

Ocena klinicznego przebiegu, podłoża genetycznego, czynników prognostycznych i skuteczności różnych sposobów leczenia, celem dokonania próby standaryzacji postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z rozpoznaniem raka przytarczyc

Słowa kluczowe: rak przytarczyc, przebieg kliniczny, genotyp, leczenie, czynniki prognostyczne

STRESZCZENIE

Wstęp: Rak przytarczyc (RP) jest rzadkim rakiem endokrynnym i rzadką przyczyną pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP) o nierzadko złym rokowaniu. Stanowi 0,005-0,01% wszystkich nowotworów i około 1% (0,1-5%) PNP, występuje u 5-11 chorych na 10 mln/rok. Większość RP ma charakter sporadyczny, chociaż można spotkać dziedziczną postać związaną z zespołem nadczynności przytarczyc i guza szczęki lub rzadko z zespołami MEN. Ze względu na rzadkie występowanie RP, znormalizowany algorytm określania stopnia TNM nie jest powszechnie stosowany. RP nie ma ostatecznie ustalonego systemu klasyfikacji ryzyka. W około 33% przypadków prawdopodobieństwo całkowitej resekcji jest wysokie, w 33% przypadków choroba nawraca i konieczna jest reoperacja, w 33% przypadków występuje krótki i agresywny przebieg, prowadzący do śmierci. Zabieg operacyjny jest preferowanym sposobem leczenia a wczesna „en bloc” resekcja pierwotnego guza pozostaje najlepszym leczeniem. Radioterapia adiuwantowa nie jest rutynowo stosowana. Nie ma standardowej radioterapii w RP, który ogólnie uważa się jednak za wrażliwy na promieniowanie. Chemioterapia nie jest rutynowo stosowana. We wznowie miejscowej czy przerzutach preferuje się wycięcie chirurgiczne, które zapewni łagodzenie objawów hiperkalcemii. Kiedy RP staje się nieoperacyjny zaleca się postępowanie farmakologiczne w celu kontroli hiperkalcemii. Wobec relatywnie skąpych danych literaturowych, dotyczących analizy klinicznego przebiegu choroby, fenotypu, podłoża genetycznego, czynników prognostycznych i oceny skuteczności postępowania terapeutycznego, wydaje się być zasadne bliższe przyjrzenie się tym aspektom.

Cel: Analiza wybranej grupy polskich chorych z rozpoznaniem RP, dla podjęcia próby standaryzacji postępowania diagnostycznego i terapeutycznego oraz nadzoru przebiegu choroby. Praca ma szansę ocenić fenotyp i podłoże genetyczne, zidentyfikować czynniki rokownicze w RP a zwłaszcza czynniki ryzyka zgonu i ocenić efekt różnych form leczenia.

Materiał i metody: Retrospektywna analiza obejmuje n=49 chorych (37 kobiet i 12 mężczyzn) z rozpoznaniem RP postawionym w latach 1987 - 2017, którzy byli leczeni w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowego Instytutu Onkologii, Państwowego Instytutu Badawczego, oddziale w Gliwicach w latach 1995 - 2018 a czas ich obserwacji był co najmniej 1-roczny; w przedziale 1-27,6 lat (mediana 6,7 a średnia 8 lat). Średnia wieku rozpoznania wyniosła 51,5 a mediana 54 lat. Rozpoznanie RP postawiono na podstawie kryteriów histopatologicznych a ocenę zaawansowania choroby oparto o klasyfikację prognostyczną Talat i Shulte (2010) zmodyfikowaną przez Schulte (2012), która opiera się o kryterium naciekania i rozprzestrzeniania się guza a nie na wielkości guza pierwotnego. Dokonano podziału chorych na trzy grupy: A (z przerzutami odległymi /węzłowymi; n=19), B (tylko z naciekiem torebki/naczyni; n=20), C (z brakiem informacji o inwazji; n=10). Na poczet oceny częstość występowania RP w PNP, w określeniu ilości chorych z PNP, posłużono się danymi informatycznymi z bazy elektronicznej. Dla oceny zaawansowania wyjściowego, przeanalizowano wyniki przedoperacyjnych stężeń Ca^{++} , PTHin i wyniki histopatologiczne. W ocenie dynamiki

choroby, oceniono wyniki badań: biochemicznych, hormonalnych, obrazowych, funkcjonalnych (zwłaszcza ^{18}F -fluorocholina PET/CT). W ocenie predyspozycji genetycznej analizowano wyniki badań DNA w genach *CDC73(HRPT2)* i *MEN1*. Przeanalizowano skuteczność leczenia: operacyjnego, radioterapii, chemioterapii, farmakologicznego (cynakalcetem). Oceniono też czas przeżycia wolny od progresji (PFS - progression free survival) po przeprowadzonej radioterapii oraz chemioterapii.

Podjęto się identyfikacji czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń: morfologicznych (wznowy, przerzuty, progresje morfologiczne) i biochemicznych (ujawnienie/nawroty PNP, progresje biochemiczne). W analizie rokowniczej uwzględniono wiele czynników w tym: wiek rozpoznania, płeć, zakres leczenia operacyjnego („en bloc”, lokalne wycięcie guza, operacyjna radykalizacja do 1 roku), wyjściowe zaawansowanie miejscowe (wielkość guza, naciekanie torebki/naczyń), obecność przerzutów węzłowych i odległych, grupy chorych (A, B, C), stężenia PTHin i Ca^{++} , obecność przetrwałej PNP i jej narządowych powikłań. Dużej uwadze przypisano identyfikacji czynników ryzyka zgonu. W tym przypadku analizowano nie tylko w/w czynniki, ale również oceniono wpływ zdarzeń morfologicznych/biochemicznych i leczenia. Oszacowano zachorowalność na RP i wyliczono przeżycia całkowite (OS - overall survival) chorych. Do wyznaczania ryzyka nawrotu choroby i zgonu pacjentów zastosowano model proporcjonalnego ryzyka (regresję) Coxa a w pojedynczych przypadkach oparto się na założeniach regresji logistycznej. Do oceny proporcjonalnego przeżycia pacjentów (nawrotu choroby i całkowitych) w czasie obserwacji, posłużono się estymatorem Kaplana-Meiera. Dla wizualizacji wyników wykorzystano też wykresy drzewkowe (forest plots).

Wyniki:

1. W pierwszym etapie oceniono podłoże genetyczne i przebieg kliniczny choroby.

Zmiany w genie *CDC73(HRPT2)* stwierdzono u 4,08% chorych, co stanowiło 6,25% badanych w tym kierunku a zmianę w genie *MEN1* rozpoznano u jednej chorej.

W ocenie miejscowego zaawansowania:

- wielkość guza pierwotnego mieściła się w przedziale 1-7 cm (średnia 3,3 a mediana 3 cm)
- nacieki torebki guza i nacieki naczyń obserwowano u 45% chorych, izolowany nacieki torebki u 16% a izolowany nacieki naczyń u 4% chorych.

Zaawansowanie ogólne: identyczny był udział chorych z przerzutami odległymi; n=15/49 (31%) i węzłowymi; n=15/49 (31%), w tym u 22,5% stwierdzono ich jednoczesną obecność.

Badanie ^{18}F -fluorocholina PET/CT było dobrym narzędziem w lokalizacji miejsca nawrotu, zwłaszcza w przypadku progresji biochemicznej a braku jej odpowiednika morfologicznego w badaniach obrazowych i przeważało nad scyntyografią $^{99\text{m}}\text{TcMIBI}$ SPECT/CT w ocenie funkcjonalnej. Akwizycja HD w porównaniu do WB była lepsza w detekcji wznowy.

RP stanowił 2,4% PNP, z kolei 90% raków było czynnych a 10% nieczynnych hormonalnie.

Przedoperacyjne stężenia Ca^{++} i PTHin: mediana i średnia Ca^{++} całej grupy wynosiły odpowiednio; 1,715 i 1,74mmol/l, a u chorych z PNP; 1,72 i 1,76mmol/l, natomiast mediana i średnia stężenia PTHin całej grupy; 1167 i 1704pg/ml, a u chorych z PNP; 1093 i 1719pg/ml.

1/3 chorych z PNP (pomimo terapii) pozostała z biochemicznym przetrwaniem choroby.

Powikłania narządowe PNP występowały w szerokim spektrum. Największy odsetek stanowiły choroby nerek (~ 86%) a przewlekła choroba nerek wystąpiła u 53% chorych.

Około 47% (n=23/49) chorych doświadczyło **nawrotów / progresji (morfologicznych i biochemicznych) choroby**. Wskaźnik miejscowego nawrotu wynosił 41% a morfologicznego nawrotu (wznowy lub przerzutu) - 44,89%, przy średniej przeżycia 8,7 lat (mediana 6,7 lat). **Mediany czasu wystąpienia pierwszych zdarzeń:** wznowa (1 rok), przerzut (1,5 roku), nawrót/ujawnienie PNP (3,5 roku), progresja morfologiczna (3 lata) i biochemiczna (1,25 roku), natomiast **wszystkich zdarzeń morfologicznych vs. biochemicznych:** 31 vs. 34 mies.

Przerzuty odległe najczęściej występowały do płuc, śródpiersia, nadobojczy, kości, rzadziej do wątroby a u 26,6% chorych pierwszorazowe ich wykrycie dotyczyło już kilku regionów.

2. Przeprowadzono analizy statystyczne (regresja Coxa) czynników ryzyka nawrotów/ progresji (zdarzeń morfologicznych i biochemicznych).

Płeć i wiek rozpoznania nie były czynnikami ryzyka ($p > .05$). Czynnikiem ryzyka ($p < .05$) **wznowy** były: guz $\geq 3,5\text{cm}$ ($\text{HR}=3.08$), izolowana angioinwazja w porównaniu do grupy referencyjnej z naciekiem torebki/naczyń ($\text{HR}=33.9$), przerzuty węzłowe ($\text{HR}=6.62$) i odległe ($\text{HR}=7.4$). Z kolei ryzyko **przerzutów odległych** wzrastało przy przerzutach do węzłów ($\text{HR}=7.66$) a ryzyko **nawrotu/ujawnienia PNP** głównie w przerzutach odległych ($\text{HR}=8.1$).

3. Oceniono efekty przeprowadzonych terapii.

Operacja „en bloc” zwiększała uzyskanie radykalności do 1 roku w porównaniu do usunięcia tylko guza (66 vs. 53%) o 13%. Radykalizacja do 1 roku zwiększa odsetek radykalności (77.5 vs. 61.2%) o 16,3% w porównaniu do radykalności pierwszej operacji. Uzyskanie radykalności do 1 roku zmniejszało ryzyko powstania wznowy/przerzutu. Prawie $\frac{1}{3}$ chorych ($n=14/49$) była poddana **radioterapii**. Obiektywną odpowiedź na terapię (remisję lub stabilizację) uzyskano u $\sim 36\%$, na średnio 11,8 lat (mediana 6) i nawet u znacznej części chorych z progresją, przez pewien czas (średnia ~ 2 lata) obserwowano stabilizację. W leczeniu choroby resztkowej czas wolny od progresji (PFS) był dłuższy (średnia 7,5 a mediana 6 lat) niż we wznowie/przerzutach (średnia 1 rok, mediana $\frac{3}{4}$ roku). W analizie statystycznej nie wykazano różnic ($p > .05$). **Powtórna radioterapia**; $n=4/49$ ($\sim 8\%$), chociaż była już mniej skuteczna, to w pojedynczych przypadkach stabilizowała (nawet do 3,5 roku) chorobę. Około 12% ($n=6/49$) chorych poddano **chemioterapii**; 50% uzyskało przejściową stabilizację choroby na średnio 23 miesięcy a ostatecznie progresja wystąpiła u wszystkich. **Cynakalcet** stosowano u $\sim \frac{1}{4}$ ($n=13/49$) chorych ($\frac{3}{4}$ chorych z nawrotem PNP lub progresją biochemiczną). Remisję/stabilizację biochemiczną ($\text{Ca}^{++} \leq 1,45\text{mmol/l}$) uzyskano u 54% a jedynie obniżenie $\text{Ca}^{++} \leq 1,55\text{mmol/l}$ u 61,5%.

4. Oceniono rokowanie i zaawansowanie choroby na końcu obserwacji.

33% chorych miało agresywny przebieg choroby, 43% o bardzo dobrym rokowaniu a 24% chorobę mogącą nawrócić. Ostatecznie remisję choroby uzyskało 67,3%, stabilizację 14,3%, a progresję 18,4% chorych.

5. Przeprowadzono analizy statystyczne (regresja Coxa) czynników ryzyka zgonu.

Zgony; $n=13/49$ (26,5%), wystąpiły w średnim czasie 9,5 roku (mediana 7).

Czynniki ryzyka zgonu ($p < .05$): niewydolność nerek ($\text{HR}=4.0$), przerzuty do węzłów ($\text{HR}=3.55$), chemioterapia ($\text{HR}=4.16$), zmiany kostne poza osteoporozą ($\text{HR}=4.19$), wzrost o 1mmol/l końcowego (w obserwacji) stężenia Ca^{++} ($\text{HR}=6.48$) i $\text{Ca}^{++} > 1,45\text{mmol/l}$ ($\text{HR}=4.04$), wzrost stężenia PTH o 1000pg/ml ($\text{HR}=1.0005$), przejście z remisji do stabilizacji 2-krotnie zwiększało ryzyko a przejście ze stabilizacji do progresji powodowało dalszy wzrost ryzyka 2,04²; czyli ponad 4-krotnie ($\text{HR}=2.04$), ostatecznie uzyskana radykalność morfologiczna zmniejszała ryzyko o 70% ($\text{HR}=0.3$) oraz progresję choroby: morfologiczną ($\text{HR}=4.18$) a zwłaszcza biochemiczną ($\text{HR}=5.31$) zwiększały ryzyko. Progresje były odpowiedzią kliniczną na wyjściowe zdarzenia: wznowa zwiększała ryzyko progresji morfologicznej ($\text{HR}=16$) i biochemicznej ($\text{HR}=5,42$) oraz współistnienie przerzutów ($\text{HR}=10.7$) a te z kolei znacznie zwiększały ryzyko progresji morfologicznej ($\text{HR}=33,1$) i biochemicznej ($\text{HR}=11,2$).

6. Przeprowadzono analizy statystyczne (regresja Coxa) grup (A, B, C) chorych.

W grupie A: przerzuty do węzłów chłonnych były czynnikiem ryzyka: wznowy ($\text{HR}=6.62$), przerzutów ($\text{HR}=7.66$), progresji morfologicznej ($\text{HR}=11.9$) i biochemicznej ($\text{HR}=3.96$), zgonu ($\text{HR}=3.55$) a **przerzuty odległe** były czynnikiem ryzyka: wznowy ($\text{HR}=7.44$), ujawnienia/nawrotu PNP ($\text{HR}=8.1$), progresji morfologicznej ($\text{HR}=33$) i biochemicznej ($\text{HR}=11.2$); ($p < .05$), ale nie były czynnikiem ryzyka ($p > .05$) zgonu.

Oceniono grupę B chorych jak i grupę C chorych (względem grupy A), jako czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń morfologicznych/biochemicznych i zgonu ($p > .05$).

7. Stwierdzono wzrost wykrywalności RP do 8,7/10 mln ludności/rok w 2017r. Wyliczono **przeżycia całkowite (OS), w tym 5- i 10-letnie**; dla całej grupy 94% i 77% a dla grupy A; 90% i 68%. Nie stwierdzono statystycznych istotności ($p > 0.05$) w przeżyciu między grupami A, B, C. Natomiast stwierdzono różnicę w przeżyciu pomiędzy chorymi z progresją (dowolnym zdarzeniem morfologicznym/biochemicznym) a bez progresji; ($p = 0,04194$; HR 3.50).

Wnioski:

1. Retrospektywna analiza dostępnej w NIO w Gliwicach bazy raka przytarczyc (rozpoznanego w latach 1987-2017 z obserwacją do roku 2018) pozwoliła scharakteryzować fenotyp tych guzów pod względem zaawansowania miejscowego i ogólnego, stanu hormonalnego i biochemicznego, powikłań, nawrotów i progresji.

2. Wyniki mojej analizy potwierdzają rzadkość raka przytarczyc wśród wszystkich chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc.

3. Obiecujące wyniki badania ^{18}F -fluorocholina PET/CT pozwoliły wysunąć wniosek, że badanie to powinno należeć do kanonów diagnostycznych w zaawansowanym raku przytarczyc dla optymalizacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

4. Analiza czynników ryzyka zdarzeń morfologicznych/biochemicznych i zgonu pozwoliła na zidentyfikowanie czynników rokowniczych w raku przytarczyc. Czynnikiem ryzyka wznowy miejscowej był: guz $\geq 3,5$ cm, izolowana angioinwazja w porównaniu do grupy z naciekiem torebki/naczyni, przerzuty węzłowe i przerzuty odległe.

5. Wszyscy pacjenci z rakiem przytarczyc powinni być monitorowani przez całe życie.

6. Wnioski wynikające z analizy czynników ryzyka zgonu i oceny efektów terapii mogą służyć próbie standaryzacji postępowania terapeutycznego i monitorowania choroby:

- Wczesna operacja „en bloc” pierwotnego guza okazała się najlepszym leczeniem z wyboru w porównaniu do usunięcia tylko guza. Osiągnięcie radykalności zmniejszało ryzyko wznowy/przerzutu i progresji.

- W grupie chorych poddanych radioterapii, co najmniej stabilizację choroby uzyskano w ponad 1/3 przypadków. Tak więc, radioterapia w leczeniu wznowy, przerzutu czy choroby resztkowej mogłaby mieć większe zastosowanie, zwłaszcza po wyczerpaniu możliwości zabiegowych. Powtórna radioterapia jest już mniej skuteczna, do rozważenia jedynie w wybranych przypadkach.

- Decyzja o zastosowaniu chemioterapii powinna być zindywidualizowana z odpowiednim doradztwem na temat braku danych dotyczących skuteczności. W badaniu wykazano, że chemioterapia była związana z większym ryzykiem zgonu.

- Wydolność nerek jest krytycznym czynnikiem zmniejszającym ryzyko zgonu. Na podstawie analizy regresji stężenia Ca^{++} jako czynnika ryzyka zgonu wykazano, że końcowe stężenie $\text{Ca}^{++} > 1,45$ mmol/l, zwiększało to ryzyko. Leczenie cynakalcetem pozwoliło na uzyskanie stabilizacji biochemicznej u ponad połowy chorych poddanych tej terapii.

- Progresja morfologiczna i biochemiczna są istotnymi czynnikami ryzyka zgonu. Uzyskanie stabilizacji choroby w znacząco mniejszym stopniu wiąże się z ryzykiem zgonu, co powinno

skłaniać do intensywnego stosowania różnych form leczenia, nawet jeśli będzie to leczenie z założenia nieradykalne. Natomiast, jeżeli uda się ostatecznie uzyskać dobrą odpowiedź morfologiczną, zmniejszy to ryzyko zgonu o 70%.

- Terapia w raku przytarczyc powinna być intensywna i skojarzona (leczenia operacyjne, radioterapia i farmakologiczne leczenie hiperkalcemii), celowana na utrzymanie możliwie niskiego stężenia PTH i stężenia $\text{Ca}^{++} \leq 1,45\text{mmol/l}$ oraz wydolności nerek.