

Studiu clinico-statistic al tumorilor multiple sincrone și metacrone

Clinical-statistical study of multiple synchronous and metacrone tumors

CS Dr. Nicoleta Aurelia SANDA¹, Conf. Dr. R.V. COSTEA^{1,2}, Asist Univ. Dr. C.C. POPA^{1,2},
CS Dr. Daniela Aurora PEȘU¹, Dr. M.R. RISTEA³, Prof. Dr. S.I. NEAGU^{1,2,4}

¹Secția de Chirurgie Generală II, Spitalul Universitar de Urgență, București, România

²UMF „Carol Davila“, București, România

³Secția Chirurgie Plastică, Spitalul Județean, Constanța, România

⁴Academia Oamenilor de Știință din România

REZUMAT

Tumorile maligne multiple, sincrone și metacrone, reprezintă un subiect aflat încă în cercetare, evaluarea riscului, standardizarea screening-ului și schematizarea secvențelor de apariție și a localizării cancerului multiplu reprezentând teme actuale de studiu. Pentru aprofundarea acestora, au fost evaluați 30 de pacienți care au dezvoltat 3 sau mai multe tumori maligne. Studiul are un caracter retrospectiv, informațiile fiind obținute din istoricul și documentele medicale ale pacienților internați în secția de Chirurgie Generală II a Spitalului de Urgență București în perioada 2010-2019.

Cuvinte cheie: tumori maligne multiple, sincron, metacron

ABSTRACT

Multiple malignant tumors, synchronous, metachronous, represent a subject currently under development. Risk assessment, standardization of screening and and to map the sequences of the occurrence and localization represents current issues. For further study, we evaluated 30 patients who developed 3 or more malignancies. The study has a retrospective character, the information being obtained from the history and the medical documents of the patients admitted to the General Surgery II of the Bucharest Emergency Hospital during 2010-2019.

Keywords: multiple malignant tumors, synchronous, metachronous

INTRODUCERE

Tumorile maligne multiple, sincrone și metacrone, reprezintă un subiect aflat încă în cercetare, evaluarea riscului, standardizarea screening-ului și schematizarea secvențelor de apariție și a localizării cancerului multiplu reprezentând teme

actuale de studiu. Termenii „sincron” și „metacron” nu sunt încă suficient de clar integrați în diagnosticul cancerelor multiple, însă, la nivel internațional, s-a conchis că tumorile maligne sincrone se vor numi astfel dacă au fost diagnosticate simultan sau la cel mult 6 luni distanță în timp una de cealaltă, în timp ce canceretele metacrone se vor

Autor de corespondență:

CS Dr. Nicoleta Aurelia Sanda, Str. Mănăstirea Văratec nr. 7-11, bl C1, ap 103, sector 6, București
E-mail: nico.sanda@yahoo.com

diferența de primele prin apariția celui de-al doilea cancer la mai mult de 6 luni față de primul (1-5). Este necesară sublinierea faptului că două sau mai multe tumori pot fi sincrone sau metacrone indiferent de țesutul la nivelul căruia au fost diagnosticate (1,4-7). De exemplu, o femeie diagnosticată simultan cu un cancer de corp uterin și unul de rect este încadrată între pacienții cu tumori multiple sincrone, în timp ce un alt pacient cu un neoplasm de prostată și unul de cec descoperite la mai mult de 6 luni este diagnosticat cu cancere metacrone. În mod similar, tumorile în organele pereche sau în organele cu diferite segmente (piele, tub digestiv) sunt considerate sincrone sau metacrone în funcție de secvențialitatea în timp (8,9).

Condițiile necesare pentru ca două sau mai multe tumori să fie considerate diferite (sincrone și metacrone) și nu etape secundare ale dezvoltării aceluiași cancer (recidive, metastaze) au fost elaborate încă din 1964 de către Moertel (10,11) și sunt următoarele:

1. Tumorile trebuie să fie distincte din punct de vedere histopatologic (10,11) – buletinul histopatologic va exclude, așadar, suspiciunea unei recidive sau a unei metastaze;
2. Când se află la nivelul aceluiași organ, ele trebuie să se situeze la o distanță de minimum 4 cm una față de cealaltă (11) – s-a conchis că această distanță trebuie, de asemenea, evaluată de către histopatolog pe piesa formolizată și nu intraoperator de către chirurg (12–14);
3. Tumorile sunt maligne (11). Doar în privința cancerelor se poate discuta despre secvențele sincron-metacron, în ceea ce privește tumorile benigne, inclusiv cele cu potențial de malignizare (adenoame, polipi), acești termeni sunt încă utilizați în mod eronat (1,4,11,15).

Se speculează că cele mai multe dintre tumorile multiple cu localizare la nivelul colonului și rectului se asociază cu bolile intestinale inflamatorii intestinale (16–18) sau se încadrează într-un sindrom de tumori maligne ereditare, fie polipozic, cum este polipoza adenomatoasă familială, fie nonpolipozic, cum este sindromul Lynch (18–22). De asemenea, se consideră că, în cazul cancerelor multiple sporadice, este foarte frecvent vorba, mai degrabă, despre o subdiagnosticare a sindroamelor de aglutinare familială sau a bolilor inflamatorii (7,20,23–27).

MATERIALE ȘI METODE

Pentru aprofundarea cancerelor multiple, au fost evaluați 30 de pacienți care au dezvoltat 3 sau mai multe tumori maligne multiple. Studiul are un

caracter retrospectiv, informațiile fiind obținute din documentele medicale ale pacienților internați în secția de Chirurgie Generală II a Spitalului de Urgență București în perioada 2010-2019. Formațiunile tumorale au întrunit criteriile detaliate mai sus, iar diagnosticul tumorilor a avut diferite secvențe sincron-metacron. Doi pacienți din lot au dezvoltat cea de-a patra patologie malignă și doar unul pe cea de-a cincea.

Prima tumoră a seriei a fost numită *tumoră index*, după cum a fost stabilit încă din anul 1964 de către Moertel (10,11). În cadrul acestui studiu, cea de-a doua tumoră malignă diferită poartă numele de *tumoră secundam*, în timp ce tumora a treia a fost numită *tumoră terță*. În cazul existenței unei serii de mai multe tumori maligne distincte, am decis numărătoarea acestora în continuare cu numere romane (IV, V, VI etc). Doar 2 pacienți din lot au dezvoltat mai mult de 3 patologii maligne diferite. Trebuie menționat faptul că niciunul dintre pacienți nu a prezentat recidivă locală după tumora index sau secundam, recidiva fiind unul dintre criteriile de excludere în studiul expus.

REZULTATE

Dintre cei 30 de pacienți evaluați în secția de chirurgie II a Spitalului Universitar de Urgență București, 27 au avut cel puțin una dintre localizările cancerelor, situată la nivelul colonului sau rectului, acest fapt datorându-se în parte preponderenței acestei patologii în secția noastră și adresabilității crescute a pacienților cu cancer colo-rectal către secțiile de chirurgie generală, monitorizarea lor pe termen lung, decelând astfel apariția cancerelor multiple.

Dintre cei 30 de pacienți diagnosticați cu 3 cancere diferite, 19 au fost femei și 11 bărbați.

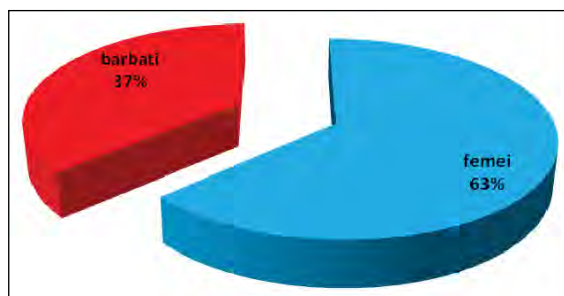


FIGURA 1. Distribuția pacienților cu tumori multiple în funcție de sex

În ceea ce privește istoricul familial, în cadrul studiului, am considerat că au antecedente here-docolaterale de cancer doar pacienții care au avut o rudă de gradul I sau II diagnosticată cu patologie

malignă, informație anamnetică și nu neapărat susținută de documente medicale ale rudelor. S-a constatat astfel că cea mai mare parte a pacienților lotului au avut antecedente heredocolaterale de cancer, după cum se evidențiază în figura 2.

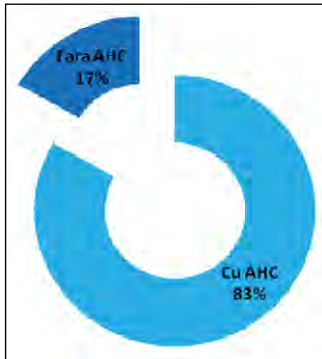


FIGURA 2. Distribuția pacienților în funcție de antecedentele heredocolaterale

Distribuția în timp a tumorilor multiple a fost variată, astfel că unii pacienți au prezentat tumora index și tumora secundară în secvențialitate sincronă, în timp ce tumora terță a fost prezentată la mai mult de 6 luni de primele două; alți pacienți au prezentat tumorile secundară și terță la interval ce poate fi considerat succesiune sincronă, dar la mai mult de 6 luni de tumora index. Un singur pacient a prezentat toate cele trei tumori maligne în mod sincron, fiind diagnosticat simultan cu tumori maligne de cec, transvers și rect dezvoltate pe fondul unei polipoze colonice. Cei mai mulți dintre pacienți au dezvoltat tumorile la mai mult de 6 luni distanță în timp una de cealaltă.

TABELUL 1. Tipurile de succesiune a tumorilor maligne în lotul studiat

Secvență de succesiune	Numărul de pacienți din lotul de studiu
Secvență [Sincr (1+2) + 3]	4 pacienți
Secvență [1 + Sincr (2+3)]	8 pacienți
Secvență [Sincr (1+2+3)]	1 pacienți
Metacrone (1) + (2) + (3)	17 pacienți
Total	30 pacienți

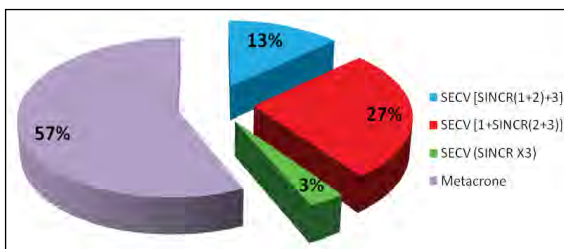


FIGURA 3. Distribuția pacienților în funcție de tipul de succesiune a tumorilor

Din punctul de vedere al perioadei de timp liber de boală, au fost evaluate perioadele parcurse între diagnosticul tumorii index și al tumorii secundară și, pe lângă secvențele descrise mai sus, s-au evaluat perioadele de timp în care s-au diagnosticat cele mai multe dintre tumorile secundară și terță, după cum se evidențiază în figura 4.

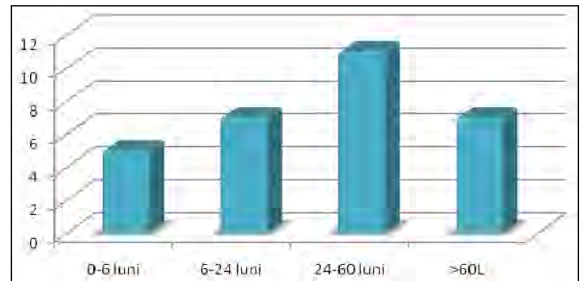


FIGURA 4. Durata de timp dintre tumora index și tumora secundară

Se constată astfel că cele mai multe dintre tumorile secundară (37%) au apărut între 2 ani și 5 ani de la diagnosticul tumorii index. Tot în acest interval s-au înregistrat, după cum se vede în figura 5, și cele mai multe diagnostice ale tumorilor terțe, 50% dintre pacienții lotului fiind diagnosticați cu cel de-al treilea cancer în această perioadă și numai 20% dezvoltând tumora terță la mai mult de 5 ani.

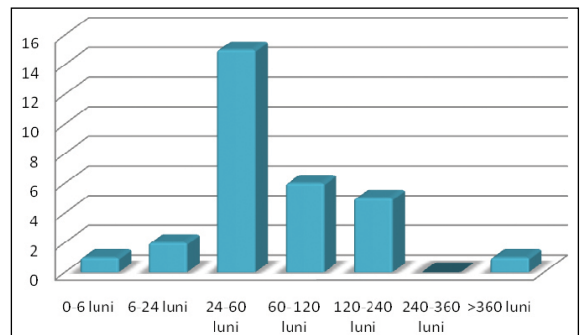


FIGURA 5. Durata de timp între tumora index și tumora terță

CONCLUZII

Formele multiple de manifestare ale cancerului reprezintă încă o patologie insuficient descrisă și cercetată, necesitatea abordării tumorilor sincrone și metacrone din perspectiva sindroamelor de aglutinare familială dovedindu-se importantă.

Nomenclatura tumorilor sincrone și metacrone nu este încă suficient clarificată și necesită completări atât în ceea ce privește secvențierea în timp, cât și în privința localizărilor.

Cei mai mulți dintre pacienții care dezvoltă un al doilea sau al treilea cancer o fac în intervalul 2-5 ani, ceea ce impune un screening adecvat în această perioadă.

Deși costurile sunt ridicate, testarea genetică a pacienților care dezvoltă tumora secundară ar pu-

tea contribui la un diagnostic precoce sau chiar la evitarea dezvoltării tumorii terțe, dar, mai important decât atât, ar putea oferi un sfat genetic important familiei.

BIBLIOGRAFIE

- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1076-1084.
- Masvidal Calpe R, Codina Cazador A, Farrés Coll R, Alcobilla Ferrara E, Gómez Castella F, Gironés Vila J. Synchronous colonic and rectal carcinomas. *Rev Esp Enferm Dig*. 1993;84(4):231–4.
- Win AK, Parry S, Parry B, Kalady MF, Macrae FA, Ahnen DJ et al. Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(6):1829-36.
- Testori A, Cioffi U, De Simone M, Bini F, Vaghi A, Lemos AA et al. Multiple primary synchronous malignant tumors. *BMC Res Notes*. 2015; 15(04) 1724-5.
- Ueno M, Muto T, Oya M, Ota H, Azekura K, Yamaguchi T. Multiple primary cancer: An experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2003; 8(3):162-167.
- Ng AK, Travis LB. Subsequent malignant neoplasms in cancer survivors. *Cancer J*. 2008; 14(6):429-34.
- Syngal S. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. *J Med Genet*. 2000; 37(9):641-5.
- Talley A. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2013; 32(1):74-85.
- Uk CR. Worldwide cancer statistics. *Cancer research UK*. 2014. 9:572-584.
- Moertel CG. Adenocarcinoma of unknown origin. *Annals of Internal Medicine*. 1979; 91(4):646-647.
- Moertel CG. Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasms. *Ann N Y Acad Sci*. 1964;114(2):886-895.
- Billroth T. Pathology and therapeutics, in fifty lectures. 1871. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 408(408):4-11.
- Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet*, 1988;331(8595):1149-1151.
- Hu H, Chang DT, Nikiforova MN, Kuan SF, Pai RK. Clinicopathologic features of synchronous colorectal carcinoma: A distinct subset arising from multiple sessile serrated adenomas and associated with high levels of Microsatellite instability and favorable prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37(11):1660-70.
- Vogt A, Schmid S, Heinemann K, Frick H, Herrmann C, Cerny T et al. Multiple primary tumours: Challenges and approaches, a review. *ESMO Open*. 2017. 2(2):172-175.
- Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol*. 2009;20(3):574–580.
- M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: An expanding global health problem. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*. 2013. 14(6):33-47.
- Stidham RW, Higgins PDR. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018; 31(03):168-178.
- Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and health services. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2005;18(3):133-40.
- Wells K, Wise PE. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Surgical Clinics of North America*. 2017. 97(3):605-625.
- Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(10):1086-1095.
- Munck A, Gargouri L, Alberti C, Viala J, Peuchmaur M, Lenaerts C et al. Evaluation of guidelines for management of familial adenomatous polyposis in a multicenter pediatric cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53(3):296-302.
- Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S et al. Peutz - Jeghers syndrome: A systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010 Jul;59(7):975-86.
- Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: The advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011; 60 (7) 950-957.
- Castillejo A, Vargas G, Castillejo MI, Navarro M, Barberá VM, González S et al. Prevalence of germline MUTYH mutations among Lynch-like syndrome patients. *Eur J Cancer*. 2014; 50(13):2241-50.
- Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012; 3(3):153-73.
- Rex DK. Optimal withdrawal and examination in colonoscopy. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2013. 42(3):429-42.