

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”,
BUCUREȘTI ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

**Tumorile maligne sincrone și metacrone – date despre epidemiologie,
probleme de diagnostic și tratament**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat

Prof. Dr. Cornelia Nițpir

Student-doctorand

Oprița Alexandru Vlad

CUPRINS

Introducere

I. PARTEA GENERALĂ.....	
1. Definiție.....	
2 Istoric.....	
3. Prevalența tumorilor maligne multiple.....	
4. Cauzele creșterii numărului de tumori maligne multiple.....	
4.1. Creșterea speranței de viață.....	
4.2. Îmbunătățirea metodelor de diagnostic și tratament al tumorilor maligne.....	
4.3. Diagnosticul și tratamentul unei afecțiuni maligne la o vârstă tânără.....	
4.4. Dezvoltarea metodelor de screening și creșterea aderenței la aceste metode.....	
4.5. Îmbunătățirea tratamentelor afecțiunilor cardiovasculare.....	
4.6. Expunerea prelungită la agenți carcinogeni.....	
4.7. Infecțiile virale, bacteriene și parazitare.....	
4.8. Stilul de viață și factori ocupaționali.....	
4.9. Alte cauze de apariție a cancerului legate de stilul de viață.....	
4.10. Cancere datorate profesiei.....	
4.11. Cauze iatrogene prin expunerea la diferite tratamente anticancer.....	
4.11.1. Tumorile maligne secundare radioterapiei.....	
4.11.2. Tumorile maligne secundare tratamentelor medicamentoase.....	
4.12. Defectele genetice.....	
4.13. Defectele imune.....	
4.14 Istoricul familial.....	
5. Date despre diagnostic și tratament.....	
6. Metode paraclinice de diagnostic pozitiv și diferențial la indivizii diagnosticați cu tumori maligne multiple.....	
6.1. Metode de anatomie patologică și biologie moleculară.....	
6.2. Metode imagistice.....	
7. Tratamentul tumorilor maligne multiple.....	
7.1. Tratamentul tumorilor maligne sincrone.....	
7.1.1. Tratamentul tumorilor maligne sincrone în stadiul incipient.....	

7.1.2. Tratamentul tumorilor maligne sincrone în stadiul local avansat sau metastatic	
7.2. Tratamentul tumorilor maligne metacrone	
8. Varia.....	
II. Contribuții personale.....	
9. Ipoteză de lucru și obiective generale.....	
9.1. Ipoteză de lucru.....	
9.2. Obiective generale.....	
10. Metodologia generală a cercetării.....	
11. Sursa și colectarea datelor.....	
12. Studiul I – Tumorile maligne multiple, date despre epidemiologie, diagnostic..... și tratament.....	
12.1. Pacienți și metodă.....	
12.2. Rezultate.....	
13. Studiul II - Examinarea valorii prognostice a diagnosticului de cancer sincron în.... urma unui diagnostic inițial de cancer de sân.....	
13.1. Abstract.....	
13.2. Materiale și metode. Populația studiată.....	
13.3. Colectarea datelor.....	
13.4. Analiza statistică.....	
13.5. Rezultate.....	
13.6. Discuție.....	
13.7. Concluzii.....	
14. Studiul III - Tumori maligne multiple sincrone versus metacrone implicând tractul digestiv: predictori ai supraviețuirii într-un studiu retrospectiv unicentric.....	
14.1. Abstract.....	
14.2. Introducere.....	
14.3. Materiale și metodă.....	
14.4. Pacienți și definiții.....	
14.5. Colectarea datelor.....	
14.6. Rezultate și analiză statistică.....	
14.7. Rezultate.....	
14.8. Discuții.....	

14.9 Conclusii.....

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Tumorile maligne sincrone și metacrone – date despre epidemiologie, probleme de diagnostic și tratament

Teza de doctorat este structurată în două părți. Partea generală este alcătuită din opt capitole, în care este prezentat stadiul actual al cunoașterii temei abordate, printr-o sinteză a datelor din literatură. Partea de contribuții personale este alcătuită din patru capitole și include rezultatele celor trei studii efectuate pe parcursul cercetării doctorale.

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Definiție

Tumorile maligne multiple reprezintă apariția a două sau mai multe tumori maligne distincte, la același individ. În funcție de intervalul de timp între diagnosticul primei tumori maligne și celei de-a doua tumori maligne, acestea pot fi considerate tumori maligne sincrone sau metacrone.

Când se raportează cazurile de tumori maligne multiple, cel mai frecvent se folosesc definițiile date de SEER (Surveillance Epidemiology and End Results / Epidemiologia supravegherii și rezultatele finale) sau de IACR (International Association of Cancer Registries / Asociația Internațională a Registrelor de Cancer).

Conform definiției date de SEER, două tumori maligne sunt considerate sincrone dacă sunt diagnosticate într-un interval de timp de două luni și sunt considerate tumori maligne metacrone dacă sunt diagnosticate într-un interval de timp mai mare de două luni. În comparație, conform definiției IACR, două tumori maligne sunt considerate sincrone dacă sunt diagnosticate într-un interval de timp de șase luni și sunt considerate tumori maligne metacrone dacă sunt diagnosticate într-un interval de timp mai mare de șase luni.

Capitolul 2. Istoric

Tumorile maligne multiple au fost descrise pentru prima dată de Theodor Billroth în anul 1889. El a descris un pacient cu cancer de stomac, la care s-a diagnosticat ulterior o tumoră malignă a urechii externe. [1]

Alți autori spun că Hurt și colaboratorii au raportat pentru prima dată mai multe neoplasme maligne primare (MPMN) în 1921. [2]

Theodor Billroth a stabilit pentru prima dată criteriile de clasificare a tumorilor maligne multiple.

Capitolul 3. Prevalența tumorilor maligne multiple

Conform datelor obținute de către diferiți autori, prevalența tumorilor maligne multiple variază între 2% și 17%. [3]

Variația prevalenței tumorilor maligne multiple poate să fie datorată mai multor motive:

1. În funcție de ce definiție se folosește pentru a înregistra tumorile maligne multiple, definiția SEER sau definiția IACR;

2. În funcție de perioada de urmărire a cazurilor de tumori maligne; cu cât perioada de urmărire este mai lungă, cu atât poate să crească numărul de cazuri de tumori maligne multiple;

3. În funcție de zona geografică;

4. În funcție de diferiți factori de mediu;

5. În funcție de diferiți factori genetici.

Capitolul 4. Cauzele creșterii numărului de tumori maligne multiple

Creșterea speranței de viață, îmbunătățirea metodelor de diagnostic și tratament al tumorilor maligne, diagnosticul și tratamentul unei afecțiuni maligne la o vârstă tânără, dezvoltarea metodelor de screening și creșterea aderenței la aceste metode, îmbunătățirea tratamentelor afecțiunilor cardiovasculare, expunerea prelungită la agenți carcinogeni; infecțiile virale, bacteriene și parazitare, stilul de viață și factori ocupaționali; alte cauze de apariție a cancerului legate de stilul de viață (obezitatea, stresul), cancere datorate profesiei, cauze iatrogene prin expunerea la diferite tratamente anticancer, defectele genetice, defectele imune, istoricul familial.

Capitolul 5. Probleme legate de diagnostic și tratament

Capitolul 6. Metode paraclinice de diagnostic pozitiv și diferențial la indivizii diagnosticați cu tumori maligne multiple

Metodele paraclinice folosite pentru diagnostic pozitiv și diferențial sunt: metode de anatomie patologică și biologie moleculară, metode imagistice.

Capitolul 7. Tratamentul tumorilor maligne multiple

Alegerea tratamentului pentru tumorile maligne multiple poate să fie o încercare dificilă pentru medicul clinician.

În cazul tumorilor maligne sincrone, strategia terapeutică diferă în funcție de tipul și de stadiul în care se află tumorile maligne.

Tratamentul tumorilor maligne metacrone: atunci când tumora malignă primară este prezentă și activă, decizia terapeutică este similară cu situația când sunt prezente tumori maligne sincrone. În cazul tumorilor maligne metacrone, decizia terapeutică este, de regulă, mai simplă comparativ cu situația în care sunt prezente tumori maligne sincrone.

Capitolul 8. Varia

Indivizii supraviețuitori ai unui cancer trebuie să rămână în urmărire post-terapeutică pe tot parcursul vieții, indiferent de tipul neoplaziei cu care au fost diagnosticați. Această recomandare se face din cauza posibilelor efecte secundare ale tratamentului anticanceros, care pot surveni și la mai mulți ani după terminarea tratamentului. De asemenea, în unele cazuri de cancer, recidiva locală și/sau la distanță poate să apară la mulți ani după diagnosticul inițial. Alt motiv pentru care se face această recomandare de supraveghere este reprezentat de

posibilitatea apariției tumorilor maligne multiple din cauza persistenței pe termen îndelungat a factorilor de risc care au dus la apariția primei tumori maligne.

O restricție pe care o au pacienții cu antecedente de cancer în cei 5 ani anteriori unui studiu clinic este reprezentată de excluderea necondiționată din astfel de studii. [4]

În prezent există ghiduri de diagnostic și tratament pentru aproape toate afecțiunile maligne onco-hematologice. Aceste ghiduri de diagnostic și tratament sunt întocmite de către diferite societăți de oncologie internațională, precum ASCO, ESMO, NCCN, sau de către diferite societăți naționale de oncologie. Ghidurile de diagnostic și tratament oncologic promovează cele mai noi și mai bune posibilități diagnostice și terapeutice, pentru a îmbunătăți calitatea vieții și supraviețuirea bolnavilor de cancer.

Pentru indivizii care prezintă tumori maligne multiple nu există ghiduri de diagnostic și tratament. Conduita legată de diagnostic și tratament a pacienților cu tumori maligne multiple trebuie să fie recomandată de către o echipă medicală multidisciplinară, pentru a obține cele mai bune rezultate.

Această echipă multidisciplinară trebuie să fie formată minim din: medic oncolog, medic radioterapeut, medic radiolog, medic anatomopatolog, medic chirurg, medic de medicină nucleară. În prezent există ghiduri de diagnostic și tratament pentru aproape toate afecțiunile maligne onco-hematologice. Aceste ghiduri de diagnostic și tratament sunt întocmite de către diferite societăți de oncologie internațională, precum ASCO, ESMO, NCCN, sau de către diferite societăți naționale de oncologie.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Capitolul 9. Ipoteză de lucru și obiectivele generale

Tumorile maligne multiple reprezintă un subiect din ce în ce mai des întâlnit în patologia oncologică actuală.

Tumorile maligne multiple pot să prezinte dificultăți de diagnostic și tratament, mai ales în cazul tumorilor maligne sincrone. În cazul tumorilor maligne multiple nu există ghiduri elaborate pentru diagnostic și tratament; în această situație, conduita terapeutică urmată poate să fie empirică sau bazată pe experiența personală a medicului clinician. Pentru a obține cele mai bune rezultate, cazurile de tumori maligne multiple trebuie discutate și tratate în urma întrunirii unei comisii multidisciplinare.

În cadrul părții speciale a tezei de doctorat au fost efectuate studii care au avut ca scop să înregistreze și să analizeze datele despre epidemiologie, diagnostic și tratament la pacienții diagnosticați cu tumori maligne multiple. Pentru testarea obiectivelor propuse, această parte de contribuții personale a fost structurată în trei studii.

Scopurile prezentei lucrări de doctorat sunt: 1) de a evalua caracteristicile epidemiologice ale pacienților cu tumori maligne multiple.

2) de a evidenția și caracteriza eventualele dificultăți de diagnostic la pacienții cu tumori maligne multiple.

3) de a evidenția și caracteriza problemele legate de tratament la pacienții cu tumori maligne multiple.

Primul studiu a înregistrat date despre epidemiologie, diagnostic și tratament al tuturor pacienților cu tumori maligne multiple incluși în analiză.

Al doilea studiu a inclus un lot de paciente diagnosticate cu tumori maligne mamare multiple și un alt lot de paciente diagnosticate cu o tumoră malignă mamară asociată cu o altă tumoră malignă cu orice altă localizare anatomică în afara de cea mamară. În acest studiu s-au analizat datele de supraviețuire ale celor două loturi.

Al treilea studiu a inclus un lot de pacienți diagnosticați cu tumori maligne digestive multiple și un alt lot de pacienți diagnosticați cu o tumoră malignă digestivă asociată cu o altă tumoră malignă cu orice localizare anatomică, cu excepția tractului digestiv. În acest studiu s-au analizat datele de supraviețuire ale celor două loturi.

Capitolul 10. Tumorile maligne multiple, date despre epidemiologie, diagnostic și tratament

Acest capitol prezintă rezultatele primului studiu, fiind structurat în: introducere, metode, rezultate.

Introducere

Conform datelor GLOBOCAN pentru anul 2018 au fost estimate 18,1 milioane de cazuri noi de cancer (17 milioane excluzând cancerul de piele non-melanom) și 9,6 milioane decese prin cancer (9,5 milioane excluzând cancerul de piele non-melanom). [5] Odată cu dezvoltarea procedurilor moderne de diagnostic și tratament, rata de supraviețuire a indivizilor diagnosticați cu afecțiuni maligne este în creștere. Acest lucru permite mai multor indivizi cu afecțiuni maligne să supraviețuiască suficient de mult pentru a dezvolta tumori maligne multiple. [6]

Tumorile maligne primare multiple sunt definite ca prezența a mai mult de o tumoră malignă sincronă sau metacronă la același individ. [3] Definițiile tumorilor maligne primare multiple diferă de la un studiu la altul. [7] Mai multe definiții pot fi utilizate pentru mai multe boli maligne. Definițiile cel mai frecvent utilizate sunt cele date de SEER și de IACR. [3]

Primele date despre mai multe tumori maligne primare provin de la Theodor Billroth. În 1889 a publicat cazul unui pacient diagnosticat cu un carcinom spinocelular al urechii drepte și un carcinom gastric. Abia în 1932 au fost clasificate tumorile maligne multiple de către Warren și Gates. [8]

Acești doi autori au stabilit trei criterii cheie pentru clasificarea tumorilor maligne ca tumori maligne primare multiple; aceste criterii sunt: (1) fiecare dintre tumorile maligne trebuie să prezinte o imagine clară a malignității; (2) fiecare tumoră malignă trebuie să fie distinctă;

(3) trebuie exclusă probabilitatea ca o tumoră malignă să reprezinte metastaza celeilalte tumori maligne. [9] Potrivit lui Moertel și colaboratorilor, când se constată că un pacient are mai multe cancere primare de țesuturi sau origine diferite, el este un individ „predispus la cancer”. [9]

Există un risc mai mare de apariție pentru mai multe tumori maligne primare la unele categorii de indivizi și este necesar să se urmărească mai îndeaproape acești indivizi. Categoriile care prezintă un risc mai mare de apariție a tumorilor maligne multiple sunt următoarele:

- cei care au antecedente de fumat și alcoolism;
- cei cu antecedente familiale de cancer;
- cei cu primul diagnostic de cancer la o vârstă tânără;
- cei cu sindroame genetice care predispun la apariția tumorilor maligne.

Metoda

Studiul desfășurat este de tip retrospectiv observațional, de tip cohortă, și a inclus în total 118 pacienți adulți cu tumori maligne multiple care s-au prezentat în cadrul secțiilor de oncologie și radioterapie ale Spitalului „Sf. Nicolae” din Pitești. Includerea pacienților a fost

făcută în perioada ianuarie 2020 – iunie 2023. Urmărirea pacienților incluși în studiu a continuat până în data 1.10.2024. Datele pacienților legate de stadializare, tratament și supraviețuire au fost actualizate la fiecare 3 luni, în cazurile în care au survenit modificări.

În cadrul acestui studiu, pentru a considera tumorile maligne multiple sincrone sau metacrone, s-au folosit regulile SEER, care consideră că intervalul de timp între diagnosticul primei și celei de-a doua tumori maligne trebuie să fie de maximum două luni pentru ca tumorile maligne să fie considerate sincrone sau mai mare de două luni pentru ca tumorile maligne să fie considerate metacrone.

Rezultate

Procentul indivizilor diagnosticați cu tumori maligne multiple sincrone și metacrone este de 6,145%.

Datele de incidență obținute în acest studiu sunt similare datelor obținute de către alți autori. În literatura de specialitate, din totalitatea indivizilor diagnosticați cu tumori maligne, procentul celor diagnosticați cu tumori maligne multiple variază între 2 și 17%.

Se menționează că seria de cazuri identificată, colectată și publicată în cadrul tezei de doctorat este a doua cea mai numeroasă din România.

Dintre cei 118 indivizi cu tumori maligne multiple sincrone și metacrone, 57 sunt pacienți de sex feminin, iar 61 sunt pacienți de sex masculin. În lotul de 118 indivizi cu tumori maligne multiple, majoritatea indivizilor au prezentat două tumori maligne multiple (109 indivizi), o minoritate dintre indivizi a prezentat trei tumori maligne multiple (8 indivizi), iar un singur individ a fost diagnosticat cu patru tumori maligne multiple.

Perioada medie de urmărire a pacienților de la diagnosticul celei de a doua tumori maligne a fost de 17,43 luni; cea mai scurtă perioadă de urmărire a unui pacient este de 2 luni, iar cea mai lungă perioadă de urmărire a unui pacient este de 58 de luni.

Procentul femeilor diagnosticate cu tumori maligne sincrone și metacrone este de 6,148%.

Procentul bărbaților diagnosticați cu tumori maligne sincrone și metacrone este de 6,143%.

Cel mai frecvent tip de cancer întâlnit la femeile din lotul studiat a fost cancerul de sân; acesta a fost prezent la 36 dintre femeile din studiu.

Cel mai frecvent tip de cancer întâlnit la bărbații din lotul studiat a fost cancerul de prostată; acesta a fost prezent la 20 dintre bărbații din studiu.

Există o incidență mai mare a cazurilor de tumori maligne multiple de tract digestiv la bărbați (29 de cazuri), comparativ cu incidența descoperită în cazul femeilor din lotul studiat (20 de cazuri).

O incidență mai mare a cancerelor multiple secundare fumatului (cancer pulmonar, cancer ORL, cancer de vezică urinară) se observă la bărbați – 33 de cazuri, față de 9 cazuri la femei.

Cel mai probabil, această asociere este datorată numărului mai mare de cazuri de fumători în rândul bărbaților, comparativ cu femeile din lotul studiat.

Dintre cei 118 pacienți din studiu, 58 dintre ei nu au rude cu boli maligne, iar 60 de pacienți au rude de gradul I, II și III cu diferite boli maligne. Procentul celor care prezintă antecedente heredocolaterale de tumori maligne este similar între cele două grupuri, cu tumori maligne sincrone și tumori maligne metacrone.

La 38 de pacienți din lotul studiat au fost identificați factori de risc exogeni înalt sugestivi pentru apariția bolilor maligne. Factorii de risc identificați sunt: fumatul, consumul de alcool, diverse tratamente medicale, munca în mediul toxic.

Din lotul de 118 pacienți, 5 pacienți au avut probleme de diagnostic; dintre aceștia, 2 cazuri au fost cu tumori maligne sincrone, iar 3 cazuri au fost cu tumori maligne metacrone.

Din lotul de 118 pacienți, la 25 dintre pacienți au fost identificate probleme legate de trata-ment; dintre acești pacienți, 9 prezintă tumori maligne multiple sincrone, iar 16 prezintă tu-mori maligne metacrone.

Până la data 1 octombrie 2024, dintre cei 118 pacienți cu tumori maligne sincrone și metacrone, 71 de pacienți sunt în viață, iar 47 au decedat. Dintre cei 61 de bărbați incluși în studiu, 27 (44,26%) au decedat până la data de 1 octombrie 2024; dintre bărbații decedați din acest grup, 12 (44,44%) au prezentat tumori maligne multiple sincrone, iar 15 (55,55%) au prezentat tumori maligne multiple metacrone.

Dintre cele 57 de femei incluse în studiu, 21 au decedat (36,84%) până la data de 1 octombrie 2024; dintre femeile decedate din acest grup, 5 (23,8%) au prezentat tumori maligne multiple sincrone, iar 15 (71,42%) au prezentat tumori maligne multiple metacrone.

Procentul bărbaților decedați este mai mare decât procentul femeilor decedate din lotul studiat.

În lotul studiat există patru cazuri de afecțiuni maligne la care se suspectează că sunt secundare tratamentului anticancer efectuat anterior. Incidența celor care prezintă cancer secundar tratamentului unui alt cancer este de 3,38% din lotul de pacienți inclus în studiu.

La 38 de indivizi din lotul studiat de 118 pacienți, a doua boală malignă a fost descoperită în timpul urmăririi post-terapeutice după prima boală malignă. Procentul de indivizi întâlnit în acest grup este de 32,2%.

Având în vedere acest procent mare de pacienți diagnosticați în timpul acestei perioade de urmărire și faptul că perioada de urmărire este de doar 4 ani și 9 luni în acest studiu, se consideră obligatoriu să se respecte programul de urmărire post-terapeutică după tratamentul unei boli maligne.

Capitolul 11. Examinarea valorii prognostice a diagnosticului de cancer sincron în urma unui diagnostic inițial de cancer de sân

Acest capitol prezintă rezultatele celui de-al doilea studiu, fiind structurat în: obiectiv, metode, rezultate, concluzie

Obiectiv: Acest studiu își propune să examineze valoarea prognostică a diagnosticului de cancer sincron în urma unui diagnostic inițial de cancer de sân, cu accent pe ratele de

supraviețuire specifice diferitelor cancere și corelația dintre cancerul de sân primar și cancerele secundare.

Metode: Am efectuat o analiză retrospectivă a pacienților tratați la Spitalul Sfântul Nicolae din Pitești, România, din ianuarie 2016 până în ianuarie 2024. Criteriile de includere au fost: un diagnostic confirmat de cancer mamar primar și un cancer secundar sincron diagnosticat în decurs de două luni. Colectarea datelor a inclus caracteristici demografice, clinice și patologice, precum și detaliile tratamentului și rezultatele urmăririi.

Analizele statistice au fost efectuate folosind software-ul SPSS versiunea 26.0, utilizând curbele de supraviețuire Kaplan–Meier, modele de regresie Cox și alte teste statistice relevante.

Rezultate: Din 73 de pacienți identificați inițial, 49 au îndeplinit criteriile de includere. Vârsta medie a fost de 59,6 ani, majoritatea pacienților fiind în postmenopauză. Cancerele sincrone au fost în primul rând cancerul de sân contralateral (44,9%) și cancerul de organe genitale (12,24%). Pacienții cu cancer de sân bilateral sincron au avut o supraviețuire globală semnificativ mai bună (33 de luni) comparativ cu cei cu alte tipuri de cancer sincron (23,5 luni). Analiza multivariată a indicat un risc mai mare de deces când sunt asociate un cancer mamar și un alt tip de cancer sincron (HR = 1,6, 95% CI 1,22–2,10, p = 0,003).

Concluzie: Diagnosticul de cancer sincron în urma unui diagnostic inițial de cancer de sân are un impact semnificativ asupra prognosticului, cancerul de sân bilateral sincron fiind asociat cu rezultate mai bune de supraviețuire în comparație cu alte tipuri de cancer sincron. Aceste constatări subliniază importanța screening-ului vigilent și a strategiilor de tratament personalizate pentru pacienții cu afecțiuni maligne sincrone.

Discuție

Examinarea valorii prognostice a diagnosticului de cancer sincron în urma unui diagnostic inițial de cancer de sân prezintă implicații clinice semnificative. Apariția mai multor afecțiuni maligne primare la un singur pacient, în special atunci când unul dintre cancere este cancerul de sân, poate complica deciziile de tratament și poate afecta rezultatele globale de supraviețuire. Studiile anterioare au indicat că, atunci când apar cancere sincrone, deși

relativ rare, acestea prezintă provocări distincte și necesită strategii de tratament nuanțate în comparație cu cazurile cu o singură tumoră malignă primară. [10, 11]

În studiul nostru, accentul a fost pus pe investigarea ratelor de supraviețuire și a rezultatelor clinice ale pacienților diagnosticați atât cu cancer mamar primar, cât și cu cancer secundar sin-cron. Clasificarea cancerelor sincrone, definite ca fiind cele care apar într-un interval de două luni unul față de celălalt, respectă criteriile SEER. Această cronologie strictă asigură faptul că aceste cancere sunt într-adevăr sincrone, mai degrabă decât metacrone, care apar de obicei după un interval mai lung de la diagnosticul inițial de cancer.

Se știe că pacienții cu mutații BRCA prezintă un risc crescut de a dezvolta multiple tumori maligne primare. [12] În plus, a fost documentată prezența cancerelor sincrone în organe precum tractul gastrointestinal, sistemul urologic și tiroida, subliniind necesitatea unui screening și a unei monitorizări cuprinzătoare la pacienții diagnosticați cu cancer mamar primar. [13]

În ciuda acestor date, studiul nostru nu a evidențiat diferențe semnificative între statusul BRCA 1/2 la pacientele cu cancer mamar sincron și cele cu alte tipuri de cancer sincron. Integrarea profilului genetic și a biomarkerilor, precum statusul BRCA și statusul receptorilor hormonal, este esențială pentru individualizarea strategiilor terapeutice la pacienții cu cancer sin-cron. Studiile au arătat că peisajul genomic al cancerului de sân poate influența dezvoltarea și progresia cancerelor secundare, afectând prognosticul și rezultatele terapeutice. [14]

Observația noastră a arătat că cele mai frecvente neoplasme sincrone au fost cancerul de sân contralateral (44,9%) și cancerul organelor genitale (12,24%). Conform datelor din literatură, o componentă lobulară a carcinomului mamar aproape dublează riscul de a dezvolta cancer de sân contralateral, în special cancer de sân bilateral sincron. [15, 16] În studiul nostru, 27% dintre pacientele cu cancer de sân bilateral sincron au prezentat histologie lobulară.

Datele publicate indică faptul că vârsta și statusul menopauzei la momentul diagnosticului cancerului de sân sunt factori de risc pentru dezvoltarea unui al doilea cancer. [15, 17] Lv și colab. au raportat că 84,6% dintre pacienții cu afecțiuni maligne sincrone aveau peste 50 de ani. [18] În cohorta noastră, vârsta medie la diagnostic a fost de 59,6 ani, majoritatea pacientelor fiind în postmenopauză. Apariția unei a doua tumori primare este asociată cu un risc semnificativ crescut de deces și cu o supraviețuire globală mai redusă. [13]

Rezultatele publicate de Carmichael și colab. au arătat o supraviețuire globală semnificativ mai slabă în rândul pacienților cu cancer de sân contralateral sincron comparativ cu cele cu cancer de sân metacron sau unilateral. [18] Un studiu retrospectiv [19] care a analizat impactul cancerului de sân sincron asupra supraviețuirii, comparativ cu alte tipuri de cancer sincron, a raportat că asocierea sân-sân a fost corelată cu o supraviețuire superioară comparativ cu asocierile sân-non-sân. Rezultate similare au fost observate și în studiul nostru, cu un avantaj semnificativ de supraviețuire în rândul pacienților cu cancer mamar bilateral sincron comparativ cu alte asocieri de cancere.

Designul retrospectiv al studiului poate introduce un bias de selecție și limitează capacitatea de a stabili relații cauzale între diagnosticul de cancer sincron și prognosticul cancerului de sân. În plus, dimensiunea relativ redusă a eșantionului limitează generalizarea rezultatelor la populații mai largi. Sunt necesare studii multicentrice, cu cohorte mai mari, pentru validarea acestor observații.

Dependența de dosarele medicale și, uneori, de auto-raportările pacienților pentru colectarea datelor poate duce la inexactități sau lipsuri de informații, influențând rezultatele. Durata variabilă a urmăririi poate conduce la subestimarea sau supraestimarea valorii prognostice reale a diagnosticului de cancer sincron. Pot exista, de asemenea, factori de confuzie nemăsurați – cum ar fi predispozițiile genetice sau factorii de mediu – care pot influența prognosticul pacienților cu cancere sincrone.

Diferențele dintre protocoalele de tratament, atât pentru cancerul de sân, cât și pentru cancerurile sincrone, între centre sau de-a lungul timpului, pot afecta rezultatele și pot limita capacitatea studiului de a standardiza concluziile. Natura heterogenă a cancerelor sincrone (tipuri și stadii diferite) complică suplimentar analiza și interpretarea valorii lor prognostice în raport cu cancerul de sân. Absența unui grup de control bine potrivit, format din pacienți cu cancer de sân fără cancere sincrone, limitează posibilitatea de a izola impactul specific al cancerului sincron asupra prognosticului.

Pacienții care supraviețuiesc suficient de mult pentru a dezvolta un al doilea cancer pot avea, intrinsec, caracteristici diferite față de cei care nu dezvoltă, ceea ce introduce un bias de supraviețuire. În cele din urmă, studiul nu ia în considerare în mod complet influența factorilor socio-economici și demografici asupra rezultatelor, factori care pot reprezenta variabile de confuzie suplimentare.

Capitolul 12. Studiul III – Tumori maligne multiple sincrone versus metacrone implicând tractul digestiv: predictorii ai supraviețuirii într-un studiu retrospectiv unicentric

Acest capitol prezintă rezultatele celui de-al doilea studiu, fiind structurat în: obiectiv, metode, rezultate, concluzie.

Obiectiv: Tumorile maligne primare multiple (MPMT) care implică tractul digestiv ridică provocări diagnostice și terapeutice, iar diferențele de supraviețuire între formele sincrone și metacrone nu sunt încă bine definite. Acest studiu a evaluat predictorii supraviețuirii globale (OS) la pacienții la care cel puțin o tumoră a fost localizată în tractul digestiv sau în organele anexe ale acestuia.

Metode: Am revizuit retrospectiv 1920 de cazuri oncologice (ianuarie 2020–iunie 2023) de la Spitalul Sfântul Nicolae, România. Dintre cei 118 pacienți cu MPMT, 45 aveau ≥ 1 tumoră a tractului digestiv. Aceștia au fost clasificați ca pacienți cu cancer sincrone (< 2 luni) sau metacrone (> 2 luni) conform regulilor SEER. Datele clinice, patologice, de tratament și de urmărire au fost analizate; supraviețuirea globală a fost evaluată folosind metodele Kaplan–Meier și regresia Cox.

Rezultate:

Cincisprezece pacienți (33%) au avut tumori sincrone și 30 (67%) au avut tumori metacrone. În total, 17 din 45 de pacienți (37,8%) au decedat până la ultima urmărire. Timpul mediu de supraviețuire restricționat (RMST) a fost de 31,3 luni pentru cei cu tumori sincrone, față de 68,3 luni pentru cei cu tumori metacrone (HR = 2,49, IC 95% 0,95–6,50, $p = 0,062$; log-rank $p = 0,053$). Tratamentul cu intenție curativă al primei tumori a fost asociat cu o supraviețuire semnificativ îmbunătățită (RMST 58,2 față de 29,4 luni; HR = 20,5, IC 95% 3,68–114, $p < 0,001$). În analiza multivariată prin regresie Cox, stadiul nodal avansat (N2–N3) a rămas asociat independent cu o supraviețuire redusă (HR ajustat 3,86, IC 95% 1,04–14,3, $p = 0,044$). Efectul ajustat al clasificării sincrone vs. metacrone a fost atenuat (HR ajustat 2,22, IC 95% 0,84–5,86, $p = 0,10$).

14.9 Concluzii

În această serie unicentrică, tumorile maligne primare multiple sincrone ale tractului digestiv au prezentat o tendință spre supraviețuire mai scurtă comparativ cu formele metacrone, însă diferența nu a atins semnificația statistică după ajustare. Stadiul limfoganglionar avansat (N2–N3) și intenția de tratament paliativ au reprezentat principalii factori independenți asociați cu un prognostic nefavorabil.

Aceste date susțin necesitatea unei supravegheri riguroase și prelungite după tratamentul cancerelor tractului digestiv, precum și a unei abordări individualizate și multidisciplinare în momentul în care sunt identificate tumori primare multiple.

Având în vedere dimensiunea redusă a eșantionului și designul retrospectiv, rezultatele trebuie considerate preliminare și generatoare de ipoteze. Validarea lor în cohorte mai mari, multicentrice, cu integrarea datelor moleculare, este esențială înainte de a formula recomandări clinice ferme privind stratificarea riscului și adaptarea protocoalelor de supraveghere la pacienții cu risc de tumori maligne primare multiple.

Concluzii finale

Prezența tumorilor maligne multiple poate să fie în continuare intrigantă din punct de vedere diagnostic și terapeutic, în pofida progreselor majore ale medicinei în ceea ce privește posibilitățile diagnostice și terapeutice.

În secolul 21 cancerul a devenit o problemă majoră de sănătate. Conform datelor Globocan din anul 2022, la nivel global incidența cancerului a fost de 19.976.499 cazuri; în același an au fost înregistrate 9.743.832 decese datorate cancerului. Aceeași sursă de date statistice, Globocan, estimează pentru anul 2045 că incidența cancerului va fi de 32.600.000 cazuri, cu o mortalitate de 16.900.000 cazuri. Prin creșterea incidenței cazurilor de tumori maligne poate să rezulte creșterea numărului de cazuri de tumori maligne sincrone și metacrone. Cu ajutorul îmbunătățirii metodelor de screening al cancerului și datorită creșterii aderenței la aceste metode de diagnostic precoce, numărul de noi cazuri de cancer diagnosticate va crește. De asemenea, datorită îmbunătățirii metodelor de diagnostic și tratament, va crește numărul de supraviețuitori ai unui cancer și astfel există posibilitatea să crească numărul celor diagnosticați cu tumori maligne multiple.

Tumorile maligne multiple metacrone și/sau sincrone reprezintă o situație incomplet descifrată ca și cauză de apariție, diagnostic și tratament. Situația în care un pacient este diagnosticat cu tumori maligne multiple sincrone și/sau metacrone poate să prezinte dificultăți în diagnostic și tratament, iar această situație poate să fie mai dificilă în cazul tumorilor maligne sincrone.

Studiile efectuate pentru această teză de doctorat sunt de tip retrospectiv și s-a căutat să se identifice diferite caracteristici epidemiologice și potențialele probleme de diagnostic și tratament întâlnite în lotul studiat. Limitele cercetării pentru teza de doctorat au fost datorate lotului redus de pacienți, de doar 118 pacienți, perioadei scurte de urmărire a lotului de pacienți, de doar 4 ani. Altă limită a studiului pentru teza de doctorat este reprezentată de lipsa finanțării pentru studiu, astfel nu s-au putut efectua diferite testări paraclinice necesare pentru a caracteriza tumorile maligne multiple întâlnite în lotul studiat.

Până în prezent în România s-au făcut multiple prezentări de cazuri de tumori maligne multiple, însă puțini autori au prezentat serii de cazuri cu mai mult de 100 de pacienți.

Referințe din rezumat

1. Li H, Zhang Z, Shang L, Li X, Wang T. Carcinoma of the lung and multiple primary tu-mors. *Chin Med J (Engl)*. 2000 Sep;113(9):799–801.
2. Ma X-Y, Tiam K, Sun P-F. Multiple primary malignant neoplasms: case report and compre-hensive literature review. *Oncol Lett*. 2016 Apr;11(4):2945–2951. doi:10.3892/ol.2016.4353.
3. Vogt A, Schmid S, Heinimann K, Frick H, Herrmann C, Cerny T, et al. Multiple primary tu-mours: challenges and approaches, a review. *ESMO Open*. 2017;2(2):e000172. doi:10.1136/esmoopen-2017-000172.
4. Aokage K, Okada M, Suzuki K, Nomura S, Suzuki S, Tsubokawa N, et al. Is cancer his-tory really an exclusion criterion for clinical trials of lung cancer? Influence of gastrointestinal tract cancer history on the outcomes of lung cancer surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(2):145–156. doi:10.1093/jjco/hyw157.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statis-tics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492.
6. Lv M, Zhang X, Shen Y, Wang F, Yang J, Wang B, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6799. doi:10.1097/MD.0000000000006799.
7. Zhao Z, Sun K, Yan T, Wei R, Guo W. Multiple primary tumors: a case report and re-view of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21:394. doi:10.1186/s12891-020-03426-8.
8. Chirila DN, Turdeanu NA, Constantea NA, Coman I, Pop T, Popp RA, et al. Multiple ma-lignant tumors. *Chirurgia (Bucur)*. 2013 Jul–Aug;108(4):498–502.
9. Campbell LV Jr, Watne AL. Multiple primary malignant neoplasms. *Arch Surg*. 1969;99(3):401–405 [Internet]. [cited 2024 Jul]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/568806>
10. Karaoğlan BB, Öz DK, Araz MS, Akyol C, Utkan G. Advancements in the management of synchronous colorectal liver metastases: a comprehensive review of surgical, systemic, and local treatment modalities. *Curr Oncol Rep*. 2024;26(7):791–803. doi:10.1007/s11912-024-01548-z.
11. Yagi Y, Kanemasa Y, Sasaki Y, Ohigashi A, Morita Y, Tamura T, et al. Synchronous multiple primary tumors in patients with malignant lymphoma: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2022;22(1):640. doi:10.1186/s12885-022-09734-7.
12. Mermut O, Yalçın B, Gürsu RU, Trabulus DC, Dal F, Kelten Talu EC, et al. Synchro-nous/metachronous bilateral breast cancer: a long-term follow-up single-center experience. *Indian J Surg*. 2024;86(4):760–767. doi:10.1007/s12262-023-03965-z.
13. Holm M, Tjønneland A, Balslev E, Kroman N. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer: a review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Aug;146(3):461–475. doi:10.1007/s10549-014-3045-0.
14. Tousimis E. Synchronous bilateral invasive breast cancer. *Breast Cancer Online*. 2005;8(4):e20. doi:10.1017/S1470903105002075.

15. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Oct;8(10):855–861.
16. Horn PL, Thompson WD. Risk of contralateral breast cancer: associations with histologic, clinical, and therapeutic factors. *Cancer.* 1988 Jul 15;62(2):412–424.
17. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48. doi:10.3322/caac.21763.
18. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, Prescott R, Bates T. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2002 Jun;28(4):388–391. doi:10.1053/ejso.2002.1266.
19. Sas-Korczynska B, Mitus JW, Kamzol W, Kolodziej-Rzepa M, Jakubowicz J, Wysocki WM. Synchronous malignancies in patients with breast cancer. *Nowotwory J Oncol.* 2017;67(6):336-341. doi:10.5603/NJO.2017.0055.

Articole publicate din studiile efectuate în cadrul tezei de doctorat

1. Alexandru Oprea, Horia Cotan, Dana Celmare, Radu Emilescu. Rituximab-Induced Kaposi Sarcoma in HIV-Negative Patients: A Narrative Review.

Cureus 2023 sep 16;15(9):e45365. PMID: 37849608 PMCID: PMC10578454.

IF(2023):1.2, review, prim-autor. Studiul nu este inclus în textul tezei de doctorat.

DOI: 107759/cureus.45365. ECollection 2023 Sep.

2. Oprea A, Cotan H, Nițipir C. The Prognostic Implications of Synchronous Cancers in Breast Cancer Patients. Cureus. 2024 Sep 1;16(9):e68380. PMID: 39355479

IF (2024): 1.3, articol original, prim-autor. Studiu cuprins în capitolul, paginile

DOI: 10.7759/cureus.68380. eCollection 2024 Sep.

3. Alexandru Vlad Oprea, Cornelia Nițipir, Eduard Achim, Florin Andrei Grama.

Synchronous Versus Metachronous Multiple Malignant Tumors Involving the Digestive Tract: Predictors of Survival from a Single-Center Retrospective Study.

IF (2025): 2.4, articol original, prim-autor. Studiu cuprins în capitolul, paginile

DOI: 10.3390/medicina61111962