



# ОНКОЛОГИЯ

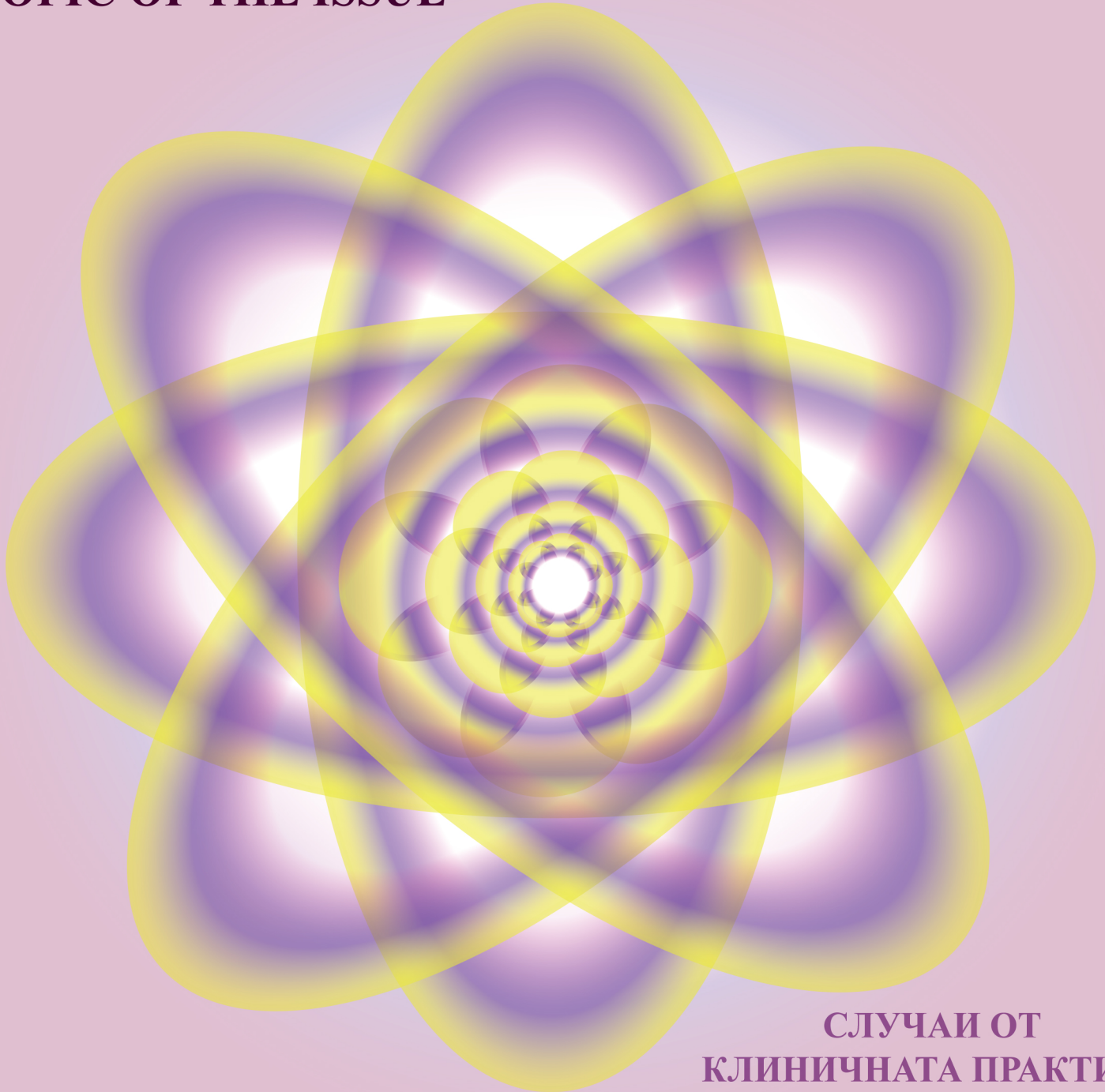
том 3, Брой 2 • 2023



# ONCOLOGY

volume 3, issue 2 • 2023

**ТЕМА НА БРОЯ**  
**TOPIC OF THE ISSUE**



**СЛУЧАИ ОТ**  
**КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА**  
**CASES FROM**  
**CLINICAL PRACTICE**

Издание на:

Български  
Кардиологичен  
Институт



Bulgarian  
Cardiac  
Institute

[www.cardiacinstitute.bg](http://www.cardiacinstitute.bg)



том 3, Број 2 • 2023

volume 3, Number 2 • 2023

**РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ**

**Главен редактор**

Проф. Тони Веков

**Заместник редактор**

Доц. г-р Наталия Чилингирова

**Научни секретари**

Д-р Петя Николова-Христова

Лидия Димова

**Членове на редакционния съвет**

Проф. г-р Савелина Поповска

Проф. г-р Излика Михайлова

Проф. г-р Ташко Делийски

Проф. г-р Аспарух Аспарухов

Проф. г-р Кирил Драганов

Проф. г-р Никола Колев

Проф. Бранимир Спасов

Проф. Боримир Василев

Доц. Силвия Цветкова

Доц. г-р Свилен Маслянков

Доц. Димитър Харитонов

Доц. Анатоли Карашмалков

Доц. Милко Мирчев

Доц. Михаил Николовски

Д-р Елица Бечева-Крайчир

Д-р Данаил Дамянов

Д-р Румен Лазаров

Д-р Наталия Китова

Д-р Светлана Няголова

Д-р Полина Дамянова

**EDITORIAL BOARD**

**Editor-in-Chief**

Prof. Toni Vekov

**Deputy editor**

Assoc. Prof. Dr. Nataliya Chilingirova

**Scientific Secretaries**

Dr Petya Nikolova-Hristova

Lidiya Dimova

**Members of the editorial board**

Prof. Dr. Savelina Popovska

Prof. Dr. Iglia Mihaylova

Prof. Dr. Tashko Deliiski

Prof. Dr. Asparuh Asparuhov

Prof. Dr. Kiril Draganov

Prof. Dr. Nikola Kolev

Prof. Branimir Spasov

Prof. Borimir Vasilev

Assoc. Prof. Silvia Tsvetkova

Assoc. Prof. Dr. Svilen Maslyankov

Assoc. Prof. Dimitar Haritnov

Assoc. Prof. Anatoly Karashmalakov

Assoc. Prof. Milko Mirchev

Assoc. Prof. Mihail Nikolovski

Dr. Elitza Betcheva-Krajchir

Dr. Danail Damyanov

Dr. Rumen Lazarov

Dr. Nataliya Kitova

Dr. Svetlana Nyagolova

Dr. Polina Damyanova

Български  
Кардиологичен  
Институт



Bulgarian  
Cardiac  
Institute

[www.cardiacinstitute.bg](http://www.cardiacinstitute.bg)

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ОБЗОР

- A. Тупаров. Високорисков ранен карцином на гърдата – рискови фактори за рецидив..... 3

### КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

- V. Величков. Множество първични тумори – терапевтични подходи и предизвикателства. Клиничен случай ..... 12
- T. Тонкова. Стандарти и нови възможности в лечението на карцинома на стомаха ..... 26
- N. Неделчева, N. Чилингирова. Ролята на имунотерапията в лечението на малигнен меланом ..... 34

## CONTENTS

### REVIEWS

- A. Tuparov. High risk early breast cancer – risk factors for recurrence ..... 3

### CASE REPORTS

- V. Velichkov. Multiple primary malignant tumors – therapeutic approaches and challenges. Clinical case ..... 12
- T. Tonkova. Standards and new therapeutic approaches in gastric cancer ..... 26
- N. Nedelcheva, N. Chilingirova. The role of immunotherapy in the treatment of malignant melanoma..... 34

ОБЗОРИ / REVIEWS

**ВИСОКО РИСКОВ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДАТА –  
РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА РЕЦИДИВ**

**А. Тупаров**

*Онкологично отделение, МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен*

**HIGH RISK EARLY BREAST CANCER – RISK FACTORS  
FOR RECURRENCE**

**A. Tuparov**

*Medical Oncology Clinic, Heart and Brain Hospital – Pleven*

**Резюме.** Настоящият обзор дефинира високорисковия ранен карцином на гърдата, като акцентира върху прогностичната стойност на отделните рискови фактори и тяхното значение за определяне на терапевтичното поведение.

**Ключови думи:** ранен карцином на гърдата, рискови фактори

**Адрес за кореспонденция:** д-р Ангел Тупаров, е-mail: a.tuparov.pn@heartandbrain.bg

**Abstract.** This review defines high-risk early breast cancer, emphasizing the prognostic value of individual risk factors and their importance in determining the therapeutic approach.

**Key words:** early breast cancer, risk factors

**Address for correspondence:** Angel Tuparov, MD, e-mail: a.tuparov.pn@heartandbrain.bg

**Увод**

Ракът на гърдата е една от основните причини за свързаната с рак заболяемост и смъртност при жените в световен мащаб. През последните три десетилетия няколко подобрения в адювантното лечение на положителен за хормонален рецептор (HR+) HER2-отрицателен рак на гърдата бяха постигнати с въвеждането на оптимизирана адювантна химиотерапия и ендокринно лечение. Въпреки това оценяването на риска от рецидив на рак на гърдата на индивидуална основа все още е предизвикателство [1, 2].

Правени са много изследвания и проучвания, целящи синтезиране на настоящите релевантни характеристики, които предсказват рецидив при хормон-положителен, HER2-отрицателен ранен рак на гърдата [3, 6].

Рисковите фактори се делят на клинични, патологични, морфологични и генетични.

**INTRODUCTION**

Breast cancer is one of the leading causes of cancer incidence and mortality in women worldwide. Over the last three decades, several advances in adjuvant treatment for hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative breast cancer have been achieved through the introduction of optimized adjuvant chemotherapy and endocrine therapy. However, assessing the risk of breast cancer recurrence on an individual basis remains a challenge [1, 2].

Numerous studies and research endeavors have been conducted to synthesize current relevant characteristics that predict recurrence in hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer [3, 6].

Risk factors are categorized into clinical, pathological, morphological, and genetic factors.

## РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА РЕЦИДИВ

### Хистологична степен

1. Хистологичният грейд е характеристика, свързана с агресивността на тумора и риска от рецидив на хирургично резециран HR+/HER2- ранен рак на гърдата (PPГ).

2. Високата хистологична степен (степен 3) се характеризира с лоша прогноза.

### Източник на доказателства

Хистологичната степен, оценена с помощта на точковата система на Нотингам, която взема предвид образуване на тубули, ядрен плеоморфизъм и митотична активност, е идентифицирана като важен прогностичен фактор при пациенти, диагностицирани с HR+/HER2- PPГ при няколко рандомизирани проучвания и големи серии случаи.

Дори ако в някои изпитвания (напр. изпитване BIG 1-98) прогресивно влошаване на прогнозата на пациента се наблюдава с повишаване на хистологичната степен, други проучвания не идентифицират значителни разлики в прогнозата между пациенти с високодиференциран (степен 1) и умерено диференциран (степен 2) тумор при многовариантен анализ. Тези несъответствия могат, поне отчасти, да се обяснят с проблеми в оценката и интерпретацията на междинната хистологична степен. Известна степен на непоследователност в оценката на хистологичния грейд е описана, когато една и съща проба е оценена от различни патолози. Освен това, когато се оценява с помощта на подписи на генна експресия, умерено диференцирани (степен 2) проби могат да бъдат причислени или към добре диференцирани (степен 1), или към слабо диференцирани (степен 3) подгрупи. Въпреки тези проблеми е потвърдено, че хистологичната степен е клинично значим прогностичен фактор, свързан с прогнозата, както в краткосрочно (2 години), така и в дългосрочно (20 години) проследяване. Съвместна група за изпитване на ранен рак на гърдата (EBCTCG) прави метаанализ, включващ повече от 13 000 пациенти с HR+ PPГ, лекувани с адювантно ендокринно лечение, който показва прогресивно повишаване на риска от късен рецидив с повишаване на хистологичната степен (10%, 13% и 17% за степен 1, степен 2 и степен 3, съответно). Следователно хистологичната степен, оценена от Нотингамската точкова система, е силен прогностичен фактор и е включен в стадирането на РМЖ, според 8-ото издание на Американския съвместен комитет по рака (AJCC).

## RISK FACTORS FOR RECURRENCE

### Histological Grade

1. Histological grade is a characteristic associated with tumor aggressiveness and the risk of recurrence in surgically resected HR+/HER2- early breast cancer (EBC).

2. High histological grade (Grade 3) is associated with a poor prognosis.

### Source of Evidence

Histological grade, assessed using the Nottingham scoring system, which takes into account tubule formation, nuclear pleomorphism, and mitotic activity, has been identified as a significant prognostic factor in patients diagnosed with HR+/HER2- EBC in several randomized studies and large case series.

While some trials (e.g., BIG 1-98 trial) observe progressively worse patient prognosis with increasing histological grade, other studies do not identify significant differences in prognosis between patients with well-differentiated (Grade 1) and moderately differentiated (Grade 2) tumors in multivariate analysis. These discrepancies may, in part, be explained by issues in the assessment and interpretation of intermediate histological grade. Some inconsistency in the assessment of histological grade has been described when the same sample is evaluated by different pathologists. Additionally, when assessed using gene expression signatures, moderately differentiated (Grade 2) samples may be assigned to either well-differentiated (Grade 1) or poorly differentiated (Grade 3) subgroups. Despite these challenges, it has been confirmed that histological grade is a clinically significant prognostic factor associated with prognosis in both short-term (2 years) and long-term (20 years) follow-up. The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) conducted a meta-analysis involving over 13,000 patients with HR+ EBC treated with adjuvant endocrine therapy, demonstrating a progressively increased risk of late recurrence with increasing histological grade (10%, 13%, and 17% for Grade 1, Grade 2, and Grade 3, respectively). Therefore, histological grade, as assessed by the Nottingham scoring system, is a strong prognostic factor and is included in the staging of breast cancer, according to the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC).

### Хистологичен тип

1. Хистологичният тип е характеристика, свързана с риска от рецидив на хирургично резециран HR+/HER2- РРГ.

2. Чистите тубулни, муцинозни и крибриформни хистологии се характеризират с добра прогноза.

#### **Източник на доказателства**

Хистологичният тип се дължи на описателна класификация на морфологичните характеристики и на специфичния модел на пространствен растеж на раковите клетки. Наблюдавана е връзка на някои хистологични типове с прогнозата при РРГ. По-специално, консенсусът на Американското дружество на патолозите от 1999 г. включва хистологичния тип в категорията на прогностичните фактори във всички международни препоръки за рака на гърдата (РГ). Според класификацията на Световната здравна организация от 2019 г., сред HR+ РГ тубулната, муцинозната и крибриформната хистология се характеризират с добра прогноза и някои насоки подкрепят стратегия за деескалация на лечението за тези специални хистологични типове.

Чистите тубулни РГ представляват 1-2% от всички РГ и се характеризират микроскопски с добре диференцирани тубулни структури. От молекулярна гледна точка при тях често има делеция на хромозома 16q (78-86%), инсерция на хромозома 1q (50-62%) и имат профил на експресия на луминален А тип.

Чистите муцинозни РГ са почти 2% от РГ и са микроскопски характеризиращи се с обилно производство на муцин; молекулярен луминален тип А често се наблюдава и при тях.

Чистите крибриформни РГ представляват < 4% от РГ и се дефинират микроскопски като атипични клетки, организирани в ситоподобен модел, заобиколен от фибросклеротична строма. От молекулярна гледна точка, те принадлежат главно към луминалния клас А.

### Нодален статус

1. Нодалният статус е характеристика, свързана с риска от рецидив на хирургично резециран HR+/HER2- РРГ.

2. Засягането на лимфни възли е добре известен прогностичен фактор при HR+/HER2- РМЖ и е свързано с по-лоша прогноза както в краткосрочен, така и в дългосрочен план. Прогнозата на пациента се влошава прогресивно с увеличаване на броя на засегнатите аксиларни лимфни възли.

### Histological type

1. Histological type is a characteristic associated with the risk of recurrence in surgically resected HR+/HER2- early breast cancer (EBC).

2. Pure tubular, mucinous, and cribriform histologies are characterized by a favorable prognosis.

#### **Source of Evidence**

Histological type is attributed to a descriptive classification of morphological characteristics and the specific spatial growth pattern of cancer cells. Certain histological types have been observed to have prognostic implications in early breast cancer. Specifically, the consensus of the American Society of Pathologists since 1999 includes histological type in the category of prognostic factors in all international breast cancer (BC) recommendations. According to the World Health Organization classification of 2019, among HR+ BC, tubular, mucinous, and cribriform histology is associated with a good prognosis, and some guidelines support a de-escalation treatment strategy for these specific histological types.

Pure tubular BC represents 1-2% of all BC and is microscopically characterized by well-differentiated tubular structures. From a molecular standpoint, they often exhibit chromosome 16q deletion (78-86%), chromosome 1q insertion (50-62%), and have a luminal A expression profile.

Pure mucinous BC accounts for almost 2% of BC and is microscopically characterized by abundant mucin production; a molecular luminal A subtype is often observed in these cases.

Pure cribriform BC accounts for < 4% of BC and is defined microscopically as atypical cells organized in a sieve-like pattern surrounded by fibrosclerotic stroma. From a molecular standpoint, they mainly belong to the luminal A class.

### Nodal status

1. Nodal status is a characteristic associated with the risk of recurrence in surgically resected HR+/HER2- early breast cancer (EBC).

2. Involvement of lymph nodes is a well-known prognostic factor in HR+/HER2- breast cancer and is associated with a poorer prognosis both in the short and long term. Patient prognosis deteriorates progressively with an increase in the number of affected axillary lymph nodes.

### **Източник на доказателства**

Аксиларното засягане при клинични и патологични изследвания е един от най-известните негативни прогностични фактори за всички подтипове РГ, включително HR+/HER2- РРГ, както се съобщава от няколко рандомизирани клинични проучвания и метаанализи. В проучването BIG 1-98, включващо 7707 пациенти, аксиларното засягане е до голяма степен свързано с риск от рецидив през първите години след диагностицирането. Освен това метаанализ на Pan et al. идентифицира нодалния статус като много силен рисков фактор за отдалечен рецидив на РМЖ през периода 5-20 години след диагностицирането.

Например в този метаанализ сред пациенти с T1 заболяване рискът от отдалечен рецидив е 13%, ако не се наблюдава засягане на възли (pT1N0), 20%, ако са идентифицирани един до три засегнати възела (pT1pN1a) и 34% за пациенти с четири до девет засегнати възела (pT1pN2a). Сред пациентите с T2 заболяване рискът от далечен рецидив е 19% с pT2pN0, 26% с pT2pN1a и 41% с pT2pN2a. Дори при пациенти, които постигат патологичен пълен отговор (pCR) след неoadювантно лечение, наличието на аксиларно засягане в началния клиничен стадий остава значителен рисков фактор за рецидив.

### **Туморен размер**

1. Размерът на първичния тумор е характеристика, свързана с риска от рецидив при хирургично резециран HR+/HER2- РРГ.

2. Размерът на първичния тумор е добре известен прогностичен фактор при HR+/HER2- РМЖ; по-големият размер на тумора е свързан с по-лоша прогноза както в краткосрочен, така и в дългосрочен план.

### **Източник на доказателства**

В проучването BIG 1-98, включващо 7707 пациенти, се съобщава, че размер на първичен тумор над 2 cm е свързан с увеличаване на риска от рецидив в първите години след поставената диагноза. Освен това скорошен метаанализ от Pan et al. идентифицира размера на първичния тумор като значим негативен прогностичен фактор за отдалечен рецидив на РМЖ за периода 5-20 години след диагностицирането. Според този метаанализ например сред пациенти с T1 заболяване рискът от далечен рецидив варира от 13 до 34% в зависимост от нодалното засягане, докато сред пациентите с T2 заболяване рискът варира от 19 до 41%. В допълнение, наскоро публикувано проучване, което включва 1685 пациенти, съобщава за дву-

### **Source of Evidence**

Axillary involvement in clinical and pathological studies is one of the most well-known negative prognostic factors for all BC subtypes, including HR+/HER2- EBC, as reported in several randomized clinical trials and meta-analyses. In the BIG 1-98 study involving 7707 patients, axillary involvement is strongly associated with the risk of recurrence in the first years following diagnosis. Moreover, a meta-analysis by Pan et al. identifies nodal status as a strong risk factor for distant recurrence in BC over the period of 5-20 years after diagnosis. For instance, in this meta-analysis, among patients with T1 disease, the risk of distant recurrence is 13% if no nodal involvement is observed (pT1N0), 20% if one to three affected nodes are identified (pT1pN1a), and 34% for patients with four to nine affected nodes (pT1pN2a). Among patients with T2 disease, the risk of distant recurrence is 19% for pT2pN0, 26% for pT2pN1a, and 41% for pT2pN2a. Even in patients achieving a pathological complete response (pCR) after neoadjuvant treatment, the presence of axillary involvement at the initial clinical stage remains a significant risk factor for recurrence.

### **Tumor size**

1. The size of the primary tumor is a characteristic associated with the risk of recurrence in surgically resected HR+/HER2- early breast cancer (EBC).

2. The size of the primary tumor is a well-known prognostic factor in HR+/HER2- breast cancer; larger tumor size is associated with a poorer prognosis in both the short and long term.

### **Source of Evidence**

In the BIG 1-98 study involving 7707 patients, it is reported that a tumor size larger than 2 cm is associated with an increased risk of recurrence in the first years following diagnosis. Moreover, a recent meta-analysis by Pan et al. identifies the size of the primary tumor as a significant negative prognostic factor for distant recurrence in BC over the period of 5-20 years after diagnosis. For example, in this meta-analysis among patients with T1 disease, the risk of distant recurrence varies from 13% to 34% depending on nodal involvement, while among patients with T2 disease, the risk varies from 19% to 41%. Additionally, a recently published study involving 1685 patients reports a twofold increase in the risk of death

кратно повишаване на риска от смърт от РМЖ при пациенти с първични тумори > 5 cm (T3/T4).

### Ki-67

1. Индексът за маркиране Ki-67 е характеристика, свързана с повишен риск от рецидив на хирургично резециран HR+/HER2- РРГ и неговата прогностична роля е добре утвърдена.

2. Висок Ki-67 е свързан с по-лоша прогноза. Границата за нисък риск от рецидив е < 20%, а този за висок риск от рецидив е > 30%.

#### Източник на доказателства

Ki-67 е протеин, кодиран от гена MKI67, който се експресира във всички фази на клетъчния цикъл, освен G0 (т.е. G1, S, G2 и M), и представлява утвърден биомаркер за клетъчна пролиферация. Клинично нивата на експресия на Ki-67 се оценяват чрез имунохистохимия.

Ki-67 е предложен като прогностичен биомаркер за РРГ, макар че има и съмнения в аналитичната му валидност, което донякъде ограничава използването му при вземането на клинични решения. Въпреки това много от решаващите технически проблеми при оценката на Ki-67 са преразгледани и неговата прогностична роля при HR+/HER2- РРГ е утвърдена във времето. Няколко серии доказателства показват, че по-високият Ki-67 е свързан с по-лоша прогноза. Въпреки това недвусмислен и универсален праг за определяне на високата или ниската стойност на Ki-67 все още се обсъжда.

Например *Международната работна група Ki-67* заявява, че граница от  $\leq 5\%$  може да се използва за определяне на група с добра прогноза сред HR+/HER2- РРГ, докато ниво от  $\geq 30\%$  е свързано с групата с лоша прогноза.

В препоръките за РРГ на *Европейското дружество по медицинска онкология (ESMO)* граничната стойност на Ki-67 се определя според местната лабораторна стойност (например, ако лабораторният среден резултат е 20%, стойността от  $\geq 30\%$  може да се счита за ясно висока, докато тези от  $\leq 10\%$  могат да се считат за очевидно ниски).

Освен това два различни метаанализа с 4500 и 64 000 пациенти са установили гранична стойност за Ki-67 от 19% и 25%.

Като цяло наличните доказателства показват, че високият и ниският Ki-67 са свързани с лоша и съответно с добра прогноза. Макар че универсално приетата гранична стойност все още да се обсъжда, изглежда разумно да се счита стойност > 30% за висока и стойност < 20% за ниска.

from BC in patients with primary tumors > 5 cm (T3/T4).

### KI-67

1. The Ki-67 labeling index is a characteristic associated with an increased risk of recurrence in surgically resected HR+/HER2- early breast cancer (EBC), and its prognostic role is well established.

2. High Ki-67 is associated with a poorer prognosis; the cutoff for low recurrence risk is < 20%, while that for high recurrence risk is > 30%.

#### Source of Evidence

Ki-67 is a protein encoded by the MKI67 gene, expressed in all phases of the cell cycle except G0 (i.e., G1, S, G2, and M) and serves as an established biomarker for cellular proliferation. Clinical levels of Ki-67 expression are assessed through immunohistochemistry.

Ki-67 has been proposed as a prognostic biomarker for EBC, although there are some doubts about its analytical validity, somewhat limiting its use in clinical decision-making. Nevertheless, many technical issues related to Ki-67 assessment have been addressed over time, and its prognostic role in HR+/HER2- EBC has been established. Several lines of evidence indicate that higher Ki-67 is associated with a poorer prognosis. However, a universally accepted threshold for defining high or low Ki-67 values is still under discussion.

For example, the *International Ki-67 Working Group* states that a cutoff of  $\leq 5\%$  may be used to define a group with a good prognosis among HR+/HER2- EBC, while a level of  $\geq 30\%$  is associated with the poor prognosis group.

In the *European Society for Medical Oncology (ESMO)* recommendations for EBC, the Ki-67 threshold is determined based on the local laboratory value (e.g., if the laboratory average result is 20%, a value of  $\geq 30\%$  may be considered clearly high, while those  $\leq 10\%$  may be considered clearly low). Additionally, two different meta-analyses with a total of 4,500 and 64,000 patients have established Ki-67 cutoff values of 19% and 25%, respectively.

Overall, available evidence indicates that high and low Ki-67 are associated with a poor and good prognosis, respectively. Although the universally accepted threshold is still debated, considering a value > 30% as high and < 20% as low seems reasonable.



### Ниво на експресия на хормоналните рецептори (естрогенов рецептор, прогестеронов рецептор)

1. Нивото на експресия на HR (ER, PgR) е характеристика, свързана с риска от рецидив при хирургично резециран HR+/HER2- PPG.

2. Нивото на експресия на HR е добре известен прогностичен и предиктивен фактор за отговор на ендокринно лечение при хирургично резециран HR+/HER2- PMЖ.

3. Ниското ниво на експресия на ER е свързано с висок риск от рецидив, докато високите нива на експресия са свързани с по-добра прогноза във връзка с по-високата чувствителност към ендокринно лечение.

4. Липса или ниска (< 20%) експресия на PgR, дори при наличие на експресия на ER, представлява негативен прогностичен фактор, потенциално показателен за несигурна ендокринна чувствителност.

#### **Източник на доказателства**

Експресията на ER и PgR се оценява с помощта на имунохистохимия и се докладва като процент положителни туморни ядра. Според сегашните насоки на Американско общество за клинична онкология (ASCO), пробите от PГ с  $\geq 1\%$  положителни туморни ядра трябва да се интерпретират като ER+. Същите насоки обаче предполагат, че проби с 1-10% клетки, оцветяващи ER+, трябва да се докладват като „ER ниско положителни“ (2-3% от ER+ PГ). Тази рядка подгрупа на PГ, въпреки че е официално категоризирана като ER+, съдържа няколко клинични и биологични сходства с тройнонегативния PГ.

Нивата на експресия на HR носят важна прогностична и предиктивна информация относно чувствителността към ендокринно лечение, които са клинично значими при вземане на терапевтични решения. Значителна корелация между по-високите нива на експресия на HR, оценена чрез имунохистохимия, и ползата от ендокринното лечение се съобщава, дори ако други биологични фактори повлияват на ендокринната чувствителност (HER2 статус, грейдинг, Ki67).

В частност, по-високите нива на експресия на ER са свързани с по-добри OS (обща преживяемост) и DFS (преживяемост, свободна от заболяване). Освен това, по-високите нива на експресия на ER също са свързани с по-висока чувствителност към ендокринно лечение. Голям метаанализ, включващ 20 клинични изпитвания, съобщава за ползата от 5 години приложение на тамоксифен според нивата на ER и PgR.

### Hormone receptor expression level (estrogen receptor, progesterone receptor)

1. The level of hormone receptor (HR - ER, PgR) expression is a characteristic associated with the risk of recurrence in surgically resected HR+/HER2- early breast cancer (EBC).

2. The level of HR expression is a well-known prognostic and predictive factor for the response to endocrine therapy in surgically resected HR+/HER2- breast cancer.

3. Low ER expression is associated with a high risk of recurrence, while high levels of expression are linked to a better prognosis, indicating higher sensitivity to endocrine therapy.

4. Absence or low (< 20%) expression of PgR, even in the presence of ER expression, is a negative prognostic factor, potentially indicative of uncertain endocrine sensitivity.

#### **Source of Evidence**

The expression of ER and PgR is assessed using immunohistochemistry and reported as the percentage of positive tumor nuclei. According to current guidelines from the American Society of Clinical Oncology (ASCO), samples from breast cancer with  $\geq 1\%$  positive tumor nuclei should be interpreted as ER+. The same guidelines, however, suggest that samples with 1-10% cells staining ER+ should be reported as "ER low positive" (2-3% of ER+ breast cancer). This rare subgroup of breast cancer, although officially categorized as ER+, shares several clinical and biological similarities with triple-negative breast cancer.

Levels of HR expression carry important prognostic and predictive information regarding sensitivity to endocrine therapy, which is clinically relevant when making therapeutic decisions. A significant correlation is reported between higher levels of HR expression, as assessed by immunohistochemistry, and the benefit from endocrine therapy, even if other biological factors influence endocrine sensitivity (HER2 status, grading, Ki67).

In particular, higher levels of ER expression are associated with better overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). Additionally, higher levels of ER expression are linked to higher sensitivity to endocrine therapy. A large meta-analysis involving 20 clinical trials reported the benefit of 5 years of tamoxifen according to ER and PgR levels.

За жени с тумори с  $< 10$  fmol ER/mg няма доказателства за полза, докато за тези с РГ с ниски нива на ER (10-20 fmol ER/mg) вероятността от рецидив е намалена с една трета с добавянето на 5 години тамоксифен. Ползата се увеличава при по-високи нива на ER, въпреки че пропорционалният ефект при най-високите нива на ER ( $> 200$  fmol/mg) е само малко по-добър от този при ниски нива на ER.

Няколко проучвания установяват, че PgR носи независима прогностична информация в допълнение към ER, по-специално при пременопаузални пациенти с РГ. Освен това скорошен метаанализ на EBCTCG, включващ повече от 62 000 пациенти с HR+/HER2- РГ, лекувани с адювантно ендокринно лечение, потвърждава, че PgR статусът представлява независим прогностичен фактор през първите 5 години след диагностицирането на РМЖ. От друга страна, ролята на нивата на експресия на PgR при определяне на ползата от ендокринно лечение се явява ограничена, тъй като няколко проучвания съобщават за незначително въздействие на нивата на PgR в сравнение с ER нива.

Поради тази причина само ER се използва като предиктор на ползата от адювантната ендокринна терапия. Нивата на PgR добавят прогностична информация, за да помогнат за стратифициране на резултатите в ER+ РГ [7-11].

### Остатъчен туморен товар

1. Остатъчен туморен товар (ОТТ) след неoadювантно лечение е характеристика, свързана с риск от рецидив при хирургично резециран HR+/HER2- РГ.

2. Високият ОТТ е свързан с по-лоша прогноза и ОТТ-III (обширна остатъчна болест) идентифицира пациентите с най-висок риск от рецидив.

#### Източник на доказателства

Постигането на патологичен пълен отговор (pCR) е добре установена сурогатна крайна точка за дългосрочен резултат при пациенти с РМЖ, лекувани с неoadювантна химиотерапия. Въпреки това простото разделяне на pCR спрямо не-pCR е прогностично неоптимално, тъй като при някои пациенти, при които е постигнат pCR, заболяването рецидивира, а при други пациенти въпреки наличието на остатъчно заболяване все пак има отлична прогноза.

Освен това, въпреки че при пациентите с HR+/HER2- РМЖ обикновено се наблюдава по-ниска честота на pCR спрямо тройнонегативните и HER2+ подтипите, наличието на остатъчно забо-

For women with tumors with  $< 10$  fmol ER/mg, there is no evidence of benefit, while for those with breast cancer with low ER levels (10-20 fmol ER/mg), the likelihood of recurrence is reduced by one-third with the addition of 5 years of tamoxifen. The benefit increases with higher ER levels, although the proportional effect at the highest ER levels ( $> 200$  fmol/mg) is only slightly better than that at low ER levels.

Several studies find that PgR carries independent prognostic information in addition to ER, especially in postmenopausal patients with breast cancer. Moreover, a recent meta-analysis by EBCTCG, involving over 62,000 patients with HR+/HER2- early breast cancer treated with adjuvant endocrine therapy, confirmed that PgR status is an independent prognostic factor in the first 5 years after breast cancer diagnosis. On the other hand, the role of PgR expression levels in determining the benefit of endocrine therapy is limited, as several studies report a negligible impact of PgR levels compared to ER levels.

For this reason, only ER is used as a predictor of the benefit of adjuvant endocrine therapy. PgR levels add prognostic information to help stratify outcomes in ER+ breast cancer [7-11].

### Residual Tumor Burden

1. Residual Tumor Burden (RTB) after neoadjuvant treatment is a characteristic associated with the risk of recurrence in surgically resected HR+/HER2- early breast cancer (EBC).

2. High RTB is associated with a poorer prognosis, and RTB-III (extensive residual disease) identifies patients with the highest risk of recurrence.

#### Source of Evidence

The achievement of pathological complete response (pCR) is a well-established surrogate endpoint for long-term outcomes in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. However, the simple dichotomy of pCR versus non-pCR is prognostically suboptimal, as some patients achieving pCR experience disease recurrence, while others with residual disease still have an excellent prognosis.

Additionally, although HR+/HER2- EBC patients usually exhibit a lower frequency of pCR compared to triple-negative and HER2+ subtypes, the presence of residual disease after neoadjuvant chemotherapy

ляване след неoadювантна химиотерапия не води непременно до лош резултат при този подтип.

ОТТ е разгледан като по-подробна оценка на остатъчното заболяване след неoadювантно лечение, като се вземат предвид съответните патологични характеристики с независимо прогностично въздействие (площта на туморното ложе, цялостен раков целуларитет, процент *in situ* ракови клетки, брой положителни лимфни възли и размер на най-големите лимфни метастази).

След въвеждането си от Symmans et al. през 2007 г. ОТТ е утвърден като силен предиктор за дългосрочен резултат отвъд pCR при пациенти с РМЖ, лекувани с неoadювантна химиотерапия. Освен това се съобщава, че чрез ОТТ се постига по-добра стратификация на пациенти във всеки подтип РМЖ поотделно, включително HR+/HER2- РМЖ.

В скорошен комбиниран анализ на проучването I-SPY2 се съобщава, че преживяемостта без събития се влошава значително с увеличаване на ОТТ във всеки подтип РГ (коефициент на риск 1,75; 95% доверителен интервал, 1,45–2,16 за HR+/HER2- РГ). Като се има предвид неговото голямо клинично значение, оценката на ОТТ е включена в препоръките на *Международната група за гърдата/Северноамериканската група за рак на гърдата (BIG-NABCG)* за количествено определяне на остатъчното заболяване в клинични изпитвания след неoadювантно лечение [12-16].

### Генетични подписи

Генетичните подписи (ГП) са молекулярни тестове, които анализират нивото на експресия на няколко гена чрез използване на РНК, извлечена от фиксирани във формалин парафинови туморни проби, и осигуряват прогностична стратификация на туморите (напр. количествено определяне на риска от рецидив/метастази след 10 години).

ГП със силно ниво на доказателственост са Oncotype DX®, MammaPrint® (MP), Prosigna® и Endopredict®. Въпреки това само Oncotype DX® и MP имат най-високо ниво на доказателственост (IA). Важно е да се подчертае, че всеки ГП включва уникален набор от клинични и молекулярни характеристики, което прави резултатите от всеки ГП различни и неприпокриващи се. Това означава, че пациентите, класифицирани като високорискови с един вид ГП, може да бъдат в различен клас риск с друг ГП.

does not necessarily lead to a poor outcome in this subtype.

RTB has been considered a more detailed assessment of residual disease after neoadjuvant treatment, taking into account specific pathological characteristics with independent prognostic impact (tumor bed area, overall cancer cellularity, percentage of *in situ* cancer cells, number of positive lymph nodes, and size of the largest lymph metastasis).

Since its introduction by Symmans et al. in 2007, RTB has been established as a strong predictor for long-term outcomes beyond pCR in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Furthermore, RTB is reported to provide better stratification of patients within each breast cancer subtype, including HR+/HER2- breast cancer.

In a recent combined analysis of the I-SPY2 trial, it is reported that event-free survival significantly worsens with an increase in RTB in each breast cancer subtype (hazard ratio 1.75; 95% confidence interval, 1.45-2.16 for HR+/HER2- subtype). Given its significant clinical importance, the assessment of RTB is included in the recommendations of the *Breast International Group/North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG)* for quantifying residual disease in clinical trials after neoadjuvant treatment [12-16].

### Genetic signatures

Genetic signatures (GS) are molecular tests that analyze the expression levels of multiple genes using RNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded tumor samples, providing prognostic stratification of tumors (e.g., quantifying the risk of recurrence/metastasis after 10 years).

GS with a strong level of evidence include Oncotype DX®, MammaPrint® (MP), Prosigna®, and Endopredict®. However, only Oncotype DX® and MP have the highest level of evidence (IA). It is important to emphasize that each GS includes a unique set of clinical and molecular characteristics, making the results from each GS distinct and non-overlapping. This means that patients classified as high-risk with one type of GS may be in a different risk class with another GS.

## БИБЛИОГРАФИЯ//REFERENCES

1. Чилингирова Н. Карцином на гърдата – терапевтично поведение, изд. Арбилис 2023, ISBN 978-619-7063-61-5
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021.
3. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J et al. Breast cancer. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2019.
4. Bradley R, Burrett J, Clarke M et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015.
5. Gray R, Bradley R, Braybrooke J et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: A patient-level meta-analysis of 37,298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*, 2019.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Peto, R.; Davies, C.; Godwin, J et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012.
7. Francis PA, Pagani O, Fleming GF et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018.
8. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2021.
9. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER22, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J. Clin. Oncol.* 2020.
10. Lambertini M, Blondeaux E, Perrone F, Del Mastro L. Improving Adjuvant Endocrine Treatment Tailoring in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2020.
11. Viale G, Regan MM, Dell'Orto P et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2011.
12. Arora S, Narayan P, Osgood CL et al. U.S. FDA drug approvals for breast cancer: A decade in review. *Clin Cancer Res* 2022;28:1072-1086 .
13. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Onco.*
14. Howie LJ, Scher NS, Amiri-Kordestani L, et al. FDA approval summary: Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:2949-2955.
15. Singh H, Walker AJ, Amiri-Kordestani L et al. U.S. Food and Drug Administration approval: Neratinib for the extended adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24:3486-3491.
16. Wedam S, Fashoyin-Aje L, Gao X et al. FDA approval summary: Ado-trastuzumab emtansine for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26:4180-4185.

## МНОЖЕСТВО ПЪРВИЧНИ ТУМОРИ – ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

**В. Величков**

*Клиника по медицинска онкология, МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен*

## MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT TUMORS – THERAPEUTIC APPROACHES AND CHALLENGES. CLINICAL CASE.

**V. Velichkov**

*Medical Oncology Clinic, Heart and Brain Hospital – Pleven*

**Резюме.** В тази статия се обсъжда и обобщава темата за множество първични злокачествени туморни локализации от епидемиологична гледна точка и се прави преглед на голямо кохортно проучване на множество първични тумори при пациенти с карцином на бял дроб. Обсъждаме и терапевтичния подход при синхронни/метахронни множество първични огнища, както и ролята на консолидираща имунотерапия при лечението на карцинома на белия дроб.

**Ключови думи:** множество първични туморни огнища, епидемиология, белодробен карцином, синхронни тумори, метахронни тумори, имунотерапия

**Abstract.** This article discussed and summarized the topic of multiple primary malignant tumour sites from an epidemiological perspective and review a large cohort study of multiple primary tumors in patients with lung cancer. A therapeutic approach in synchronous/metachronous multiple primary foci discussed, as well as the role of consolidation immunotherapy in the treatment of lung cancer.

**Key words:** multiple primary tumour localisations, epidemiology, lung carcinoma, synchronous tumours, metachronous tumours, immunotherapy

### ВЪВЕДЕНИЕ

Постигнат е значителен напредък в профилактиката, диагностиката и лечението на злокачествените тумори [1]. В резултат на програми за скрининг и подобряване на диагностичните процедури ракът може да се открие на по-ранен етап. Значителният напредък в лечението доведе до повишена обща преживяемост при пациенти с напреднал рак. Към началото на 2014 г. близо 14,5 млн. души в САЩ с анамнеза рак са живи. Някои от тези хора са на активно лекарствено лечение, други са диагностицирани и лекувани преди много години без настоящи доказателства за тумор [2]. Фактът, че пациентите могат да имат множество първични тумори, не е нов и още през 1921 г. доклад установява в 3000 случая на злокачествено заболяване „4,7% от случаите има наличие на множествен растеж“ [3]. В

### INTRODUCTION

Substantial advancements have been achieved in the prevention, identification, and treatment of malignant tumors [1]. Through screening initiatives and enhancements in diagnostic techniques, cancer can be identified in its early stages. Noteworthy progress in therapies has contributed to an augmented overall survival rate among patients dealing with advanced cancer. By the start of 2014, approximately 14.5 million individuals in the USA had a history of cancer and were still living. Some of these individuals are presently undergoing active anti-cancer treatment, while others were diagnosed and treated many years back, showing no ongoing indication of tumors [2]. The phenomenon of patients potentially having numerous primary tumors is not novel; indeed, a report from as far back as 1921 identified “4.7% of cases

епидемиологичните проучвания се съобщава, че честотата на множествените първични заболявания е в диапазона 2-17% [4-8]. Много фактори могат да повлияят на докладвания брой множество първични туморни огнища, а именно – времето за проследяване, тъй като колкото по-дълго пациентите се проследяват след първична диагноза рак, толкова по-голяма е вероятността те да развият второ злокачествено заболяване [9].

Днес положението с пациентите с множество първични заболявания е от все по-голямо значение. Освен редицата доклади в литературата за честотата на множество първични заболявания, рядко се обсъждат практическите последици от лечението на пациенти с множество първични заболявания. Когато при пациент две активни злокачествени заболявания са диагностицирани едновременно, предизвикателството е да се намери стратегия за терапевтичен подход, обхващащ и двата злокачествени малигнени процеса, без да се повиши токсичността или съответните фармакологични взаимодействия и без отрицателно въздействие върху цялостния резултат. При пациент с предходна анамнеза за рак и предшестваща противоракова терапия при поява на нови метастази може да е трудно да се определи дали става въпрос за метастазиране на заболяването от първичното огнище, или за втори първичен злокачествен процес. В ежедневната клинична практика е важно да се разпознаят тези ситуации и да се извършат адекватни изследвания поради съответните последици върху последващите стратегии за терапевтично управление.

**Целта** на представената статия е да се обсъди и обобщи темата за множество първични злокачествени туморни локализации от епидемиологична гледна точка и да се направи преглед на голямо кохортно проучване на множество първични тумори при пациенти с карцином на белия дроб. Обсъден е терапевтичният подход при синхронни/метахронни множество първични огнища, както и ролята на консолидиращата имунотерапия при лечението на белодробния карцином.

### Определение за множество първични злокачествени туморни огнища

Множеството първични злокачествени туморни огнища се определят като повече от един синхронен или метахронен злокачествен тумор при един и същи индивид. За епидемиологичните изследвания туморите се считат за множество първични злокачествени заболявания, ако възникват на различни места и/или са от различна хистологична или мор-

with multiple growth” among 3000 malignancy cases [3]. In epidemiological examinations, the occurrence of multiple primary tumors is documented within the range of 2-17% [4-8]. Numerous variables can influence the recorded occurrences of multiple primaries. The length of time for patient follow-up plays a role; the more extensive the follow-up period after the initial cancer diagnosis, the greater the probability of developing a subsequent malignancy [9]. Additionally, the characteristics of the patient population being studied are of paramount importance. In the present day, the circumstance surrounding patients contending with multiple primary cancers holds mounting significance and relevance. Despite numerous accounts within the literature regarding the frequency of multiple primary tumors, there exists a dearth of discourse on the practical consequences tied to managing such cases. When a patient is diagnosed with two concurrent malignancies, the task at hand involves devising an anticancer therapeutic approach that effectively addresses both malignancy types. This must be accomplished without heightening toxicity, incurring notable pharmacological clashes, or negatively impacting the overall treatment outcome. For patients boasting a prior cancer history, coupled with the potential for antecedent anticancer treatment, ascertaining the diagnosis of an additional primary malignancy can pose challenges. This is particularly the case when considering instances where fresh metastases might emanate either from the initial cancer diagnosis or emerge as part of a distinct second malignancy. In the realm of everyday clinical practice, the recognition of these scenarios and the execution of pertinent investigations hold paramount importance. This stems from the significant implications they bear upon subsequent strategies for therapeutic management. The presence of multiple primary cancers likewise wields influence on participation in clinical research protocols. This is due to the general exclusion of patients with a history of prior cancer or those currently afflicted with an active secondary malignancy from the majority of clinical trials.

### Definition of multiple primary malignant tumor localizations

The term “multiple primaries” pertains to the existence of multiple cancers within the same individual, occurring either concurrently or successively. In the context of epidemiological investigations, tumors are classified as multiple primary malignancies when they originate in distinct locations and/or exhibit diverse histology or morphology characteristics. This

фологична група. Това избягва погрешното класифициране на мултифокални/мултицентрични тумори или метастази като множество първични [10].

Дефинициите и разбирането за тези множество огнища са се променили с течение на времето и може да се различават в различните научни изследвания. Двете най-разпространени дефиниции, които се използват в момента, са предоставени от проекта за наблюдение на епидемиологията и крайните резултати (SEER) и Международната асоциация на раковите регистри и Международната агенция за изследване на рака (IACR/IARC). Една от основните разлики е, че според IACR/IARC няколко групи топографски кодове на Международната класификация на болестите за онкология 3-то издание (ICD-O-3) се считат за едно място в дефиницията на множество първични заболявания (IARC, 2004). Например дебелото черво се разглежда като едно място, докато SEER разглежда единични тумори на различни части на дебелото черво като единични тумори. Допълнителни разлики са, че IACR/IARC прилагат много по-широки хистологични групи и правила, които не зависят от времето. Използването на различни насоки може да доведе до числа, които се различават с няколко процентни пункта (напр. за рак на гърдата или рак на дебелото черво). Европейските ракови регистри обикновено предпочитат използването на определенията на IACR/IARC.

Базата данни SEER препоръчва използването на 2-месечен период за разграничаване между синхронни и метакронни множество първични избори [11]. Правилата на IARC предполагат регистрация на синхронни тумори, диагностицирани в интервал по-малък от 6 месеца (или метакронни, ако са повече от 6 месеца), ако възникват в различни локализации [12].

#### Епидемиология на множество първични злокачествени туморни огнища

Бремето на втори първични злокачествени заболявания в нарастващата и застаряваща популация от преживели първи рак се увеличи през последните десетилетия [2]. Факторите, отчитащи нарастващата честота на множество първични заболявания, са подобрени диагностични тестове, нарастващо и по-усъвършенствано лечение, както и подобрен скрининг и наблюдение на пациенти с рак, например скрининг за колоректален рак и рак на гърдата [4, 9, 13-17]. Преживелите рак могат да бъдат податливи на развитие на второ първично злокачествено заболяване поради различни уникални фактори, включително синдроми на предразположеност към

approach prevents the incorrect categorization of multifocal/multicentric tumors or metastatic growths as instances of multiple primaries [10].

The definitions and comprehension of multiple primaries have evolved over time and exhibit variations from one study to another. Currently, the two most prevalent interpretations are supplied by the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) initiative, as well as the collaboration between the International Association of Cancer Registries and the International Agency for Research on Cancer (IACR/IARC). A notable distinction between these definitions is evident, wherein the IACR/IARC configuration consolidates specific groups of topography codes from the International Classification of Diseases for Oncology 3rd Edition (ICD-O-3) into one site within their multiple primaries definition (IARC 2004). For instance, the colon is classified as a singular site within this framework, while SEER delineates separate tumors emerging from distinct segments of the colon as individual entities. Further disparities manifest in the broader histological categories employed by IACR/IARC, along with the absence of time-dependency in their criteria. Employing dissimilar guidelines can yield numerical disparities of several percentage points, as seen with breast or colon cancer, for instance. Among European cancer registries, a preference is generally observed for the utilization of the IACR/IARC definitions.

To differentiate between synchronous and metachronous multiple primaries, the SEER database advocates for the incorporation of a 2-month duration [11]. Conversely, in accordance with IARC guidelines, the registration of synchronous tumors is recommended for those diagnosed within a span of under 6 months (or categorized as metachronous if surpassing 6 months), provided they emerge in disparate locations [12].

#### Epidemiology of multiple primary malignant tumor localizations

In recent decades, the surge of second primary malignancies has intensified within an expanding and aging cohort of initial cancer survivors [2]. Numerous factors contribute to the amplified prevalence of numerous primary illnesses – these include enhanced diagnostic examinations, heightened and more advanced therapeutic methods, and improved screening and vigilance over cancer patients, such as screenings for colorectal and breast cancers [4, 9, 13-17]. The susceptibility of cancer survivors to developing subsequent primary malignancies arises from a medley of distinct elements. These encompass cancer predisposition syndromes, hormone

рак, хормонална терапия, наличие на вече диагностициран първичен злокачествен процес, алкохол, тютюнопушене, географско разположение, инфекции с патогенни причинители, работна среда.

Честотата на множество първични заболявания в популацията от рак варира между 2,4 и 8%, до 17% в рамките на 20 години от проследяването. Рискът от развитие на второ първично злокачествено заболяване варира в различните локализации на малигнения процес и се съобщава в диапазон от 1% (първично злокачествено заболяване на черния дроб) до 16% (първичен рак на пикочния мехур) [18]. Weir et al. откриват честота на множествени първични злокачествени огнища в дебелото черво от 19,7%, следвайки насоките на SEER (или 16,9% при правилата на IACR), и 21% (SEER; 19,9% – IACR), при пациенти с рак на белия дроб. Amer et al. [6] откриват подобни случаи на множество първични заболявания при пациенти с рак на дебелото черво, въпреки това те съобщават само за 5,6% множествени първични заболявания при пациенти с рак на белия дроб [11].

Дългосрочната преживяемост с множество първични локализации е променлива и се влияе от вида и стадия на рака при диагностицирането. Генетичните фактори, поведенческите влияния, начинът на живот и съпътстващите заболявания обикновено влияят върху резултатите на пациентите. Като цяло чернокожите пациенти имат по-ниска честота на множество първични заболявания, а също и по-ниска относителна преживяемост, независимо от мястото или стадия на рака при диагностицирането (2,37% при чернокожи спрямо 3,41% бели жени, коригирано спрямо възрастта на разпространение за оцелели от рак в населението на САЩ) [19].

Глобалното бреме на рака според IARC през 2012 г. е 14,1 млн. нови случая и 8,2 млн. смъртни случаи от рак и се очаква да нарасне до 2030 г. до 21,7 млн. нови случая и 13 млн. смъртни случая [20]. Само с това увеличение броят на пациентите с множество първични тумори ще нарасне значително.

#### Множество първични злокачествени туморни огнища при пациенти с рак на белия дроб

При пациенти с рак на белия дроб честотата на множество първични заболявания варира от 13,4% (Rosso et al., 2 919 023 пациенти, проследяване не е налично, IACR) до 22% (Sánchez et al., 1769 пациенти, 5-23 години проследяване, само пациенти с преживяемост > 3 години – 12.3%) [7]. Пациентите, диагностицирани с ранен стадий на рак на белия дроб, имат повишен

treatments, prior presence of a diagnosed primary malignancy, tobacco and alcohol usage, regional location, exposure to pathogens causing infections, and occupational surroundings.

The frequency of multiple primary diseases within the cancer populace varies, spanning from 2.4% to 8%, and even escalating to 17% over the course of two decades of follow-up. The risk associated with contracting a second primary malignancy fluctuates in tandem with the malignancy's location. It spans from a minimal 1% for primary liver malignancies to a substantial 16% for primary bladder cancers [18]. Weir et al. stumbled upon an incidence of multiple primary malignancies reaching 19.7% (in accordance with SEER guidelines) or 16.9% (adhering to IACR guidelines) among colon patients, and 21% (SEER) or 19.9% (IACR) for individuals afflicted with lung cancer. Amer et al., [6] on the other hand, reported parallel frequencies of multiple primaries among colon cancer patients, yet they observed only a 5.6% prevalence among those with lung cancer [11].

Sustaining long-term survival while grappling with multiple primary sites varies and hinges on the type and stage of cancer detected at its onset. Genetic attributes, behavioral influences, way of life, and concurrent health issues regularly shape patient outcomes. In an overarching context, black patients exhibited a diminished occurrence of multiple primary malignancies, along with a correspondingly lower relative survival rate. This held true irrespective of cancer site or stage at diagnosis (with a prevalence of 2.37% in black women compared to 3.41% in white women, adjusting for the prevalence age among cancer survivors in the US populace) [19].

According to IARC's 2012 assessment, the global weight of cancer comprised 14.1 million novel cases and 8.2 million fatalities, with expectations of soaring to 21.7 million new cases and 13 million deaths by 2030 [20]. Even with this standalone escalation, the ranks of patients grappling with multiple primary malignancies are poised for significant enlargement.

#### Multiple primary malignant tumor localizations in patients with lung cancer

Among individuals grappling with lung cancer, the occurrence of multiple primary diseases spanned from 13.4% (as reported by Rosso et al., comprising 2,919,023 patients with unlisted follow-up details, in accordance with IACR) to 22% (as observed by Sánchez et al., encompassing 1,769 patients under a 5 to 23-year follow-up period, and exclusively involving individuals surviving over 3 years, rendering an inci-



риск от възникване на второ първично огнище в сравнение с общата популация без предшестваща диагноза рак. Много вторични злокачествени заболявания са свързани с тютюнопушенето [21-26]. Процентът на втори първичен карцином е малко по-нисък при първичен аденокарцином с процент от 3,36 на 100 човекогодина, отколкото при плоскоклетъчен карцином с процент от 3,77 на 100 човекогодина. Той е най-висок при дребноклетъчен рак на белия дроб (SCLC) с 4,46 случая на 100 човекогодина. Няма значима връзка с лъчетерапията.

Най-честият втори рак е на белия дроб, особено ако първият първичен е бил дребноклетъчен белодробен карцином. Най-честите вторични злокачествени заболявания на белия дроб са аденокарциномите (29,9%), следвани от плоскоклетъчните карциноми (27,1%). SCLCs представляват само 7,9% от вторите белодробни злокачествени заболявания след възникнал вече първичен рак на белия дроб. Също така колоректален карцином и карцинома на пикочния мехур често се откриват като втори злокачествени заболявания след първичен рак на белия дроб [27-31].

#### Терапевтичен подход при пациенти с множество първични злокачествени туморни огнища

##### **Синхронни множество първични злокачествени туморни локализации**

Лечението на пациенти със синхронни множествени първични заболявания е предизвикателство и често терапевтична дилема [32-35]. Ето един пример, за да се илюстрират трудностите, които възникват в ежедневната клинична практика: 64-годишен мъж, бивш пушач, злокачествен процес 1 – недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) в стадий IIIB, злокачествен процес 2 – карцином на ректум в стадий I

*Терапевтична дилема.* Режимите на химиотерапия, активни при NSCLC, обикновено не са активни при рак на ректума. NSCLC в стадий IIIB определя прогнозата, но нелекуваният рак на ректума носи висок риск от локални усложнения (напр. чревна обструкция).

*Терапевтична стратегия.* Оперативно лечение с лимфна дисекция и протективна колостомия за карцинома на ректума, химио- и лъчетерапия за карцинома на белия дроб. Пациенти със синхронни множество първични тумори трябва да бъдат обсъдени на срещи на мултидисциплинарен екип (MDT) и консенсусът относно терапевтична стратегия понякога може да отнеме повече

дене (12.3%) [7]. Patients initially diagnosed with early-stage lung cancer are at an escalated risk of encountering a second primary ailment, compared to the general population devoid of any preceding cancer diagnosis [21-26]. Numerous secondary malignancies exhibit a connection with cigarette smoking. The occurrence rate of secondary primary carcinoma slightly differs – recording a lower figure for primary adenocarcinoma at 3.36 cases per 100 person-years, compared to squamous cell carcinoma at 3.77 cases per 100 person-years. The highest incidence is noted within small cell lung cancer (SCLC), at 4.46 cases per 100 person-years, without any substantial correlation with radiotherapy.

Foremost among secondary cancers stands lung cancer itself, particularly when the primary occurrence was small cell lung carcinoma. Adenocarcinomas manifest as the most frequent secondary lung malignancies (29.9%), followed closely by squamous cell carcinomas (27.1%). After a primary lung cancer event, SCLCs only constitute a mere 7.9% of secondary lung malignancies. Additionally, colorectal carcinoma and bladder carcinoma frequently emerge as subsequent malignancies subsequent to an initial lung cancer diagnosis [27-31].

#### Therapeutic approach in patients with multiple primary malignant tumor localizations

##### **Synchronous multiple primary malignant tumour localizations**

Navigating the management of patients contending with synchronous multiple primary diseases poses a considerable challenge, frequently leading to therapeutic dilemmas [32-35]. An illustrative scenario exemplifies the intricacies commonly encountered in day-to-day clinical practice: A 64-year-old male, former smoker, presents with Malignant Process 1 – Stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC), and Malignant Process 2 – Stage I rectal carcinoma.

*This situation sparks a therapeutic dilemma.* The chemotherapy regimens effective for NSCLC generally do not extend their efficacy to rectal cancer. While the prognosis hinges on the NSCLC's stage, untreated rectal cancer heightens the risk of local complications like bowel obstruction. Consequently, the therapeutic strategy involves operative treatment encompassing lymphatic dissection and protective colostomy for rectal carcinoma, coupled with chemo and radiotherapy tailored to lung carcinoma.

от един MDT, за да се формира. Освен това пациентът трябва да е информиран за ситуацията и терапевтичните предизвикателства и често несигурността относно прогнозата, тъй като терапевтичният подход трябва да бъде адаптиран.

При локализирано заболяване стратегията може да е операция или лъчетерапия/комбинирана химио-лъчетерапия, обхващаща и двете злокачествени заболявания [36-37].

Въпреки това в ситуация на напреднало заболяване изборът на противотуморна терапия често е труден и най-вече не се основава на доказателства от литературата и клиничните изпитвания [38-45]. При пациенти, при които е вероятно и двата тумора да отговорят на една и съща химиотерапевтична схема, какъвто може да е случаят при пациенти със синхронен плоскоклетъчен карцином на главата и втори рак на главата и шията или плоскоклетъчен недребноклетъчен рак на белия дроб, терапевтичното решение ще включва системна терапия – например платин-базирана химиотерапия.

При пациенти със синхронни множествени първични заболявания трябва да се имат предвид следните точки, когато се взема решение за стратегия за противотуморно лечение:

1. Кой е най-значимият тумор по отношение на прогнозата? Има ли шанс за лечебен подход или ситуацията е палиативна? Ако е палиативен, кой тумор е метастазирал, какво се знае за туморната динамика (образни данни, туморен маркер) на синхронните множествени първични тумори? Какви са възможностите за системна терапия?

2. Трябва ли стратегията за лечение да се фокусира върху локална или системна терапия? Може ли единият от синхронните тумори да се лекува радикално и след това второто злокачествено заболяване?

3. Какви проблеми могат да се очакват? Например чревна обструкция при нелекуван коло ректален рак, чернодробна недостатъчност в случай на обширни чернодробни метастази.

4. Ако е необходима системна терапия например за две злокачествени заболявания в напреднал стадий, може ли да се избере режим, който е активен и за двете диагнози? Ако не, какъв е потенциалът за взаимодействие между два антитуморни режима. Могат ли двете злокачествени заболявания да бъдат лекувани по цикличен начин (напр. системно лечение на тумор А за 2-3 месеца, последвано от системна терапия на тумор В)?

5. Профилиране на тумори. Могат ли туморите да бъдат профилирани (напр. целево панелно

Cases featuring synchronous multiple primaries should be subjected to discussion within multidisciplinary team (MDT) meetings, with a consensus on the therapeutic approach potentially requiring more than one MDT session. Furthermore, the patient necessitates comprehensive awareness about the situation, therapeutic challenges, and the often vague prognosis, as the approach must be custom-tailored [36-37].

In cases of localized disease, the strategy may encompass surgical intervention or radiotherapy/combined chemo-radiotherapy targeting both malignancies. However, in advanced disease scenarios, the selection of antitumor therapy usually rests on shaky ground, predominantly devoid of substantial backing from literature or clinical trials [38-45]. For patients with synchronous squamous cell carcinoma of the head and an additional head and neck cancer or squamous non-small cell lung cancer, where both tumors are likely to respond to the same chemotherapy regimen, systemic therapy – such as platinum-based chemotherapy – becomes part of the therapeutic equation.

When crafting an antitumor treatment strategy for synchronous multiple primaries, several aspects deserve consideration:

1. Determining the tumor of greater prognostic significance, and whether curative or palliative treatment is feasible. Factors like metastasis dynamics, imaging data, and tumor markers influence this decision.

2. Balancing local and systemic therapy and exploring the possibility of sequential radical treatment for each malignancy.

3. Anticipating potential issues, like intestinal obstruction or extensive liver metastases.

4. Evaluating the feasibility of selecting a regimen that influences both malignancies, or contemplating the potential interactions between two antitumor therapies.

5. Delving into tumor profiling possibilities, such as targeted panel sequencing, to uncover shared genetic characteristics that might allow for a unified strategy.

It's pivotal to acknowledge that active secondary malignancies commonly result in exclusion from numerous clinical trials involving novel treatments.

секвениране) и могат ли тези тумори да имат общ генетичен произход, който позволява обща стратегическа опция (напр. синхронни злокачествени заболявания при носители на BRCA1/2)?

Важно е, че пациентите с активно вторично злокачествено заболяване са изключени от по-голямата част от клиничните изпитвания, включващи нови лечения. За по-голямата част от ситуациите на пациенти със синхронни множество първични туморни огнища, в литературата са налични само доклади за случаи и те трябва да се прилагат предпазливо към отделна клинична ситуация.

### Метахронни множество първични злокачествени туморни локализации

Ситуацията при тях може да бъде също толкова предизвикателна. За ситуацията, когато първото злокачествено заболяване е все още активно/напреднало, се прилагат съображенията по-горе. За ситуацията, при която тумор е бил лекуван с лечебна цел и където биопсия е потвърдила метахронно второ злокачествено заболяване, трябва да се имат предвид няколко точки:

1. Може ли вторият първичен рак да бъде лекуван с лечебна цел?

2. Какво предишно лечение са имали пациентите за предишна диагноза рак? Предишна операция: Например при рак на гърдата? Възможна и разумна ли е втора операция за запазване на гърдите? При рак на белия дроб: Възможна ли е втора белодробна операция? Предишна лъчева терапия: Има ли някакво припокриване с предишното лъчево поле? Може ли при второто основно да бъде индуцирана лъчева терапия? Каква е поносимостта на здравата тъкан в предварително облъчената зона? Какъв е радиационният резерв и позволява ли той лъчева терапия с лечебна цел или само палиативна схема/доза? Предходна системна терапия: Какъв режим? Колко е минало от последната системна терапия? Каква кумулативна доза (напр. антрациклини)? Има ли някаква остатъчна токсичност (напр. невропатия, токсичност на костния мозък)? Потенциално предизвикано ли е второто основно лечение?

3. Могат ли да се предвидят евентуални усложнения въз основа на предишната история на противоракова терапия на пациента?

4. Има ли канцерогенни фактори, които могат да бъдат управлявани? Например тютюнопушене, алкохол, вирусна инфекция.

5. Може ли предразположението към рак да обясни множеството първични огнища?

For most scenarios involving synchronous multiple primary tumor foci, the literature predominantly comprises case reports. These should be employed judiciously in tailoring treatment to individual clinical scenarios.

### Metachronic multiple primary malignant tumour localizations

Their circumstance can be equally intricate. In scenarios where the initial malignancy remains active or advanced, the aforementioned considerations remain pertinent. In cases where a tumor has undergone curative treatment and a subsequent biopsy confirms the presence of a metachronous second malignancy, several factors warrant contemplation:

1. Is the potential for curative treatment feasible for the second primary cancer?

2. For patients with a history of previous cancer diagnosis, what treatments were administered? Were there prior surgical interventions, such as breast cancer-related procedures? In instances like lung cancer, is a second surgical intervention viable? Were there past radiation therapies, and is there any overlap with the former radiation field? Can radiation therapy be extended to encompass the second primary? The tolerance of healthy tissue in the previously irradiated zone, along with radiation reserve considerations, play a pivotal role. This determines the viability of curative radiation therapy or mandates the adoption of a palliative regimen or dosage. Prior systemic therapy is a variable: What specific regimen was employed? How much time has lapsed since the last systemic therapy? What cumulative dose, like anthracyclines, was administered? Does any residual toxicity persist (for instance, neuropathy or bone marrow toxicity)? Could the treatment of the second primary induce additional concerns?

3. Can potential complications be foreseen, based on the patient's preceding history of anticancer treatments?

4. Are there carcinogenic factors that can be managed? These might encompass smoking, alcohol consumption, or viral infections.

5. Does a predisposition to cancer potentially elucidate the emergence of multiple primary foci?

### Карцином на белия дроб

Ракът на белия дроб е на второ място по заболяемост и водеща причина за смърт от онкологично заболяване. В началото на ХХ век е бил сравнително рядко диагностицирано заболяване, докато в края на века се превръща в едно от най-тежките и чести онкологични заболявания. Той е социалнозначимо заболяване поради широкото разпространение, водещо до икономически, социални и демографски щети. При рака на белия дроб броят на заболелите се изравнява почти с този на починалите – над 2 млн. нови случая и 1,7 починали, като всяка година повече хора умират от рак на белия дроб, отколкото от колоректален, рак на гърдата и на простатата взети заедно. Честотата на новите случаи и смъртността от рак на белия дроб видимо се увеличава от 1930 г. насам [46, 47]. В България тенденциите в заболяемостта и смъртността показват увеличение и при двата пола и са по-високи от средните за Европа. Около 70% от пациентите все още се диагностицират в напреднал (III, IV) стадий на заболяването, което неминуемо извежда ключовата роля на лекарственото лечение като терапевтичен подход на избор [48]. Докато преди 10 години средната преживяемост на пациент с метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином е около година, то днес с наличните иновативни терапии бихме могли да се похвалим с напредък. Опитите на съвременната медицина да се подобри прогнозата доведоха не само до по-добро разбиране на етиологията му, но и на подлежащите генетични и имунологични механизми за развитие и резистентност към лечение на всеки отделен тумор. Логично в терапевтичен аспект редом с конвенционалната и таргетна химиотерапия, все по-голямо внимание се обръща на ролята на имунотерапията в лечението на белодробния карцином [49, 50].

Имунотерапията може да се дефинира като широк клас терапевтични подходи, целящи да повишат имуномедираното унищожаване на туморните клетки и сега се приема като третото основно направление в терапията на белодробния карцином. От исторически аспект се е приемало, че имунотерапията има минимален ефект при рака на белия дроб, в резултат на което се наложило схващането, че белодробният карцином е неимуногенен. Подобна теза обаче бива опровергана преди няколко години, когато на базата на многоцентрови рандомизирани проучвания и продължили дълго преди това научни разработки се доказва, че имунотерапията всъщност има място в лечението на белодробния карцином и би могла да промени терапевтичните възможности и перспективи [51-53].

### Lung cancer

Lung cancer, the second most prevalent and leading cause of cancer-related deaths, underwent a transformation from a relatively uncommon diagnosis at the start of the 20th century to one of the most grave and frequent oncological conditions by the century's close. Its extensive reach renders it a disease of substantial social significance, precipitating economic, social, and demographic repercussions. The number of lung cancer cases nearly matches the count of fatalities – surpassing 2 million new instances and 1.7 million deaths. In fact, the annual lung cancer mortality outpaces the combined toll of colorectal, breast, and prostate cancers. The incidence of new cases and the mortality linked to lung cancer have shown an apparent rise since 1930 [46, 47]. In Bulgaria, morbidity and mortality trends depict an elevation in both genders, surpassing the European average. Approximately 70% of patients confront a diagnosis in the advanced stages (III, IV) of the disease, thereby underscoring the pivotal role of drug-based treatments as the preferred therapeutic avenue [48]. A decade ago, the average survival period for a patient with metastatic non-small cell lung carcinoma stood at roughly a year; today, with the advent of innovative therapies, notable progress has been achieved. Modern medical endeavors to enhance prognoses have not solely deepened our understanding of its etiology but have also illuminated the genetic and immunological mechanisms that underlie the development and resistance to treatment of each distinct tumor. This has logically led to a therapeutic landscape that integrates traditional and targeted chemotherapy, wherein the role of immunotherapy in lung carcinoma treatment garners increasing attention [49, 50].

Immunotherapy, a comprehensive array of therapeutic strategies aimed at fortifying immune-mediated eradication of tumor cells, has now secured its place as the third foundational approach in lung carcinoma therapy. The historical notion that lung cancer exhibits limited responsiveness to immunotherapy has been invalidated in recent years. Multicenter randomized trials and sustained scientific advancements have corroborated the efficacy of immunotherapy in lung carcinoma treatment, consequently transforming the therapeutic landscape and its potential horizons [51-53].

**Anti-PD-1 и anti-PD-L1:** PD-1 (programmed death receptor 1) е рецептор на повърхността на Т-клетките, част от B7-CD28, експресиран на Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, активирани моноцити и дендритни клетки. Ролята на PD-1 е да ограничи автоимунитета, като съинхибира контролните пунктове, експресирани върху Т-клетките и други имунни клетки, включително тумор-инфилтриращи лимфоцити [9]. Има два лиганда: PD-L1/B7-H1 (programmed death receptor ligand 1) и PD-L2/B7-DC (programmed death receptor ligand 2) [54, 55].

**Консолидираща терапия.** Консолидиращата терапия с durvalumab сигнификантно подобрява преживяемостта и дефинира нов стандарт за терапевтичен подход при пациенти в III стадий нерезектабилен НДРБД след отчетен ефект от проведената химио-лъчетерапия. В проучването PACIFIC пациенти в нерезектабилен III стадий НДРБД, независимо от PD-L1 експресията, получават durvalumab или плацебо на всеки 2 седмици, ако нямат прогресия след приключването на химио-лъчетерапията. Консолидиращата терапия с durvalumab първоначално получава одобрение от FDA поради подобрената PFS, а по-късно са изнесени и данни за подобрене в OS без значително нарушаване на качеството на живота. Средната PFS при приложението на durvalumab е 17.2 месеца, сравнена с 5.6 месеца в рамото с плацебо (HR за прогресия на заболяването или смърт 0.51; 95% CI, 0.41 до 0.63). Средното време до поява на далечни метастази или смърт е 28.3 месеца в рамото с durvalumab спрямо 16.2 месеца в това с плацебо (HR 0.53; 95% CI, 0.41 to 0.68) [56-58].

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме 66-годишен мъж, диагностициран с плоскоклетъчен карцином на белия дроб (PD-L1 1-49%) чрез биопсия на 29.07.2021 г. Туморната формация вдясно хилусно е била с размери: 51.5/75.3 mm и медиастинална лимфаденопатия (паратрахеални и субкаринални лимфни възли), T4N2M0 – стадий IIIB. Проведени са 4 курса по схема gemcitabine + cisplatin/carboplatin с данни от образното изследване за частичен отговор (редукция в размера на формацията на 23.3/21 mm, както и на медиастиналната лимфаденопатия).

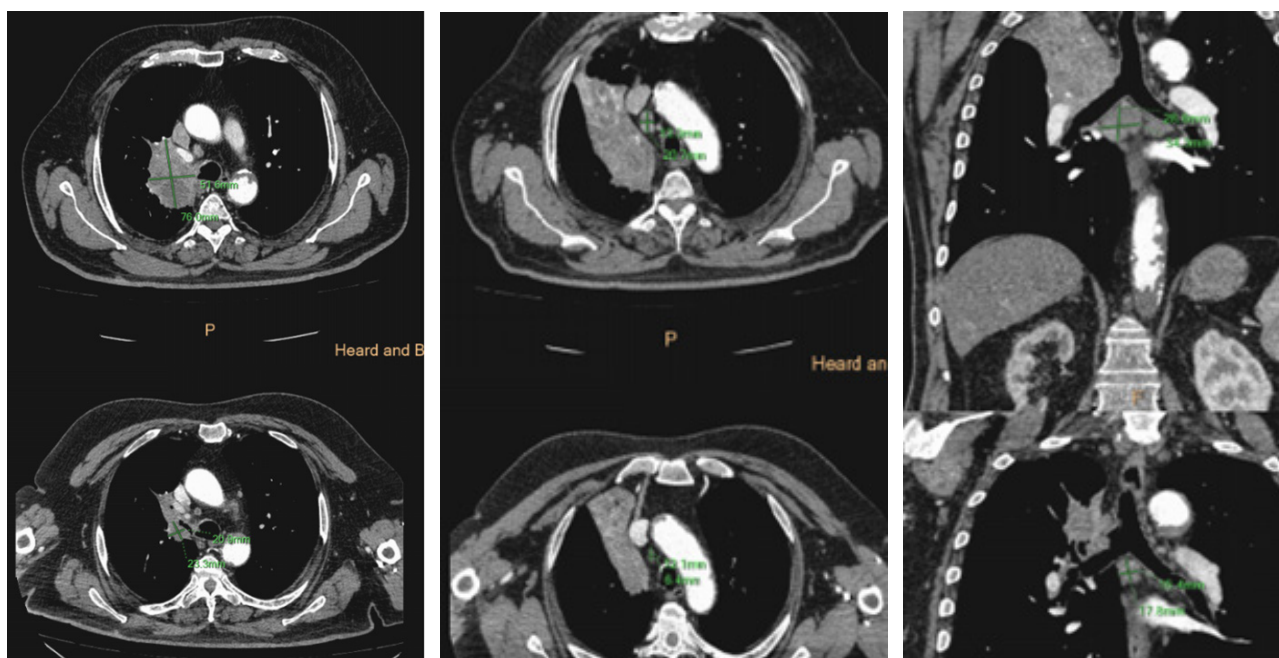
**Anti-PD-1 and anti-PD-L1:** A T-cell surface receptor known as PD-1 (programmed death receptor 1) is a constituent of B7-CD28. This receptor is present on various immune cells, including T cells, B cells, NK cells, activated monocytes, and dendritic cells. PD-1's function encompasses the regulation of autoimmunity by concurrently inhibiting checkpoints expressed on T cells as well as other immune cells, which encompasses tumor-infiltrating lymphocytes [9]. Within this context, two ligands are implicated: PD-L1/B7-H1 (programmed death receptor ligand 1) and PD-L2/B7-DC (programmed death receptor ligand 2) [54, 55].

**Consolidation Therapy:** Consolidation therapy, characterized by Durvalumab, markedly enhances survival and sets a fresh standard for the therapeutic protocol aimed at patients with unresectable stage III NDRBD following the aftermath of chemotherapy-radiotherapy. In the PACIFIC study, individuals diagnosed with unresectable stage III NSCLC, irrespective of PD-L1 expression, underwent durvalumab or placebo administration every 2 weeks if progression was absent post-completion of chemo-radiotherapy. The initiation of consolidation therapy involving durvalumab secured FDA approval primarily due to the enhancement in progression-free survival (PFS). Subsequent data highlighting improved overall survival (OS) without substantial quality of life compromise were also disclosed.

Durvalumab yielded a median PFS of 17.2 months, a stark contrast to the 5.6 months observed in the placebo cohort (hazard ratio [HR] for disease progression or death: 0.51; 95% confidence interval [CI]: 0.41 to 0.63). The median time to distant metastases or demise stood at 28.3 months within the durvalumab cohort, whereas the placebo group exhibited 16.2 months (HR: 0.53; 95% CI: 0.41 to 0.68) [56-58].

## CLINICAL CASE

A 66-year-old man with a diagnosis of squamous cell carcinoma of the lung (PD-L1: 1-49%) was identified through a biopsy conducted on 07/29/2021. The tumor mass positioned at the right hilum measured 51.5/75.3 mm in size, alongside mediastinal lymphadenopathy involving paratracheal and subcarinal lymph nodes. The staging revealed T4N2M0, categorizing it as Stage: IIIB. A treatment regimen consisting of 4 cycles of Gemcitabine + Cisplatin/Carboplatin was executed. The imaging study showcased a partial response, characterized by a reduction in the formation's size to 23.3/21 mm, accompanied by regression in the mediastinal lymphadenopathy.

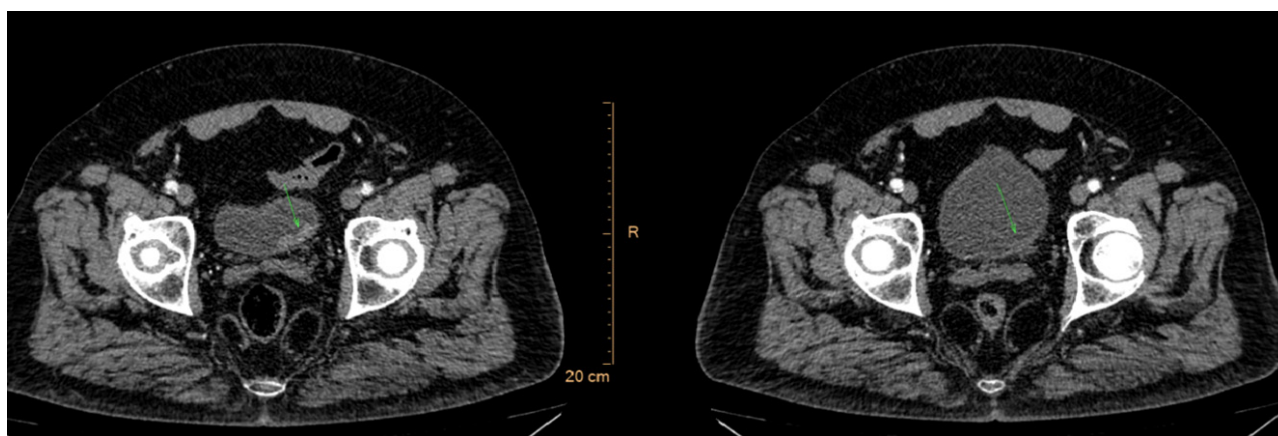


След което е проведена дефинитивна лъчетерапия. Стартирана е консолидираща имуноterapia с durvalumab на 21.12.2021 г., която е провеждал с добър толеранс и поносимост до 12.2023 г. (общо 2 години), след което е оставен под активно наблюдение. Проследяван е активно с образни изследвания и данни за стабилно заболяване (персистенция на ендобронхиалната туморна формация, трудно разграничима от зоната на ателектаза и без данни за медиастинална лимфаденопатия).

От контролно образно изследване на 25.05.2023 г. е установено задебеление на стената на пикочния мехур и дефект в изпълването му, заедно с анамнестични данни за хематурия. Пациентът бива насочен за консултация с уролог.

Following definitive radiotherapy, the subsequent step involved initiating consolidation immunotherapy employing Durvalumab on 21.12.2021. This course of treatment was adhered to with commendable tolerance and manageability until 12.2023, encompassing a span of 2 years. Thereafter, the patient transitioned to active surveillance. Rigorous monitoring entailed imaging studies, and results consistently indicated stable disease. This was characterized by the persistence of the endobronchial tumor formation, coupled with a challenging differentiation from the atelectasis region, and a conspicuous absence of mediastinal lymphadenopathy.

An imaging assessment conducted on 05/25/2023 brought to light bladder wall thickening alongside the presence of a filling defect, coupled with a history of hematuria. Subsequently, the patient's case warranted consultation with a urologist.



На 16.06.2023 г. е осъществена класическа ТУР резекция на туморна формация на широка основа, около 3 cm по ляв мехурен фланг с хистологичен резултат – папиларен уротелен карцином на пикочния мехур, G3, T1N0M0 – Стадий: I. След клинично обсъждане е взето решение за провеждане на адювантна интравезикална химиотерапия по схема Epirubicin 50 mg (интравезикално) последвано от 6 приложения ежемесечно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаният клиничен случай демонстрира нагледен статистически пример за развитие на втори злокачествен първичен процес (карцином на пикочен мехур), след наличие на първи злокачествен такъв (карцином на бял дроб). Въз основа на комбинация от фактори (диагноза, скрининг, лечение, демография), удължаването на преживяемостта при болни от рак, както и увеличаващата се популация и продължителност на живота, се очаква, че през следващите години, честотата на пациенти с множество първични малигнени процеси ще се увеличи. С напредъка и по-широката наличност на генетични тестове (напр. генни панели) пациентите, диагностицирани с множество първични заболявания, ще бъдат все по-често изследвани за скрито предразположение към рак. Надяваме се, че придобиването на знания за пациенти с наследствен рак и оцелели от рак, ще позволи разработването на специфични мерки за управление и наблюдение.

## БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2016. 2016. American Cancer Society, Atlanta 2016.
2. Herrmann C, Cerny T, Savidan A et al. Cancer survivors in Switzerland: a rapidly growing population to care for. BMC Cancer. 2013; 13: 287, doi:10.1186/1471-2407-13-287.
3. Owen LJ. Multiple malignant neoplasms. JAMA. 1921; 76: 1329-1333.

16.06.2023, an established transurethral resection (TUR) was executed, targeting a tumor formation spanning a substantial base of approximately 3 cm along the left bladder flank. The ensuing histological findings revealed papillary urothelial carcinoma of the bladder, characterized as G3 and categorized as T1N0M0 – denoting Stage: I. After meticulous clinical deliberation, it was determined that adjuvant intravesical chemotherapy should be administered. The designated protocol involved Epirubicin (50 mg, intravesical), succeeded by 6 consecutive monthly applications.

## CONCLUSION

The depicted clinical scenario provides a vivid statistical illustration of the emergence of a subsequent malignant primary condition (bladder cancer) following the initial presence of a malignancy (lung cancer). A convergence of factors encompassing diagnosis, screening practices, treatment methodologies, as well as demographic dynamics contributes to the elongation of survival rates among cancer patients. Coupled with the amplifying populace and augmented life expectancy, it is anticipated that the incidence of individuals harboring multiple primary malignancies will experience an upsurge in the impending years. As genetic evaluation, including gene panels, progresses and garners broader accessibility, patients confronted with multiple primary diseases will increasingly undergo scrutiny to unveil any underlying predisposition to cancer. This optimistic perspective anticipates that the acquisition of insights regarding hereditary cancer patients and cancer survivors will pave the way for the formulation of tailored management strategies and meticulous surveillance protocols.

4. Coyte A, Morrison DS, McLoone P. Second primary cancer risk – the impact of applying different definitions of multiple primaries: results from a retrospective population-based cancer registry study. BMC Cancer. 2014; 14: 272, doi:10.1186/1471-2407-14-272.
5. Buiatti E, Crocetti E, Acciai S et al. Incidence of second primary cancers in three Italian population-based cancer registries. Eur J Cancer. 1997; 33: 1829-1834. doi:10.1016/S0959-8049(97)00173-1.

6. Weir HK, Johnson CJ, Thompson TD. The effect of multiple primary rules on population-based cancer survival. *Cancer Causes Control*. 2013; 24: 1231-1242. doi:10.1007/s10552-013-0203-3.
7. Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L et al. Multiple tumours in survival estimates. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 1080-1094. doi:10.1016/j.ejca.2008.11.030
8. Karaholios E, English D, Thursfield V et al. Second primary cancers in Victoria. 2013.
9. Wood ME, Vogel V, Ng A et al. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3734-3745. doi:10.1200/JCO.2012.41.8681.
10. Shah SA, Riaz U, Zahoor I et al. Carcinoma multiplex. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013; 23 (doi:04.2013/JCP-SP.290292): 290-292.
11. Amer MH. Multiple neoplasms, single primaries, and patient survival. *Cancer Manag Res*. 2014; 6: 119-134. doi:10.2147/CMAR.S57378.
12. Ferreti Sea. Airtum cancer registration handbook. 2009.
13. Bajdik CD, Abanto ZU, Spinelli JJ et al. Identifying related cancer types based on their incidence among people with multiple cancers. *Emerg Themes Epidemiol*. 2006; 3: 17. doi:10.1186/1742-7622-3-17.
14. Gaskin HS, Hardy RE, Fletcher RL. Multiple primary malignancies in black patients. *J Natl Med Assoc*. 1981; 73: 1065-1068.
15. Donin N, Filson C, Drakaki A et al. Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 through 2008. *Cancer*. 2016; 122: 3075-3086. doi:10.1002/cncr.30164.
16. AIRTUM Working Group. [Italian Cancer figures, report 2010: cancer prevalence in Italy. patients living with Cancer, long-term survivors and cured patients]. *Epidemiol Prev*. 2010; 34: 1-188.
17. Hauben EI, Arends J, Vandenbroucke JP et al. Multiple primary malignancies in osteosarcoma patients. incidence and predictive value of osteosarcoma subtype for cancer syndromes related with osteosarcoma. *Eur J Hum Genet*. 2003; 11: 611-618. doi:10.1038/sj.ejhg.5201012.
18. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME et al. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *Oncologist*. 2007; 12: 20-37. doi:10.1634/theoncologist.12-1-20.
19. Mariotto AB, Noone AM, Howlader N et al. Cancer survival: an overview of measures, uses, and interpretation. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014; 2014: 145-186. doi:10.1093/jncimonographs/lgu024.
20. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49: 1374-1403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027.
21. Kim JY, Song HS. Metachronous double primary cancer after treatment of breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2015; 47: 64-71. doi:10.4143/crt.2013.215.
22. Ricceri F, Fasanelli F, Giraudo MT et al. Risk of second primary malignancies in women with breast cancer: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2015; 137: 940-948. doi:10.1002/ijc.29462.
23. Molina-Montes E, Pérez-Nevot B, Pollán M et al. Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers with a first breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2014; 23: 721-742. doi:10.1016/j.breast.2014.10.005.
24. Jin T, Song T, Deng S et al. Radiation-induced secondary malignancy in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*. 2014; 93: 279-288. doi:10.1159/000356115.
25. Wallis CJ, Mahar AL, Choo R et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 352: i851. doi:10.1136/bmj.i851.
26. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed*. 2005; 7: 60.
27. Bhuller KS, Zhang Y, Li D et al. Late mortality, secondary malignancy and hospitalisation in teenage and young adult survivors of hodgkin



- lymphoma: report of the childhood/adolescent/young adult cancer survivors research program and the BC cancer agency centre for lymphoid cancer. *Br J Haematol.* 2016; 172: 757-768. doi:10.1111/bjh.13903.
28. Lisik-Habib M, Czernek U, Dębska-Szmich S et al. Secondary cancer in a survivor of hodgkin's lymphoma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2015; 9: 964-966. doi:10.3892/ol.2014.2799.
  29. European Academies Science Advisory Council. Direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes in the European Union: the view from EASAC and FEAM EASAC policy report. 2012; 18.
  30. Sanchez De Cos Escuin J, Rodriguez Lopez DP, Delgado I, Utrabo et al. Disease recurrence and second tumors in Long-term survivors of lung Cancer. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52: 183-188.
  31. Bhaskarla A, Tang PC, Mashtare T et al. Analysis of second primary lung cancers in the SEER database. *J Surg Res.* 2010; 162: 1-6. doi:10.1016/j.jss.2009.12.030.
  32. Soerjomataram I, Coebergh JW. Epidemiology of multiple primary cancers. *Methods Mol Biol.* 2009; 471: 85-105. doi:10.1007/978-1-59745-416-2\_5.
  33. Robson ME, Storm CD, Weitzel J et al. American society of clinical oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 893-901. doi:10.1200/JCO.2009.27.0660.
  34. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 276-292. doi:10.1200/JCO.2005.10.042.
  35. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol.* 2016; 27: v103-v110. doi:10.1093/annonc/mdw327.
  36. Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A et al. Familial risk-colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2013; 24: vi73-80. doi:10.1093/annonc/mdt209.
  37. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348: 919-932. doi:10.1056/NEJMra012242.
  38. Win AK, Lindor NM, Winship I et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 274-279. doi:10.1093/jnci/djs525.
  39. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer.* 1999; 81: 214-218. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19990412)81:2<214::AID-IJC8>3.0.CO;2-L.
  40. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch syndrome. in: Pagon R.A. Adam M.P. Ardinger H.H. Gene reviews (R). 1993 (In Seattle, WA).
  41. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency *N Engl J Med.* 2015; 372: 2509-2520. doi:10.1056/NEJMoa1500596.
  42. Schmid S, Gillessen S, Binet I et al. Management of von hippel-lindau disease: an interdisciplinary review. *Oncol Res Treat.* 2014; 37: 761-771. doi:10.1159/000369362.
  43. Lonser RR, Glenn GM, Walther M. et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003; 361: 2059-2067. doi:10.1016/S0140-6736(03)13643-4.
  44. Villani A, Shore A, Wasserman JD et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1295-1305. doi:10.1016/S1470-2045(16)30249-2.
  45. Surgical outcomes of synchronous multiple primary non-small cell lung cancers. *Sci Rep.* 2016; 6: 23252. doi:10.1038/srep23252.
  46. Carole A. Ridge, Aoife M. McErlean, FFRRCSI, Michelle S. Ginsberg, Epidemiology of Lung Cancer *Semin Intervent Radiol.* 2013 Jun; 30(2): 93-98.
  47. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020 , Globocan data 2020.
  48. М. Цонков, А. Велкова, Н. Чилингорова, EGFR тирозинкиназни инхибитори в лечението на белодробния карцином, Наука ОнкоХематология, бр. 1, 2022, стр. 14-17, изд. Арбилис, ISSN 2815-2514
  49. С. Поповска, Н. Чилингорова, Значение на предиктивните биомаркери в онкологията и роля на телепатологията, Наука ОнкоХематология, бр. 1, 2021, стр. 7-14, изд. Арбилис, ISSN 2815-2514
  50. Н. Чилингорова, Д. Дамянов, М. Цакова, Ерата на прецизната медицина: Клиничен случай за ALK+ недребноклетъчен белодробен кар-

- цином и преглед на терапевтичните възможности, Кардиология и Кардиохирургия, стр. 80-91, брой 1, 2022, БКИ, ISSN 2738-702X
51. Н. Чилингирова, Имунотерапия в лечението на белодробния карцином, спидание Мединфо, брой 09/2020, година XX, стр. 86-90
52. Н. Чилингирова, Нова ера в лечението на белодробния карцином. Имунотерапия. Списание Инспиро (INSPIRO) брой №3 [56] / юни 2020 / година 13, стр. 25-28 ISSN1313-4329
53. Holt GE, Podack ER, Raez LE. Immunotherapy as a strategy for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Therapy* 2011;8:43-54.
54. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate antitumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2012;24:207-12.
55. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002;8:793-800.
56. Scott J. Antonia. Augusto Villegas Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC *N Engl J Med* 2018; 379:2342-2350.
57. Arabella Young, Zoe Quandt and Jeffrey A. Bluestone The Balancing Act between Cancer Immunity and Autoimmunity in Response to Immunotherapy, *Cancer Immunology Research*, Dec 2018.
58. June C, Warshauer J, Bluestone J. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy?. *Nat Med* 2017;23, 540-547.

## СТАНДАРТИ И НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА КАРЦИНОМА НА СТОМАХА

**Т. Тонкова**

*Клиника по медицинска онкология МБАЛ “Сърце и мозък” – Плевен*

## STANDARDS AND NEW THERAPEUTIC APPROACHES IN GASTRIC CANCER

**T. Tonkova**

*Medical Oncology Clinic, Heart and Brain Hospital – Pleven*

**Резюме.** В настоящата публикация е направен преглед на стандартните и иновативните диагностични и терапевтични възможности при карцином на стомаха. Описани са 2 случая от практиката, показващи методиките, прилагани в клиничната практика и тяхната успеваемост при последователно приложение. Клиничните примери се различават напълно в терапевтичното поведение, прогностичните фактори и евентуалните страничните ефекти от прилаганото лекарствено лечение, като пациентите запазват добро качество на живот при повлияване от прилаганото лечение.

**Ключови думи:** стомашен карцином, терапевтични възможности

**Адрес за кореспонденция:** д-р Т. Тонкова, e-mail: t.tonkova.pn@heartandbrain.bg

**Abstract.** In this publication, we review the standard and innovative diagnostic and therapeutic options for gastric cancer. Two cases from practice are described, showing the methodologies used in clinical practice and their success rates with sequential application. The clinical examples differ completely in the therapeutic behaviour, prognostic factors and possible side effects of the administered drug treatment, but patients quality of life remains good with acceptable therapeutic effect.

**Key words:** gastric cancer, therapeutic approaches

**Address for correspondence:** T. Tonkova, MD, e-mail: t.tonkova.pn@heartandbrain.bg

### ВЪВЕДЕНИЕ

За 2020 г. са регистрирани 1 089 103 случая на стомашен карцином, като 768 793 са завършили летално. 136 038 са случаите в Европа с 96 997 случая на смъртност. Най-висока честота се наблюдава в Източна Азия, Централна и Източна Европа и Южна Америка. Смъртността от рак на стомаха в Коста Рика, Хонконг, Япония и Сингапур се задържа висока, а най-ниска остава в САЩ.

Според данни на GLOBOCAN кумулативният риск от стомашен карцином до 74-годишна възраст при мъжете е 1.87 спрямо жените 0.79%. При

### INTRODUCTION

In 2020, there were 1 089 103 cases of gastric cancer, 768 793 of which were fatal. 136 038 cases were reported in Europe with 96 997 deaths. The highest incidence is observed in East Asia, Central and Eastern Europe and South America. Gastric cancer mortality rates in Costa Rica, Hong Kong, Japan and Singapore remained high, while the lowest rates remained in the USA.

According to GLOBOCAN data, the cumulative risk of gastric cancer by age 74 in men is 1.87 versus 0.79% in women. In younger individuals, the

по-млади индивиди съотношението е равно, даже превалира при жени. При млади индивиди (под 30 г.) преобладават слабо кохезионните тумори от дифузен тип, описани по-долу [1-3].

За България ракът на стомаха заема шеста позиция при мъжете, осма при жените и четвърта като причина за смърт от злокачествени заболявания. За 2012 г. заболяемостта от рак на стомаха в България е 21,4 на 100 000 при мъже (в Европа 19,5 на 100 000) и 10,4 на 100 000 при жени (в Европа 23,6). Петгодишната обща преживяемост в България общо за двата пола е 11,8% (в Европа 23,6%).

Съществуват разлики при различни етнически групи над 50-годишна възраст в анатомичната локализация на стомашния аденокарцином. Всички небели раси и етнически групи с изключение на японците имат относително нисък риск от развитие на стомашен аденокарцином в областта на кардията на стомаха.

RR:

Виетнамска популация	Южно-азиатска популация	Филипинска популация	Китайска популация
0.50	0.56	0.57	0.59

Обратно пропорционално гореописаните етнически групи имат по-висок риск от развитие на стомашен карцином във всички области на стомаха с изключение на кардия.

RR:

Корейска популация	Виетнамска популация	Южно-азиатска популация	Китайска популация
13.3	6.46	5.71	4.77

От десетилетия насам са доказани рисковите фактори, потенциращи развитието на стомашен карцином, като е известно, че в зависимост от тях и анатомичната локализация карциномът на стомаха се категоризира на два типа [1].

Дифузният тип карцином е с проксимално разположение и се асоциира със затлъстяване, кръвна група А, инфекция с Epstein-Bar virus и генетични предразположения. Разпространението е дифузно субмукозно поради липсата на свързване на клетките, водещо до линитис plastica. Дифузните лезии са свързани с мутации в CDH1-гена и K-sam онкогена. Този тип стомашен карцином проявява по-висока честота в световен мащаб и протича по-злокачествено.

Интестиналният тип карцином е с дистално разположение и има връзка с богата на сол диета, обработено месо и нисък прием на плодове и зеленчуци, както и употребата на алкохол. Обичаен е

ratio is equal, even prevalent in women. In younger individuals (less than 30 years), diffuse-type tumors, described below, are less prevalent [1-3].

For Bulgaria, gastric cancer ranks sixth in men, eighth in women and fourth as a cause of death from malignancy. In 2012, the incidence of gastric cancer in Bulgaria was 21.4 per 100,000 for men (19.5 per 100,000 in Europe) and 10.4 per 100,000 for women (23.6 in Europe). The five-year overall survival rate in Bulgaria for both sexes was 11.8% (23.6% in Europe).

There are differences in the anatomical localization of gastric adenocarcinoma in different ethnic groups over the age of 50 years. All non-white races and ethnic groups except the Japanese have a relatively low risk of developing gastric adenocarcinoma in the cardia region of the stomach.

RR:

Vietnam population	South-Asian population	Philippin population	Japanese
0.50	0.56	0.57	0.59

Inversely proportionately, the above ethnic groups have a higher risk of developing gastric cancer in all regions of the stomach except the cardia.

RR:

Corean population	Vietnam population	South-Asian population	Japanese
13.3	6.46	5.71	4.77

The risk factors potentiating the development of gastric carcinoma have been proven for decades, and it is known that depending on them and anatomical localization, gastric carcinoma is categorized into two types [1].

The diffuse type of carcinoma has a proximal location and is associated with obesity, blood group A, Epstein-Bar virus infection and genetic predispositions. The spread is diffuse submucosal due to the lack of cell binding leading to linitis plastica. Diffuse lesions are associated with mutations in the CDH1 gene and the K-sam oncogene. This type of gastric carcinoma exhibits a higher incidence worldwide and proceeds more malignantly. The interstitial type of carcinoma has a distal location tied to a salt-rich diet, processed meats and low intake of fruits and vegetables, as well as alcohol use. It is common in East

за Източна Азия. Свързва се с предракрови лезии, стомашна атрофия и чревна метаплазия. Интестиналните лезии се дължат на фактори на околната среда, които водят до ахлорхидрия, повишено рН и жлезиста атрофия. Образуваните от бактериите нитрити и нитрозо съединения спомагат тези процеси. Чревният тип стомашен карцином се асоциира с повишена честота на свръхекспресия на HER2.

В метаанализ, включващ 2491 пациенти и 3959 контроли е установено, че връзката на серопозитивни за *H. pylori* е еднаква както при дифузния, така и при интестиналния тип стомашен карцином. Разликата обаче е възрастова – помладите пациенти с *H. pylori* инфекция имат по-висок относителен риск (RR) в сравнение с по-възрастните серопозитивни пациенти.

Други известни рискови фактори са тютюнопушенето, високото съдържание на сол и нитрозамини в хранителните продукти, недостиг на витамин С, А, Е, както и на селен и фибри, злоупотребата с алкохол и още други, свързани с начина на живот.

Открити са множество гени, които се асоциират с наследствена обремененост за стомашен карцином. Синдромите, свързани с тях, са наследствен дифузен СК (CDH1), Peutz-Jeghers (дефект в STK11 гена), Li-Fraumeni синдром (мутация в TP53 тумор-супресорен ген), Lynch синдром (дефект в MMR системата), фамилна аденоматозна полипоза (мутации в APC гена), ювенилна полипоза (SMAD4 и BMPR1A) и синдром на наследствен параганглиом-феохромоцитом (SDHB, SDHC, SDHC) [4].

Наследственият дифузен стомашен карцином се характеризира с герминативни мутации на гена E-cadherin, които се унаследяват автозомно доминантно. Носителите имат по-висок риск за развитие на стомашен карцином в по-голям процент, а в по-малък за първичен лобуларен карцином на гърда.

Asia. It is associated with precancerous lesions, gastric atrophy, and intestinal metaplasia.

Intestinal lesions are due to environmental factors that lead to achlorhydria, increased pH, and glandular atrophy. Nitrite and nitroso compounds formed by bacteria promote these processes. Intestinal-type gastric cancer is associated with an increased incidence of HER2 overexpression.

A meta-analysis including 2491 patients and 3959 controls found that the association of *H. pylori* seropositivity was the same in both diffuse and interstitial gastric cancer. However, the difference was age-related, with younger patients with *H. pylori* infection having a higher relative risk (RR) than older seropositive patients. Other known risk factors include smoking, high salt and nitrosamine content in foods, vitamin C, A, E deficiency as well as selenium and fiber, alcohol abuse and other lifestyle-related factors.

Numerous genes have been found to be associated with an inherited predisposition to gastric cancer. The syndromes associated with these are Hereditary Diffuse SC( CDH1), Peutz-Jeghers (defect in STK11 gene), Li-Fraumeni syndrome (mutation in TP53 tumour suppressor gene), Lynch syndrome (defect in MMR system), Familial adenomatous polyposis (mutations in the APC gene), Juvenile polyposis (SMAD4 and BMPR1A) and Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome (SDHB, SDHC, SDHC) [4].

Hereditary diffuse gastric carcinoma is characterized by germline mutations of the E-cadherin gene that are inherited in an autosomal dominant manner. Carriers have a higher risk of developing gastric carcinoma in a higher percentage and a lower risk of primary lobular carcinoma of the breast.

Соматични мутации // Somatic mutations				
Геномна нестабилност // <i>Genomic instability</i> – TP53	Нетипична на клетъчна адхезия // <i>Nontypical cell adhesion</i> – CDH1, CTNNA2, CTNNA1 и FAT4	Абнормно ремоделиране на хроматина // <i>Abnormal chromatin remodeling</i> – ARID1A, MLL и MLL3	Нарушения в цитоскелета // <i>Dysregulation in cytoskeleton</i> – RHOA	Дисрегулация в сигнални пътища // <i>Dysregulation in signaling pathway</i> – Wnt, RNF43, SMAD4, ELF3
Микросателитна нестабилност // Microsatellite instability				
MSH1, MSH2, MSH3 и MLH1				

Хромозомна нестабилност // Chromosomal instability				
Делеции // <i>Deletions</i> – PTEN, SMAD4, PARK2, RB1, CDKN2A, AR-ID1A	Амплификации // <i>Amplification</i> – RTK/RAS/ MAPK, EGFR, ERBB2, FGFR2, MET, VEG-FA, KRAS	Пренареждания // <i>Rearrangements</i> – AGTRAP-BRAG, CD44-SLC1A2, SLC34A2-ROS1, CLDN18-ARHGAP26	Анеуплоидии // <i>Aneuploidy</i> – 18q LOH	Загуба на хетерозиготност // <i>Loss of heterozygosity</i> – 3p14.2

Епигенетични механизми // Epigenetic mechanisms		
ДНК хиперметиране // <a href="#">DNA hypermethylation</a> – Hmlh1, MGMT, p15, p16, CDH1, CDKN2A, APC, RUNX3	Модификация на хистони // <a href="#">Histone modifications</a> – H3K27, H3K9me3	Дисрегулация на некодираща РНК-// <a href="#">Dysregulation of noncoding-RNA</a> -miR-106b-25 cluster, miR-21, miR-27a

За стадирането на стомашен карцином влизат в съображение разнообразие от методики и въпреки това хистологичната верификация се поставя късно. Ендоскопска ултрасонография (EUS) се явява златен стандарт за определяне на T- и N-статуса [5].

ПЕТ/КТ не е средство на избор при стадирането на стомашен карцином, тъй като може да не натрупва значимо радиофармацевтика при дифузията и муцинозния вид, при ниско диференцирани карциноми и субклинични инфекции с *H. pylori*. Свързано е с по-ниската експресия на GLUT-1 транспортерите по клетъчната мембрана и голямото количество муцин при тези подвидове. Въпреки това е полезен за нодалния статус и окултни метастази. Маркираният с <sup>68</sup>Ga инхибитор на фибробласт-активация протеин (<sup>68</sup>Ga-FAPI) превъзхожда класическият <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT с по-голяма детекция при муцинозен и дифузен вид, както и за визуализация на перитонеална карциноматоза [6-10].

В потенциално резектабилните стадии (IB-III стадий) лапароскопията и перитонеалната цитология са доказани техники за откриване на метастатична болест. Честотата на положителна цитология (откриване на интраперитонеални свободни туморни клетки) се разпростира в широк диапазон от 4 до 41%, като позитивирането ѝ прогнозира по-лоша обща преживяемост. [11-14]

Макар да не е метод на диагностика течната биопсия за анализ на свободно циркулираща ДНК е иновативно и обещаващо начинание за проследяване на пациенти след резекция или други форми на дефинитивно лечение с цел отчитане на рецидив или прогресия [15].

Периоперативната химиотерапия е приложима в стадий IB-III. Клиничното проучване MAGIC в трета фаза демонстрира подобряване на 5-годишната обща преживяемост от 23% на 36% при пациенти, лекувани с 3 цикъла предоперативна химиотерапия и 3 цикъла следоперативна химиотерапия по режим ECF, сравнено с пациенти, подложени само на хирургична интервенция. AIO проучването изследва приложението на FLOT срещу ECF при локално авансирал, резектабилен стомашен или ГЕВ аденокарцином. Показано е предимството в патологичния отговор с 15,6% срещу 5,8% и подобряване на общата преживяемост. В тези стадии радикалната гастректомия е индикирана, като нужният брой изолирани лимфни възли е поне 15 [1, 16, 17].

A variety of methodologies come into consideration for the staging of gastric carcinoma and yet histological verification is late. Endoscopic ultrasonography (EUS) appears to be the gold standard for T- and N-status determination [5].

PET/CT is not the tool of choice in staging gastric carcinoma as it may not significantly accumulate radiopharmaceutical in diffuse and mucinous type, low differentiated carcinomas and subclinical *H. pylori* infections. It is related to the lower expression of GLUT-1 transporters on the cell membrane and the large amount of mucins in these subtypes. However, it is useful for nodal status and occult metastasis. <sup>68</sup>Ga-labelled fibroblast-activating protein inhibitor (<sup>68</sup>Ga-FAPI) is superior to classical <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT with greater detection in mucinous and diffuse types, and for visualization of peritoneal carcinomatosis [6-10].

In potentially resectable stages (stage IB-III), laparoscopy and peritoneal cytology are proven techniques for detecting metastatic disease. The incidence of positive cytology (detection of intraperitoneal free tumour cells) ranges widely from 4 to 41%, with positivity predicting worse overall survival [11-14].

Although not a diagnostic modality, liquid biopsy for analysis of free circulating DNA is an innovative and promising modality for follow-up of patients after resection or other forms of definitive treatment to report recurrence or progression [15].

Perioperative chemotherapy is applicable in stage IB-III. The phase III MAGIC clinical trial demonstrated an improvement in 5-year overall survival from 23% to 36% in patients treated with 3 cycles of preoperative chemotherapy and 3 cycles of postoperative chemotherapy on an ECF regimen compared with patients undergoing surgery alone. The AIO study investigated the use of FLOT versus ECF in locally advanced, resectable gastric or GEJ adenocarcinoma. It showed a 15.6% vs 5.8% advantage in pathological response and improved overall survival. In these stages, radical gastrectomy is indicated, with a required number of isolated lymph nodes of at least 15 [1, 16, 17].

Независимо от причината, ако не е провеждана предоперативна системна лекарствена терапия след извършването на гастректомия с D2-лимфна дисекция при липса на противопоказания пациентите подлежат на следоперативна химиотерапия [17].

При локално авансирал нерезектабилен или метастазирал стомашен карцином като първа линия на лекарствено лечение в съображение влиза платин- и флуоропираимидин-базираните режими, като по-често се налага употребата на дублети. При пациенти без дисфагия Capecitabine е сравним като ефективност с венозното приложение на 5-Fluorouracil. Алтернативни режими при непоносимост към платинови съединения са съдържащите Irinotecan-5-FU схеми [12, 17].

**Trastuzumab** е хуманизирано моноклонално анти тяло, което действа срещу HER2-рецептора. Образуват се хетеродимери с последващо автофосфорилиране на тирозинкиназните домейни и включване на сигнални пътища, водещи до потискане на апоптозата. Един от първите таргетни антинеопластични медикаменти, чието приложение намира място при HER2-позитивен карцином на гърда, впоследствие и на HER2-позитивен метастазирал стомашен карцином [16].

През 2010 г. Trastuzumab е одобрен от FDA за лечение на първа линия неоперабилен локално авансирал или метастазирал стомашен карцином след трета фаза открито, рандомизирано изпитване ToGa, което демонстрира нарастване на медианата на общата преживяемост до 13.8% и намалява риска от смърт с 26%, сравнено само с химиотерапия.

В първа линия нерезектабилен или метастазирал, нелекуван, HER2-негативен езофагеален, ГЕВ или стомашен карцином с PD-L1 експресия (CPS  $\geq$  5) е одобрен Nivolumab. В проучването CheckMate 649 е показано удължаването на OS с 13.1 месеца за рамото с имунотерапия и химиотерапия срещу 11.1 месеца за рамото с химиотерапия самостоятелно [18].

**Ramucirumab** е молекула, която потиска VEGFR-2 медираната ангиогенеза. Одобрен е от FDA като средство за лечение на пациенти с напреднал или метастатичен рак на стомаха или гастроезофагеалната връзка с прогресия на заболяването на фона на флуоропиримидин- и платина-съдържащи химиотерапия. От 2014 г. има индикация за прилагане при НДКБК (в комбинация с Docetaxel), от 2015 г. за колоректален карцином, а от 2019 г. за хепатоцелуларен карцином при прогресия по време на или след лечение със съответните медикаменти на първа линия.

VEGF регулира пролиферацията и диференциацията на ендотелни клетки, продукцията на

Irrespective of the reason, if no preoperative systemic drug therapy was performed after gastrectomy with D2-lymph node dissection in the absence of contraindications, patients underwent postoperative chemotherapy [17].

In locally advanced unresectable or metastatic gastric cancer, platinum- and fluoropyrimidine-based regimens are in consideration as first-line drug treatment, with the use of doublets being more commonly required. In patients without dysphagia, Capecitabine is comparable in efficacy to intravenous administration of 5-Fluorouracil. Alternative regimens for platinum intolerance are Irinotecan-5-FU containing regimens [12, 17].

**Trastuzumab** is a humanized monoclonal antibody that acts against the HER2 receptor. Heterodimers are formed with subsequent autophosphorylation of tyrosine kinase domains and involvement of signaling pathways leading to suppression of apoptosis. One of the first targeted antineoplastic drugs to find application in HER2-positive breast cancer and subsequently HER2-positive metastatic gastric cancer [16].

In 2010, Trastuzumab was approved by the FDA for the first-line treatment of inoperable locally advanced or metastatic gastric cancer following the Phase III open-label, randomized ToGa trial, which demonstrated an increase in median overall survival to 13.8% and reduced the risk of death by 26% compared to chemotherapy alone.

Nivolumab is approved in first-line unresectable or metastatic, untreated, HER2-negative oesophageal, GEJ or gastric cancer with PD-L1 expression (CPS  $\geq$  5). In the CheckMate 649 study, he was shown to extend OS by 13.1 months for the immunotherapy plus chemotherapy arm vs 11.1 months for the chemotherapy alone arm [18].

**Ramucirumab** is a molecule that inhibits VEGFR-2 mediated angiogenesis. It is FDA-approved as a treatment for patients with advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer with disease progression on a background of fluoropyrimidine – and platinum-containing chemotherapy. It has been indicated since 2014 for NSCLC (in combination with Docetaxel), since 2015 for colorectal cancer, and since 2019 for hepatocellular carcinoma with progression during or after treatment with relevant first-line drugs. VEGF regulates endothelial cell proliferation and differentiation, vasoactive molecule production, permeability and vascular tone. Its stimulatory influence on VEGF receptors is followed by

вазоактивни молекули, пермеабилитета и съдовия тонус. Неговото стимулиращо влияние върху VEGF-рецепторите е последвано от активиране на MAPK-каскадата, генната експресия, клетъчна пролиферация и ангиогенезата. Експресията на VEGF корелира с туморната прогресия. VEGF, отделян от туморните клетки, предизвиква неоангиогенеза, експресия на колагенази, вазодилатация и повишена съдова пропускливост. Те осигуряват повишена преживяемост на ендотелни клетки чрез повишаване нивата на Bcl-2. Рецепторите за VEGF са три вида: Flt-1, KDR и Flt-4.

В проучването RAINBOW е показано подобряване на ORR, OS и PFS при добавянето на ramucirumab към паклитаксел.

Извършени са множество опити за добавяне на иновативни режими в лечението на стомашен карцином. В проучването EXPAND е изследвано използването на cetuximab, което не демонстрира подобрене в OS и PFS. Други лекарствени комбинации, които обаче показват обещаващи резултати, са приложението на bevacizumab към химиотерапия в проучването AVAGAST и демонстрира ефикасност по отношение на ORR – 42-74% и на OS в 12.1 месеца срещу 10.1 месеца само за химиотерапия [2].

INTEGRATE проучването показва средната стойност на PFS за групата на Regorafenib 2.6 месеца и 0.9 месеца в групата с плацебо. Наблюдана е и тенденция в подобряването на OS, която благоприятства Regorafenib.

Очакват се окончателни резултати от изпитването на следните моноклонални антитела: Nimotuzumab, Claudiximab, Onartuzumab и Zolbetuximab.

Проучванията със c-MET-инхибитори са прекратени поради необходимостта от биологичен анализ на връзката между c-MET и стомашния карцином.

## Клинични случаи

### Карцином на стомаха в III клиничен стадий

Представяме 62-годишна жена, диагностицирана м.03.2022 г. чрез ФГС и биопсия на стомах с данни за аденокарцином, G3, HER2(-)-негативен. По повод кистична лезия в черния дроб е проведена КУЕ и отхвърлена чернодробна дисеминация. След проведен СТ на гръден кош, абдомен и малък таз заболяването е стадирано като cT3 cN1 cM0 – III клиничен стадий. Пациентката е преценена за провеждане на периперативна химиотерапия по схема Epirubicin – 50 mg/m<sup>2</sup> i.v., ден 1, Cisplatin – 60 mg/m<sup>2</sup> i.v., ден 1, 5-Fluorouracil – 200 mg/m<sup>2</sup> 24-часова инфузия, дни 1-5, с цикъл на приложение 21 дни. При запазена фракция на изтласкване са проведени 3

activation of the MAPK cascade, gene expression, cell proliferation and angiogenesis. VEGF expression correlates with tumour progression. VEGF secreted by tumour cells induces neoangiogenesis, expression of collagenases, vasodilation, and increased vascular permeability. They provide increased survival of endothelial cells by increasing Bcl-2 levels. The receptors for VEGF are of three types: Flt-1, KDR and Flt-4.

In the RAINBOW study, improved ORR, OS and PFS were shown with the addition of Ramucirumab to Paclitaxel.

Multiple trials have been performed to add innovative regimens to the treatment of gastric cancer. The EXPAND trial investigated the use of Cetuximab, which demonstrated no improvement in OS and PFS. However, other drug combinations that have shown promising results are the administration of Bevacizumab to chemotherapy in the AVAGAST trial and demonstrated efficacy in terms of ORR – 42-74% and OS at 12.1 months versus 10.1 months for chemotherapy alone [2].

The INTEGRATE trial showed a median PFS for the Regorafenib group of 2.6 months and 0.9 months in the placebo group. There was also a trend in OS improvement that favoured Regorafenib.

Final trial results are pending for the following monoclonal antibodies: nimotuzumab, Claudiximab, Onartuzumab and Zolbetuximab. Studies with c-MET inhibitors have been discontinued due to the need for biological analysis of the relationship between c-MET and gastric cancer.

## CLINICAL CASE

### Stage III gastric cancer

We present a 62-year-old woman diagnosed in March 2022 by FGS and gastric biopsy with evidence of adenocarcinoma, G3, HER2(-)-negative. Cystic lesion in the liver was the subject of CUE and hepatic dissemination was ruled out. After CT of chest, abdomen and pelvis, the disease was staged as cT3 cN1 cM0 – clinical stage III. The patient was evaluated for perioperative chemotherapy with a regimen of Epirubicin – 50 mg/m<sup>2</sup> i.v., day 1, Cisplatin – 60 mg/m<sup>2</sup> i.v., day 1, 5-Fluorouracil – 200 mg/m<sup>2</sup> 24-hour infusion, days 1-5, with an administration cycle of 21 days. With preserved ejection fraction, 3 courses of preoperative chemotherapy were performed. 01.07.2022



курса предоперативна химиотерапия. 01.07.2022 г. осъществена субтотална резекция на стомах с гастро-йеюно анастомоза и йеюно-йеюно анастомоза а модо Браун. Хистологичен резултат и стадий следоперативно – дифузен тип стомашен карцином, слабо кохезивен със signet-ring cell компонента, G3, ypT1b N0 M0, без перитонеални метастази.

Продължена е периперативната химиотерапия с още 3 курса по възприетата схема следоперативно, след което пациентката е оставена под активно наблюдение, като редовно се проследява чрез образни изследвания, включително и ПЕТ/КТ и стриктно проследяване на туморни маркери.

### Метастатичен карцином на стомаха

Представяме клиничен случай на 74-годишен мъж с хистологично верифициран аденокарцином на стомах, хепатоиден вид, G1, HER2(-)-негативен. Проведена е атипична лапароскопска резекция на стомах на 24.03.2016 г., потвърждаваща хистологичния резултат. До 07.12.2021 г. пациентът е под активно наблюдение в ДЛЗ до установяването на прогресия на заболяването с хистологично доказана перитонеална карциноматоза, като таргетните лезии са два конгломерата от вторични депозити по перитонеум с размери 150/120 mm и 110/100 mm.

Иницирирана е първа линия химиотерапия по схема – Epirubicin – 50 mg/m<sup>2</sup> i.v., ден 1, Cisplatin – 60 mg/m<sup>2</sup> i.v., ден 1, 5-Fluorouracil – 200 mg/m<sup>2</sup> 24-часова инфузия, дни 1-5, с цикъл на приложение 21 дни. След 3 проведени курса е отчетена локална прогресия (нарастване на размера на перитонеалната карциноматоза). Започната е втора линия прицелна терапия с Ramucirumab – 8 mg/m<sup>2</sup> i.v. ден 1, 15, Paclitaxel – 80 mg/m<sup>2</sup> ден 1, 8, 15 с цикъл на приложение 28 дни. Поради масивен асцит и новопоявили се перитонеални лезии, отчетени на КТ, дефиниращи прогресия на заболяването е стартирана трета линия химиотерапия с Irinotecan – 150 mg/m<sup>2</sup> ден 1 и 15 през 28 дни. Проведени са два курса.

След отчетена локална прогресия на заболяването е иницирирана четвърта линия химиотерапия с Capecitabine – 1250 mg/m<sup>2</sup> ден 1-14 със 7 дни пауза през 21 дни. Пациентът е провел 14 курса с отлична поносимост и редовно проследяване чрез КТ и стриктно следене на туморни маркери, които се задържат в референтни стойности, като е отчитано стабилно заболяване.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаните случаи показват методиките, прилагани в клиничната практика и тяхната успеваемост при

subtotal gastric resection with gastro-jejuno anastomosis and jejuno-jejuno anastomosis a modo Brown was performed. Histological result and stage postoperatively – diffuse type gastric carcinoma, poorly cohesive with signet-ring cell component, G3, ypT1b N0 M0, no peritoneal metastasis.

Perioperative chemotherapy was continued with 3 more courses according to the adopted regimen postoperatively, after which the patient remained under active surveillance with regular follow-up by imaging studies including PET/CT and strict monitoring of tumour markers.

### Metastatic gastric cancer

We present a case of a 74-year-old man with histologically verified gastric adenocarcinoma, hepatoid type, G1, HER2(-)-negative. An atypical laparoscopic gastric resection was performed on March 24, 2016, confirming the histological result. The patient was under active observation at the DLH until 07.12.2021 until disease progression was established with histologically proven peritoneal carcinomatosis, the target lesions being two conglomerates of secondary deposits on the peritoneum measuring 150/120 mm and 110/100 mm.

First line chemotherapy was initiated with the following regimen – Epirubicin – 50 mg/m<sup>2</sup> i.v., day 1, Cisplatin – 60 mg/m<sup>2</sup> i.v., day 1, 5-Fluorouracil – 200 mg/m<sup>2</sup> 24-hour infusion, days 1-5, with a 21-day administration cycle. After 3 courses local progression (increase in the size of peritoneal carcinomatosis) was reported. Second line targeted therapy was started with Ramucirumab – 8 mg/m<sup>2</sup> i.v. day 1, 15, Paclitaxel – 80 mg/m<sup>2</sup> day 1, 8, 15 with 28 days administration cycle. Due to massive ascites and new onset peritoneal lesions seen on CT defining disease progression third line chemotherapy was started with Irinotecan – 150 mg/m<sup>2</sup> day 1 and 15 over 28 days.

Two courses were conducted. After reported local disease progression, fourth line chemotherapy was initiated with Capecitabine – 1250 mg/m<sup>2</sup> days 1-14 with 7 days break in 21 days. The patient has had 14 courses with excellent tolerability and regular follow-up via CT scan and close monitoring of tumour markers, which have remained within reference values, with stable disease reported.

## CONCLUSIONS

The described cases demonstrate the methodologies applied in clinical practice and their success

последователно приложение. Клиничните примери се различават напълно в терапевтичното поведение, прогностичните фактори и евентуалните страничните ефекти от прилаганото лекарствено лечение, но въпреки това имат прилика във факта, че пациентите поддържат добро качество на живот и терапевтично повлияване от прилаганото лечение.

## БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Чилингирова Н, Карагъзов П. Скрининг на стомашен карцином, Клинично ръководства, основано на доказателства – Поведение при стомашен карцином, стр. 33-41, 2022 ISBN 978-619-7094-64-0
2. Колева М, Чилингирова Н. Втора и последваща линии на системна терапия при локално авансирала или метастатична болест, Клинично ръководства, основано на доказателства – Поведение при стомашен карцином, стр. 203-208, 2022 ISBN 978-619-7094-64-0
3. Shah SC, McKinley M, Gupta S, et al. Population-Based Analysis of Differences in Gastric Cancer Incidence Among Races and Ethnicities in Individuals Age 50 Years and Older. *Gastroenterology*. 2020 Nov;159(5):1705-1714.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.049.
4. Liu X, Meltzer SJ. Gastric Cancer in the Era of Precision Medicine. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017; 20;3(3):348-358. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.02.003.
5. Nie RC, Yuan SQ, Chen XJ, et al. Endoscopic ultrasonography compared with multidetector computed tomography for the preoperative staging of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):113.
6. Gertsen EC, Brenkman HJF, van Hillegersberg R, et al. 18F-fludeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and laparoscopy for staging of locally advanced gastric cancer: a multicenter prospective Dutch cohort study (PLASTIC). *JAMA Surg*. 2021;156(12):e215340. 45.
7. Cui J, Zhao P, Ren Z, et al. Evaluation of dual time point imaging 18-F-FDG PET/CT in differentiating malignancy from benign gastric disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(33): e1356.
8. Farghaly H, Alshareef M, Alqarni A et al. Dual time point [18F]Fluorodeoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography (PET)/Computed Tomography (CT) with water gastric distension in differentiation between malignant and benign gastric lesions. *Eur J Radiol Open*. 2020 Sep 7;7:100268. doi: 10.1016/j.ejro.2020.100268.
9. Yang T, Ma L, Hou H, et al. FAPI PET/CT in the diagnosis of abdominal and pelvic tumors. *Front Oncol*, 2022; 11: 797960.
10. Kuten J, Levine C, Shamni O, et. al Head-to-head comparison of (68Ga)Ga-FAPI-04 and (18F)-FDG PET/CT in evaluating the extent of disease in gastric adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022; 49 (2): 743-750.
11. Chang L, Stefanidis D, Richardson WS, et al. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. *Surg Endosc*, 2009; 23 (2): 231-241. doi:10. 1007/s00464-008-0099-2.
12. Badgwell B, Cormier JN, Krishnan S, et al. Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival? *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (10): 2684-2691. doi: 10.1245/s10434-008-0055-3
13. Schott A, Vogel I, Krueger U, et al. Isolated tumor cells are frequently detectable in the peritoneal cavity of gastric and colorectal cancer patients and serve as a new prognostic marker. *Ann Surg* 1998; 227 (3): 372-379.
14. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83 (5): 672-674. doi: 10.1002/bjs.1800830526
15. Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, et al. Early detection of molecular residual disease in localized lung cancer by circulating tumor DNA profiling. *Cancer Discov* 2017; 7: 1394-1403
16. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697.
17. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
18. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40.

## РОЛЯТА НА ИМУНОТЕРАПИЯТА В ЛЕЧЕНИЕТО НА МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ

Н. Неделчева<sup>1</sup>, Н. Чилингирова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по медицинска онкология, МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен, <sup>2</sup>МУ – Плевен

## THE ROLE OF IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF MALIGNANT MELANOMA

N. Nedelcheva<sup>1</sup>, N. Chilingirova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medical Oncology Clinic, Heart and Brain Hospital – Pleven, <sup>2</sup>MU – Pleven

**Резюме.** Малигненият меланом е един от най-злокачествените и трудно лечими видове кожен рак, който произхожда от пигментните клетки – меланоцити. Характеризира се с бърз растеж, ранно метастазиране и слаба чувствителност към химиотерапия и лъчелечение. Последното десетилетие беляза огромен подем в лечението на малигнения меланом, като въведе в реалната клинична практика имунотерапията. Тази статия ще разгледа възможностите на различните чекпойнт инхибитори и ще онагледя мястото на имунотерапията в лечението на малигнения меланом чрез случай от рутинната клинична работа.

**Ключови думи:** малигнен меланом, лечение, имунотерапия

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Невена Неделчева, e-mail: n.nedelcheva.pn@heartandbrain.bg

**Abstract.** Malignant melanoma is one of the most malignant and difficult to treat types of skin cancer, which originates from the pigment cells – melanocytes. It is characterized by rapid growth, early metastasis and poor sensitivity to chemotherapy and radiation therapy. The last decade marked a huge upsurge in the treatment of malignant melanoma by introducing immunotherapy into real clinical practice. This article will review the possibilities of different checkpoint inhibitors and illustrate the place of immunotherapy in the treatment of malignant melanoma through a case from routine clinical work.

**Key words:** malignant melanoma, treatment, immunotherapy

**Address for correspondence:** Dr. Nevena Nedelcheva, e-mail: n.nedelcheva.pn@heartandbrain.bg

### ВЪВЕДЕНИЕ

Предизвикателства в лечението при малигнен меланом

Малигненият меланом не е еднородна група тумори, а се състои от подгрупи от различни генетични варианти. Според етиопатогенезата се разделя на спорадичен и лъчевоиндуциран (включително фамилния малигнен меланом). Различните видове се различават по клиничната си форма и основните най-чести водещи мутации [1, 2].

Патогенетичният механизъм при малигнения меланом се свежда до активиране на пролиферативните протеин-киназни сигнални пътища MAPK и PI3K-AKT mTOR, блокиране на репликативното стареене, потискане на апоптозата и автофагията.

### INTRODUCTION

The challenges in the treatment of malignant melanoma

Malignant melanoma is a homogeneous group of tumors but consists of subgroups of different genetic variants. According to etiopathogenesis, it is divided into sporadic and radiation-induced (including familial malignant melanoma). The different types differ in their clinical form and the underlying most common driver mutations [1, 2].

The pathogenetic mechanism in malignant melanoma is reduced to activation of the proliferative protein-kinase signaling pathways MAPK and PI3K-AKT mTOR, blocking of replicative senescence, suppression of apoptosis and autophagy.

За спорадичен се приема този меланом, при който локализацията на тумора не е изложена на слънчева светлина и/или меланогенезата не се влияе от нея. Бива акрален (в областта на длани и стъпала), мукозен, увеален и лептоменингеален [1].

Лъчевоиндуцираният меланом е с най-висока честота – 80% от всички малигнени меланоми, и с най-бързо увеличаваща се заболяемост [2].

Фамилния меланом е сравнително рядък (< 5%), описван е и като синдром на FAMM (Family acquired multiple mole and melanoma). Характеризира се с множество > 50 обикновени и диспластични невуса, светла кожа и очи, руса или червеникава коса, с ранна и първа мутация в 40% от случаите на гена CDKN2A на хромозома 9p21, с автозомно-доминантно унаследяване е и с пенетрация на гена от 58-91% [1].

Като етиологичен фактор при канцерогенезата на малигнения меланом се приемат UV лъчите. Установени са > 34 000 генни мутации, като 80% от тях са UV-зависими. В 70% от случаите на малигнен меланом водещи мутации са NRAS и BRAF V600. В 30% се установява, че най-честата мутация е загуба на функцията на NF1-neurofibromin, негативен регулатор на NRAS [2-5].

Меланомът е един от най-имуногенните тумори. Потвърждение са многобройните случаи на спонтанна регресия на първичните тумори, появата на витилиго-подобни хипопигментации по кожата (имунна реакция срещу меланоцитите) и установяване на имунокомпетентни Т-лимфоцити, сенсibiliзирани към тумор-асоциирани антигени на малигнен меланом. Като причина за имуногенността на тумора се приема големият брой мутации, предполагащ експресията на нови неоантигени. Преломът настъпва, когато вниманието се насочва към сигналните пътища в имунонекомпетентните Т-лимфоцити, активирани по време на сенсibiliзирането от антиген-представящите (дендритни) клетки. В клиничната практика имат значение антителата срещу блокаторите (checkpoint-инхибитори) – antiCTLA-4 и anti-PD1 антитела. Пациентите с малигнен меланом BRAF див тип или след прогресия след BRAF-инхибиция подлежат на имуноterapia с двете антитела или тяхната комбинация [2, 4].

#### **Анти-CTLA-4 антитяло**

Процесът на първично сенсibiliзиране (стимулация) на имунокомпетентния лимфоцит (priminig) в регионален лимфен възел от АПК се осъществява при контакт на повърхностно експресиращия МНС I клас + ТАА с рецептора на Т-лимфоцита. Активираният сигнален път води до мощна стимулация и пролиферация на Т-лимфоцита. Блокадата настъпва при експресия на лимфоцитната клетъчна стена на предварително синтезиран рецептор CTLA-4,

Sporadic is considered to be that melanoma where the location of the tumour is not exposed to sunlight and/or melanogenesis is not affected by it. It can be acral (in the area of palms and feet), mucosal, uveal and leptomeningeal [1].

Radiation-induced melanoma has the highest frequency – 80% of all malignant melanomas, and the most rapidly increasing incidence [2].

Familial melanoma is relatively rare (< 5%), also described as FAMM (Family acquired multiple mole and melanoma) syndrome. It is characterized by multiple > 50 normal and dysplastic nevi, fair skin and fair-skinned blond or reddish hair with an early and first mutation in 40% of cases of the CDKN2A gene on chromosome 9p21, with autosomal dominant inheritance and with a penetrance of the gene of 58-91% [1].

UV rays are accepted as an etiological factor in the carcinogenesis of malignant melanoma. > 34,000 gene mutations have been identified, 80% of which are UV-dependent. In 70% of cases of malignant melanoma, the leading mutations are NRAS and BRAF V600. In 30%, the most common mutation was found to be loss of function of NF1-neurofibromin, a negative regulator of NRAS [2-5].

Melanoma is one of the most immunogenic tumors. Confirmation is the numerous cases of spontaneous regression of primary tumors, the appearance of vitiligo-like hypopigmentation on the skin (immune reaction against melanocytes) and the establishment of immunocompetent T-lymphocytes, sensitized to tumour-associated antigens of malignant melanoma. The large number of mutations, suggesting the expression of new neoantigens, is assumed to be the cause of tumour immunogenicity. The breakthrough came when attention turned to the signaling pathways in immune-incompetent T lymphocytes activated during sensitization by antigen-presenting (dendritic) cells. Antibodies against checkpoint inhibitors – antiCTLA-4 and anti-PD1 antibodies – are important in clinical practice. Patients with BRAF wild-type malignant melanoma or after progression after BRAF-inhibition are eligible for immunotherapy with both antibodies or their combination [2, 4].

#### **Anti-CTLA-4 antibody**

The process of primary sensitization (stimulation) of the immunocompetent lymphocyte (priminig) in a regional lymph node by APC occurs when the surface-expressing MHC I class + TAA contacts the T-lymphocyte

който има по-голям афинитет към B7.1 молекула от CD 28 и се активира сигнален път, блокиращ стимулацията и пролиферацията на Т-лимфоцита. Ipilimumab блокира неспецифично CTLA-4 на всички Т-лимфоцити, които са в процес на сенсibiliзиране. Само 0.005% от активираните Т-лимфоцити са с таргет туморните клетки [2].

#### **Анти PD1 антитяло**

PD1 (programmed death) е повърхностна молекула (антиген) на стената на лимфоцита, която след началото на първичната сенсibiliзация се свързва с лиганда PDL1 на стената на АПК и се активира негативен сигнален път, ограничаващ пролиферацията и активиращ апоптозата на имунокомпетентния лимфоцит. Такива лиганди се експресират и при повечето туморни клетки вследствие на секрецията на IFN- $\gamma$  от Т-reg и TIL. Това води до имуно толеранс спрямо тумора. Терапията с анти PD1 антитела (**Pembrolizumab** и **Nivolumab**) е много ефективна, като туморният отговор достига 40%, а 5-годишната преживяемост 35% [1].

#### **Комбинация на CTLA4 + PD1 антитела**

От комбинацията се очаква по-бърз и по-голям туморен отговор и удължаване на mPFS и mOS. Безспорното предимство на комбинацията се ограничава от многото странични ефекти 3/4 степен, довели до окончателно прекратяване на терапията при голям процент от пациентите. Комбинацията с анти PD1 + CTLA-4 антитела може да се прилага като първа линия при бързоразвиващи се тумори, при пациенти с LDH > 2 ULN, при пациенти с BRAF див тип и при липсваща експресия на PD-L. При млади лица в IV стадий с мозъчна локализация с олигометастатично заболяване и олиго- или асимптомно заболяване, нормални стойности на LDH средство на избор с много добри резултати е комбинираната имунотерапия с Ipilimumab и Nivolumab, независимо от BRAF генетичния статус [2].

#### **Аджвантна имунотерапия във IIB-III стадий**

От началото на 2020 г. у нас е регистрирана и се реимбурсира аджвантна монотерапия с анти-PD-1 антитяло Pembrolizumab, независимо от BRAF статуса на пациентите. Прилага се при всички болни в III стадий след стадираща биопсия на сентинелен лимфен възел и/или извършена регионална лимфна дисекция над 1 mm в продължение на една година [1].

Ефектът от терапията зависи от няколко фактора, като най-важният е нивото на експресията на PD-L от тумора, наличието на тумор-инфилтриращи лимфоцити (TIL). Предварителното определяне на двата фактора – експресия на лигандите и наличието на TIL може да има предиктивно значение за избора на терапия.

receptor. The activated signaling pathway leads to potent T-lymphocyte stimulation and proliferation. The blockade occurs when the lymphocyte cell wall expresses a pre-synthesized receptor CTLA-4, which has a greater affinity for the B7.1 molecule than CD 28, and a signaling pathway is activated, blocking T-lymphocyte stimulation and proliferation. Ipilimumab blocks CTLA-4 non-specifically on all sensitized T lymphocytes. Only 0.005% of activated T-lymphocytes target tumour cells [2].

#### **Anti PD1 antibody**

PD1 (programmed death) is a surface molecule (antigen) on the wall of the lymphocyte, which after the beginning of primary sensitization binds to the ligand PDL1 on the wall of the APC and activates a negative signaling pathway, organizing the proliferation and activating the apoptosis of the immunocompetent lymphocyte. Such ligands are also expressed on most tumour cells as a result of the secretion of IFN- $\gamma$  by T-reg and TIL. This results in immune tolerance to the tumour. Anti-PD1 antibody therapy (**Pembrolizumab** and **Nivolumab**) is very effective, with tumour response reaching 40% and 5-year survival 35% [1].

#### **Combination of CTLA4 + PD1 antibodies**

A faster and greater tumour response and prolongation of mPFS and mOS are expected from the combination. The indisputable advantage of the combination is organized by the many side effects 3/4 degree, which led to the final termination of the therapist in a large percentage of patients. The combination of anti PD1 + CTLA-4 antibodies can be administered [2].

#### **Adjuvant immunotherapy in stage IIB-III**

From the beginning of 2020, adjuvant monotherapy with the anti-PD-1 antibody Pembrolizumab is registered and reimbursed in our country, regardless of the BRAF status of patients. It is administered to all stage III patients after staging sentinel lymph node biopsy and/or regional lymph node dissection greater than 1 mm performed for one year [1].

The effect of therapy depends on several factors, the most important being the level of PD-L expression by the tumor, the presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs). Preliminary determination of the two factors, ligands expression and the presence of TILs, may be predictive of therapy selection.

#### **Side effects and immunotherapy**

Immune-related adverse reactions, including severe and fatal cases, have occurred in patients receiving immunotherapy. Most immune-related adverse reactions occurring during immunotherapy treatment are reversible and managed with medica-

### Странични реакции и имуноterapia

При пациенти, получаващи имуноterapia са възникнали имуносвързани нежелани реакции, включително тежки случаи и случаи с летален изход. Повечето имуносвързани нежелани реакции, възникнали по време на лечение с имуноterapia са обратими и се овладяват с прекъсвания на приема на медикаментите, приложение на кортикостероиди и/или поддържаща грижа. Имуносвързани нежелани реакции, засягащи повече от една система на организма, могат да възникнат едновременно [4].

При съмнение за имуносвързани нежелани реакции трябва да се осигури подходяща оценка, за да се потвърди етиологията или за да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция трябва да се отложи приложението на имуноterapia и да се приложат кортикостероиди. При подобрение до степен  $\leq 1$  трябва да се започне постепенно намаляване на дозата кортикостероиди, което да продължи поне 1 месец. Въз основа на ограничени данни от клинични проучвания при пациенти, при които имуносвързаните нежелани лекарствени реакции не могат да бъдат контролирани чрез употребата на кортикостероиди, може да се приложат други системни имуносупресори [4].

Приложението на имуноterapia трябва окончателно да се преустанови при всяка повторно възникнала имуносвързана нежелана реакция степен 3 и при всяка имуносвързана нежелана реакция степен 4, свързана с токсичност, с изключение на ендокринопатии, които се контролират със заместващи хормони [3].

### Клиничен случай

Представяме случая на 39-годишен мъж, диагностициран с малигнен меланом през ноември 2021 г. Извършена е ексцизия по повод новопоявила се туморна формация в областта на кожата зад дясното ухо. Хистологичният резултат показва малигнен меланом. Изследван е BRAF статусът, който е негативен. Пациентът е оставен под наблюдение до април 2022 г., когато е установен локален рецидив на заболяването. Извършена е биопсия, потвърждаваща инфилтрация от малигнен меланом, BRAF – негативен.

Проведен е PET/CT с данни за метаболитноактивна структура в дясна ретроаурикуларна област ангажираща кожа, подкожие и дясна паротидна жлеза, описана като локален рецидив. Ангажирани се представят и регионални лимфни възли – инфрапаротидни и цервикални лимфни възли във II, III и IV ниво, с гранични характеристики. Липсват данни за далечни дисеминации.

Проведен е ЯМР на шия с данни за лобулирана хетероинтензна формация вдясно ретроаурику-

tion interruptions, corticosteroid administration, and/or supportive care. Immune-related side effects affecting more than one body system may occur simultaneously [4].

If immune-related adverse reactions are suspected, appropriate evaluation should be provided to confirm the etiology or to rule out other causes. Based on the severity of the adverse reaction, immunotherapy should be withheld, and corticosteroids administered. For improvement to grade  $\leq 1$ , a gradual tapering of the corticosteroid dose should be initiated and continued for at least 1 month. Based on limited data from clinical trials, other systemic immunosuppressants may be used in patients in whom immune-related adverse drug reactions cannot be controlled by the use of corticosteroids [4].

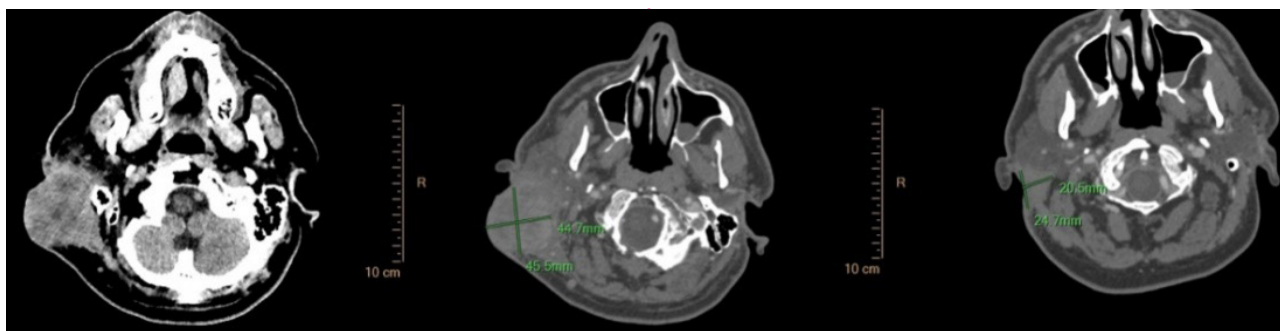
Immunotherapy should be permanently discontinued for any recurrent grade 3 immune-related adverse reaction and any grade 4 immune-related adverse reaction related to toxicity, except for endocrinopathies that are controlled with hormone replacement [3].

### CLINICAL CASE

We present a 39-year-old man diagnosed with malignant melanoma in November 2021. An excision was performed on the occasion of a new tumor formation in the area of the skin behind the right ear. Histological result – malignant melanoma. BRAF was tested – a status that was negative. The patient was left under observation until April 2022, when a local recurrence of the disease was detected. A biopsy was performed confirming infiltration by malignant melanoma, BRAF negative.

A PET/CT was performed with evidence of a metabolically active structure in the right retroauricular region involving skin, subcutaneous tissue and right parotid gland, described as a local recurrence. Regional lymph nodes – infraparotid and cervical lymph nodes in the II, III and IV levels with borderline characteristics are also presented in phase. Data on distant dissemination are lacking.

An MRI of the neck was performed with evidence of a lobulated heterointense mass on the right retroauricular immediately adjacent to the deformed posterior contour of the parotid gland (Fig. 1).



Фиг. 1. ЯМР на шия май 2022 г. // Fig. 1. MRI of the neck in May 2022

ларно непосредствено прилежаща до деформирания заден контур на паротидната жлеза (фиг. 1).

#### Стадий – рТ4b рN3b rcM0 – IIID

Предвид стадия на заболяването и изследваните генетични маркери мултидисциплинарният борд взема решение за провеждане на имунотерапия с Pembrolizumab 200 mg с цикъл на приложение 21 дни.

Проведени са 8 курса по възприетата схема, след което пациентът е насочен за провеждане на рестадиращ ПЕТ/СТ.

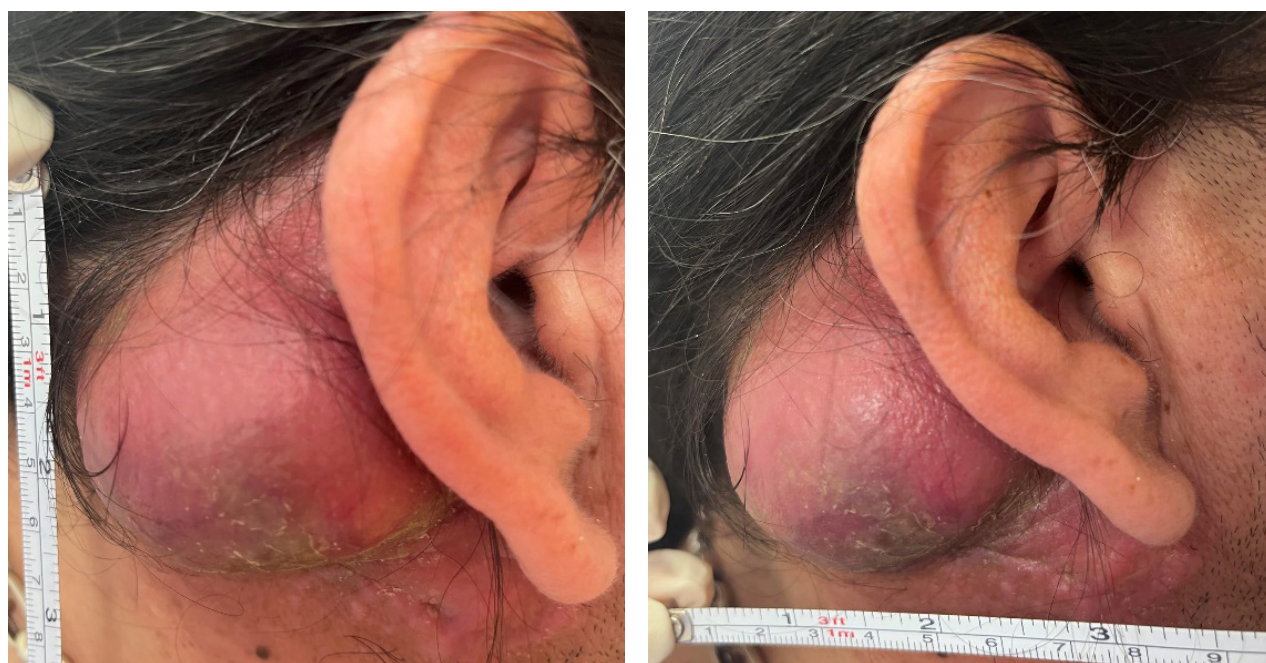
През октомври 2022 г. е проведен ПЕТ/СТ, от който при директно сравнение с изходния ПЕТ/СТ е отчетен пълен метаболитен отговор на рецидивната лезия ретроаурикулярно и ретропаротидно вдясно. Не се сканират новопоявили се метаболитно активни лезии с вид на метастатични.

#### Stage – рТ4b рN3b rcM0 – IIID

Given the stage of the disease and the studied genetic markers, the multidisciplinary board decided to conduct immunotherapy with Pembrolizumab 200 mg with a cycle of 21 days.

8 courses were conducted according to the adopted scheme, after which the patient was referred for restaging PET/CT.

In October 2022 a PET/CT was performed, from which a direct comparison with the baseline PET/CT showed a complete metabolic response of the recurrent retroauricular and retroparotid lesion on the right. Newly appearing metabolically active lesions with a metastatic appearance are not scanned.



Фиг. 2. Локален статус преди инициране на имунотерапията с Pembrolizumab

Fig. 2. Local status before initiation of Pembrolizumab immunotherapy



Фиг. 3. Локален статус след проведени 8 курса имунотерапия

Fig. 3. Local status after 8 courses of immunotherapy

Пациентът е преценен да продължи имунотерапията с Pembrolizumab.

Случаят е консултиран с лъчетерапевт и е проведено лъчелечение в областта ретроаурикулярно вдясно и РЛБ ООД 40 Gy и 30 Gy.

До момента са проведени общо 19 курса по възприетата схема с добра поносимост, без изява на нежелани лекарствени реакции и стриктно проследяване на стойностите на LDH, както и хематологичните и биохимични показатели.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаният клиничен случай демонстрира отличната колаборация между медицински онколози, хирурзи и лъчетерапевти при пациент с локално авансирал малигнен меланом. Пациентът получава в адекватен обем цялата необходима иновативна терапия и резултатите по отношение на ефекта от нея са забележителни. Именно възможността за работа в екип е ключът към комплексната грижа и добрите резултати.

The patient was assessed to continue immunotherapy with Pembrolizumab.

The case was consulted with a radiation therapist and radiotherapy was performed in the right retroauricular area and RLB OOD 40 Gy and 30 Gy.

To date, a total of 19 courses have been conducted according to the adopted scheme with good tolerance, without the appearance of adverse drug reactions and strict monitoring of LDH values, as well as hematological and biochemical indicators.

### CONCLUSION

The described clinical case demonstrates the excellent collaboration between medical oncologists, surgeons and radiation therapists in a patient with locally advanced malignant melanoma. The patient receives in adequate volume all the necessary innovative therapy and the results regarding its effect are remarkable. The ability to work in a team is the key to comprehensive care and good results.



## **БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES**

1. Онкология, учебник за студенти по медицина и лекари. Под ред. Н. Чилингорова, Арбилис, 2020, 732 с.
2. Медицинска онкология, том 2, Специална част, под ред. на К.В. Тимчева, Парадигма, 2018, 486 с.
3. Melanoma Skin Cancer Immunotherapy. American Cancer Society.
4. Immunotherapy for melanoma: Types, benefits, risks, and more
5. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Cancer Genome Project. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. Cell. 2004 Mar 19;116(6):855-67. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00215-6.