 5. Относно естроген- и прогестерон-рецепторния статус и в двете групи естроген- и прогестерон-положителните са повече от отрицателните (данните не са показани). Това от своя страна корелира с по-добрата прогноза и преживяемост при тях.

Установи се, че редките тумори имат по-добра 5-годишна преживяемост – 74% в сравнение с честите – 70% ($p = 0.607$).

Обсъждане

Настоящото проучване разглежда характеристиките на случаите с редки морфологични видове рак на гърдата при жените в България. Качеството на данните, използвани за анализа, е съпоставимо с това при други проучвания. Регистрираните само по данни от съобщенията за смърт са 1.9%, случаите с неуточнена морфология – 6%. Тези показатели, докладвани от други автори [8], са 3% и 8%, съответно. Основната причина за наличие на неуточнени морфологични видове е вероятно поради това, че пациентите не са оперирани или лекувани, ако са имали функционални противопоказания, неоперабилно напреднал стадий или са отказали лечение. Други автори посочват и неточности в документите, изпратени до раковия регистър, като възможна причина за неуточнени кодове на морфологиите. [8] След повторно изпращане на случаите до раковите регистри за проверка на неуточнените морфологични кодове, се установило, че е имало затруднение при самото поставяне на точна диагноза, а не при кодирането ѝ в раковия регистър. Проблемът с точното и своевременно диагностициране на пациентите е един от най-съществените при редките видове злокачествени тумори [7].

Относно преживяемостта, пациентите с редки видове рак на гърдата в България имат по-добра прогноза от тези с честите видове. За това вероятно способства възрастовото разпределение – особено за пациенти над 60 годишна възраст, където по принцип процесите се развиват по-бавно. По-ранното диагностициране, по-ниският грейд, по-благоприятните HER2-, естроген- и прогестерон-рецепторен статус също способстват за тези резултати. Представените резултати от други автори [8, 10] показват 75-77% 5-годишна наблюдавана преживяемост за честите видове рак на гърдата и от 57% (метапластичен карцином) до 84% (специални форми на аденокарцином) – за редките видове.

Предимство на настоящето проучване, което няма аналог за България, е и разглеждането на хормоналния и HER2-статус като характеристики на редките тумори на млечната жлеза, както и съпоставянето на двете групи случаи по възраст, стадий и грейд.

Комплексното лечение е проведено според изискванията на стандартите, независимо от хистологичния вид. Добрите резултати за преживяемостта на пациентите с редки тумори показват, че не се налага промяна в общоприетите стандарти. [6]

Изводи

При диагностициране и лечение клиницистът и патологът трябва да имат индивидуален подход към всеки отделен случай с хистологично доказани редки тумори на млечната жлеза, които имат по-манифестна клинична изява (болест на Пейджет), по-добър отговор на комплексното лечение, а оттам и по-добрата прогноза.

Табл. 1 Честотно разпределение на случаите с рак на гърдата при жените в България, диагностицирани през периода 2005 – 2009 г., според морфологичния вид на тумора

морфологични видове	брой	%
дуктален карцином	11758	68,99
лобуларен карцином	3095	18,16
болест на Пейджет	106	0,62
специални форми на аденокарцином	770	4,52
метапластичен карцином	10	0,06
тип „слюнчена жлеза“	6	0,04
саркоми	30	0,18
други видове	1267	7,43
общо	17042	100,00

Табл. 2 Честотно разпределение на морфологичните видове рак на млечна жлеза по възрастови групи

възрастови групи	редки		чести		общо	
	брой	%	брой	%	брой	%
15-29	6	6,1	93	93,9	99	100,0
30-44	95	4,6	1974	95,4	2069	100,0
45-59	262	4,4	5750	95,6	6012	100,0
60-74	359	5,6	5999	94,4	6358	100,0
75+	200	8,0	2304	92,0	2504	100,0
общо	922	5,4	16120	94,6	17042	100,0

Табл. 3 Честотно разпределение на морфологичните видове рак на млечна жлеза по стадий

стадий	редки		чести		общо	
	брой	%	брой	%	брой	%
1	303	32,9	4247	26,3	4550	26,7
2	420	45,6	8044	49,9	8464	49,7
3	149	16,2	3016	18,7	3165	18,6
4	32	3,5	752	4,7	784	4,6
неуточнен	18	2,0	61	0,4	79	0,5
общо	922	100,0	16120	100,0	17042	100,0

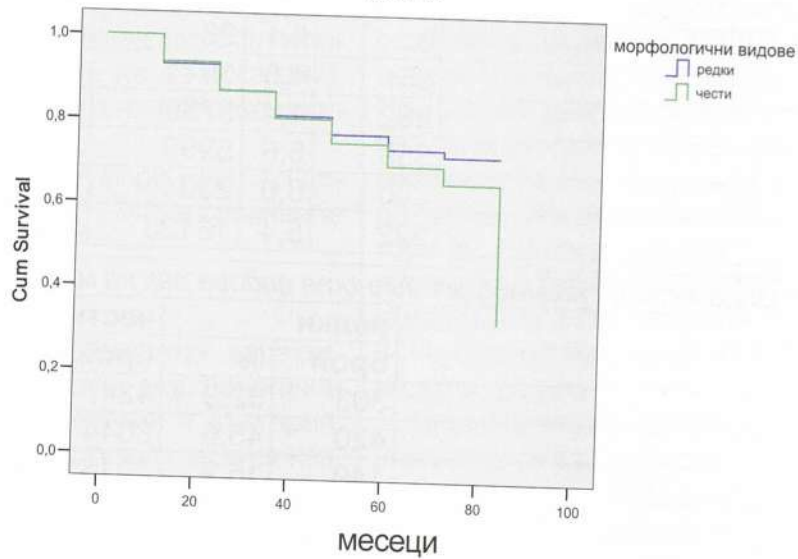
Табл. 4 Честотно разпределение на морфологичните видове рак на млечна жлеза по локализация

локализация в млечната жлеза	редки		чести		общо	
	брой	%	брой	%	брой	%
мамила и ареола	95	10,3	763	4,7	858	5,0
централна част	78	8,5	1277	7,9	1355	8,0
горен вътрешен квадрант	85	9,2	1334	8,3	1419	8,3
долен вътрешен квадрант	47	5,1	728	4,5	775	4,5
горен външен квадрант	372	40,3	7525	46,7	7897	46,3
долен външен квадрант	70	7,6	1408	8,7	1478	8,7
аксиларно удължение	0	0,0	45	0,3	45	0,3
повече от една област	137	14,9	2468	15,3	2605	15,3
неуточнена	38	4,1	572	3,5	610	3,6
общо	922	100,0	16120	100,0	17042	100,0

Табл. 5 Честотно разпределение на морфологичните видове рак на млечна жлеза според HER2 рецепторен статус и грейд

HER2	редки		чести		общо	
	брой	%	брой	%	брой	%
положителен	101	11,0	2411	15,0	2512	14,8
отрицателен	363	39,4	6580	40,9	6943	40,8
неуточнен	458	49,7	7110	44,2	7568	44,5
общо	922	100,0	16101	100,0	17023	100,0
грейд						
1	128	13,9	1352	8,4	1480	8,7
2	259	28,1	7106	44,1	7365	43,2
3	89	9,7	3341	20,7	3430	20,1
неуточнен	446	48,4	4321	26,8	4767	28,0
общо	922	100,0	16120	100,0	17042	100,0

Наблюдавана преживяемост на жените с рак на гърдата,
диагностицирани през периода 2005 - 2009 г., проследени до края на
2011 г.



Библиография

1. Димитрова Н., Вуков М., Валерианова З. Заболяемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. София, 2012 г.
2. Ferlay J., Shin HR., Bray F., Forman D., Mathers C. and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 06/03/2013
3. Данон Ш., Тенденции и прогнози на заболеваемостта от злокачествени новообразувания в НРБългария – общо и по някои локализации за периода до 1990 г. Канд. дисертация, София, 1980, стр. 112-115
4. Sant M., Allemani C, Santaquilani M et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995 – 1999. Results and commentary. EJC 45(2009): 931-991
5. Sant M., Allemani C., Cappocaccia R. et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. Int. J. Cancer 106 (2003): 416-422
6. Дамянов Д. (ред.) Онкологична хирургия – съвременен стандарт: рак на млечната жлеза, рак на стомаха, рак на колон и ректум. София, 2009 г.
7. Rare Cancers Europe, www.rarecancers.eu, посетен последно на 06.03.2013 г.
8. Gatta G, Van der Zwan JM, Casali P et al. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. EJV 47 (2011): 2493-2511
9. RARECARE project. www.rarecare.eu, посетен последно на 06.03.2013 г.
10. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I et al. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. Lancet Oncol (2006), 7:132-40