СОНМ
МОРЕ 2022

УЧЕБНА КНИГА 2022

текстове за продължаващо медицинско обучение

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

Lilly

AstraZeneca

astellas

AMGEN®

НОВО!

MOPE e-Guidelines
https://eguidelines.more-darzalas.com/

Създайте си личен акаунт,
за да четете
и да участвате в пресъздаването на
БЪЛГАРСКИТЕ
ОНКОЛОГИЧНИ
РЪКОВОДСТВА,
основани на доказателства!

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

СОНМ 1
МОРЕ 13

УЧЕБНА КНИГА 2022

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО
МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

Под редакцията на
доц. д-р Димитър КАЛЕВ, дм

АРТ ТРЕЙСЪР
Варна, 2022

Версия на учебната книга може да бъде изтеглена от официалния сайт на фондация *МОРЕ-Дарзалас*

© Александър Герасимов, Ася Консулова, Божидар Мурджев, Боряна Илчева, Васил Михайлов, Веселина Колева, Георги Балаценко, Даниел Костов, Димитрия Вълчева, Драга Тончева, Елена Пиперкова, Захари Захариев, Ивайла Димова, Иван Казмуков, Ивелин Такоров, Ивелина Панджарова, Ирена Костадинова, Калоян Йорданов, Константин Гроздев, Красимира Петкова, Лидия Чавдарова, Марчела Колева, Маргарита Генова, Милка Георгиева, Наталия Чилингирова, Никола Владов, Николай Белев, Петко Карагьозов, Радослав Мангалджиев, Сара Тунчева, Свитлана Бачурска, Соня Сергиева, Татяна Хаджиева, Феодор Оджаков, Христина Ивановска, Цветан Йорданов, Цветан Тричков, Юлия Калчева – *автори, 2022*

© Димитър Калев – *съставител и редактор, 2022*

© АРТ ТРЕЙСЪР – *издател, 2022*

ISBN ISBN 978-619-7094-62-6

www. conference.more-darzalas.com – официален сайт на *СОНМ-МОРЕ 2022*

СЪДЪРЖАНИЕ

СЪДЪРЖАНИЕ

МОДЕЛИ ЗА ЕНДОСКОПСКИ СКРИНИНГ НА СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – РЕНТАБИЛНОСТ И НАЦИОНАЛНИ ПЕРСПЕКТИВИ
доц. д-р Петко Карагьозов, дм
доц д-р Наталия Чилингирова, дм
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>11

ГЕНЕТИЧНО КОНСУЛТИРАНЕ ЗА СТОМАШЕН КАРЦИНОМ
акад. проф. д-р Драга Тончева, дбн
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>25

НАСТОЯЩИ И БЪДЕЩИ РОЛИ НА CFDNA ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ
доц. Милка Георгиева, дбн
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>37

СЕРУМНИ ТУМОРНИ МАРКЕРИ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО
д-р Веселина Колева
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>51

ПЕРИТОНЕАЛНА ЦИТОЛОГИЯ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – ПРОГНОСТИЧНА И ПРЕДИКТИВНИ СТОЙНОСТИ
д-р Феодор Оджаков, дм
доц. д-р Свитлана Бачурска, дм
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>65

PET/CT (^{68}GA-FAPI СРЕЩУ ^{18}FDG) ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – СТАДИРАНЕ, РЕСТАДИРАНЕ И ПРОГНОЗА
д-р Лидия Чавдарова, дм
проф. д-р Елена Пиперкова, дмн
проф. д-р Ирена Костадинова, дмн
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>75

ПЕРИОПЕРАТИВНА ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО
доц. д-р Ася Консулова, дм
д-р КонстантинГроздев
д-р Иван Казмуков
д-р Александър Герасимов
д-р Ивелина Панджарова
д-р КрасимираПеткова
д-р Божидар Мурджев
д-р БорянаИлчева
д-р Цветан Йорданов
д-р Сара Тунчева
д-р Ивайла Димова
д-р Марчела Колева
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>89

ХИРУРГИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО
проф. д-р Никола Владов, дмн
доц. д-р Васил Михайлов, дм
д-р Цветан Тричков
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>> 101

МЯСТО НА ПРОКСИМАЛНАТА ГАСТРЕКТОМИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА СТОМАШЕН КАРЦИНОМ
доц. д-р Ивелин Такоров, дм
д-р Димитрия Вълчева
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>> 121

МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА И РОБОТ-АСИСТИРАНА ХИРУРГИЯ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО
доц. д-р Николай Белев, дм
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>> 131

ЛИМФНИ ДИСЕКЦИИ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО
проф. д-р Даниел Костов, дмн
д-р Юлия Калчева
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>> 149

КАРТОГРАФИРАНЕ НА СЕНТИНЕЛНИ ЛИМФНИ ВЪЗЛИ
проф. д-р Соня Сергиева, дм
доц. д-р Ивелин Такоров, дм
д-р Димитрия Вълчева
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>> 157

ПРЕД- И СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – ЗАЩО, КАКВО, КОГА, КАК
проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн
д-р Калоян Йорданов
д-р Захари Захариев
д-р Христина Ивановска
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>> 171

АНТИАНГИОГЕННИ И ИМУНООНКОЛОГИЧНИ АГЕНТИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО
д-р Радослав Мангалджиев
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>> 183

КОНТРОЛ НА АНЕМИЯ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, ЗАЩО, КАКВО, КАК
проф. д-р Маргарита Генова, дм
проф. д-р Георги Балаценко, дм
>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>> 203

ВЪВЕДЕНИЕ

Тази книга е част от работата на експертния борд за поведение при стомашен карцином СОНМ-МОРЕ 2022. Структурирана е като сборник от статии в стил State of the Art. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология, и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва 15 статии върху най-съвременните диагностични и терапевтични модели при стомашен карцином. Всички авторови текстове провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с дефинирани степени на препоръчителност. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен образователна, текстовете притежават и възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазването респект към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на Тринадесетата национална конференция *СОНМ-МОРЕ 2022* е работена и се публикува паралелно с Националното ръководство за поведение при стомашен карцином и в известен смисъл обогатява неговото съдържание. И двата документа добавят към българската клинична онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

доц. д-р Димитър Калев
Председател на Организационен комитет СОНМ-МОРЕ 2022

МОДЕЛИ ЗА ЕНДОСКОПСКИ СКРИНИНГ НА СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – РЕНТАБИЛНОСТ И НАЦИОНАЛНИ ПЕРСПЕКТИВИ

доц. д-р Петко Карагьозов, дм[1]
доц д-р Наталия Чилингирова, дм[2]

[1]Аджибадем Сити Клиник, Болница *Токуда* – София
[2]УМБАЛ *Сърце и мозък* – Плевен

МОДЕЛИ ЗА ЕНДОСКОПСКИ СКРИНИНГ НА СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – РЕНТАБИЛНОСТ И НАЦИОНАЛНИ ПЕРСПЕКТИВИ

доц. д-р Петко Карагьозов, дм[1]
доц д-р Наталия Чилингирова, дм[2]

[1]Аджибадем Сити Клиник, Болница *Токуда* – София
[2]УМБАЛ *Сърце и мозък* – Плевен

ОБЗОР

Развитието и все по-голямата достъпност на ендоскопските терапевтични интервенции, като ендоскопска субмукозна дисекция, прави възможно излекуването на високостепенната дисплазия и стомашния карцином (СК) в ранен стадии. Това определя и необходимостта от разработване на ясни препоръки за скрининг и проследяване при пациенти с повишен риск от развитие на СК. Във връзка с увеличаващия се потенциал за ранна диагностика и миниинвазивно лечение е възможна редукция на честотата на поява на СК, както и промяна в свързаната с него смъртност.

Статията е обзор на епидемиологията на СК и анализира всички съвременни модели и инструменти за скрининг.

Увод

В световен мащаб стомашният карцином (СК) е четвъртата най-честа онкологична болест или 6% от общата заболяемост от рак, като едновременно с това е и трета водеща причина за смърт от онкологична болест, представлявайки 8% асоциирана с онкологично заболяване смъртност на база данни на WHO и GLOBOCAN. Очакваната годишна заболяемост е над 1 милион случая. Повече от 70% от случаите възникват в развиващите се страни и около 50% възникват в Източна Азия.[1] Въпреки постоянния спад в заболяемост и смъртност, наблюдавани в световен мащаб в продължение на няколко десетилетия, тази тенденция е ограничена, особено при неиспаноговорящото бяло население.[2, 3] В тази група, особено при жени, рискът се асоциира с автоимунен гастрит.[2] Разпространението на СК е с изключителни различия по света, като областите с най-високи нива на заболяемост (> 60 на 100 000 мъже) са Източна Азия (Корея), Източна Европа и Централна и Латинска Америка. Обратно, в някои географски ширини се наблюдава ниска заболяемост (< 15 на 100 000 население), като например в Северна Америка, Северна Европа и Аф-

рика.[4] Морфологичните различия също са в съответствие с това епидемиологично разнообразие. Интестиналният тип аденокарцином преобладава в районите с висок риск, докато дифузният тип е относително по-често срещан в райони с нисък риск. Също така дисталните туморни заболявания на антрум и пилор са най-чести в страните с висок риск, докато злокачествените тумори на кардия са най-често срещани при западните нации, за които е характерна по-ниска заболяемост.[5] Мъжете и жените не са еднакво засегнати; заболяемостта е приблизително два пъти по-висока при мъже, отколкото при жени. Например в база-данни на GLOBOCAN кумулативният риск от СК до 74-годишна възраст при мъже спрямо жени през 2018 г. е 1.87% срещу 0.79%. При по-млади индивиди обаче съотношението мъже:жени е приблизително равно или дори показва преобладаване на жените.[6, 7] Стомашният карцином е изключително рядък при лица под 30 години.[4] При по-млади индивиди преобладават слабо кохезионни тумори от дифузен тип.[8-10]

Преживяемост при стомашен карцином

Скорошен доклад от Япония изнася данни, че без лечение 63% от пациентите с ранен СК ще прогресират до напреднал стадий на болестта в рамките на 5 години (6 до 88 месеца).[11] Ранният СК се приема като метастабилно биологично състояние с време на удвояване от порядъка на няколко години спрямо напреднал СК с време на удвояване от по-малко от година.[11, 12] Общата петгодишна преживяемост при лекуван ранен СК в повечето случаи от съвременната ера е над 90%: почти 100% за мукозни тумори и 80-90% за субмукозни тумори.[13-16] Степента на преживяемост е сходна между пациенти, подложени на ендоскопска резекция, и тези, подложени на хирургична резекция (петгодишна преживяемост от 96% и 94% по данни от едно проучване).[17-19] Процентът на рецидив след операция е приблизително 1% до 5% в доклади от Корея[17, 20] и Япония[21] и от 5% до 15% в проучвания от западноевропейски центрове[22]. Тези променливи честоти на рецидиви частично отразяват разлики в продължителността на проследяване, но може също да се дължат на разлики в патологичната диагноза.[23]

Роля на *Helicobacter pylori*

От откриването на Helicobacter pylori (HP) през 80-те години на миналия век се натрупаха много знания за тази Gram-отрицателна спирална бактерия и свързаните с нея болестни състояния. През 1994 г. Международната агенция за изследване на рака обяви HP за човешки канцероген от група I за стомашен аденокарцином.[24] Има също доказателства, че инфекцията с HP е рисков фактор за лимфоми, свързани със стомашната лигавица (MALT лимфоми). Въпреки тези ясни асоциации, има подчертана индивидуална вариабилност в изхода от инфекция с HP, като повечето пациенти развиват по-скоро не-неопластичен, отколкото неопластичен процес. Инфекцията с HP е свързана със сложно взаимодействие между генетични, фактори от околната среда и бактериални фактори, което потенциално обяснява възможните различни резултати след инфекция. Докато тези фактори не бъдат по-добре дефинирани и техните взаимодействия по-добре разбрани, практикуващите лекари трябва да ограничат тестването и лечението на HP до онези ситуации, при които има доказателства в подкрепа на реална клинична полза. По правили HP може да причини хроничен активен гастрит и атрофичен гастрит, които са ранни стъпки в последователността на канцерогенеза.[25, 26] При животински модели инфекцията с HP предизвиква стомашен аденокарцином.[27]

Освен това редица проучвания при хора показват ясна връзка между инфекция с HP и стомашен аденокарцином.[28-30] Връзката е доказана както при интестиналния, така и при дифузния подтип на СК.[28, 31]

Връзката между инфекцията с HP и стомашна карциногенеза при хора може да бъде илюстрирана със следните наблюдения:

- H. pylori е идентифициран хистологично в незасегнатата лигавица от стомах, съдържащ карцином или предракови промени (напр. атрофичен гастрит, със или без придружаваща интестинална метаплазия).[32, 33]

- Епидемиологичните проучвания показват силна връзка между HP-серопозитивност и СК. Например проучването EUROGAST на 17 популации от 13 различни страни (11 европейски държави, САЩ и Япония) установява шестократно повишен риск от СК при инфектирани с HP популации в сравнение с неинфектирани такива.[34]

- Два метаанализа на кохортни и случай-контрол проучвания, изследващи връзката между серопозитивност за HP и СК, установява, че инфекцията с HP е свързана с двойно повишен риск от развитие на стомашен аденокарцином.[28, 29] Относителният риск за СК е най-голям при по-млади пациенти (9.29% на възраст под 29 години), при които абсолютният риск все още е доста нисък.[28]

Международната агенция за изследване на рака изчислява, че 36% и 47% от всички ракови заболявания на стомаха, съответно в развити и в азвиващи се страни, се дължат единствено на инфекция с HP. Това представлява почти 350000 ракови заболявания на стомах годишно по света. Друг доклад показва, че от 12.7 милиона нови ракови заболявания, възникнали през 2008 г., частта, която се дължи на инфекции, е над 16% за HP.[35]

Въпреки ясната връзка между HP и стомашни аденокарциноми, само малка част от инфектираните индивиди ще развият СК. Смята се, че модулирането на ефектите на инфекцията от външни фактори, най-вече от околната среда (евентуално и разлики в щамовете на HP), влияе върху това дали инфекцията води до не-неопластичен или неопластичен процес.

За роля на HP в карциногенезата са предложени няколко хипотези, въпреки че точният механизъм не е напълно разбран.[36] Понастоящем се смята, че бактериалните свойства, реакцията на гостоприемника и факторите на околната среда играят основна роля.

Логично редуцирането на заболяемостта и смъртността от СК е свързано с успешното справяне с инфекцията с HP, промяна в начина на съхранение на храните, по-добра диагностика и напреднали терапевтични възможности.[37-39]

Редно е да се обърне внимание на факта, че докладваната петгодишна преживяемост в страни като Южна Корея и Япония е от 60.3% до 76.5%, което е много по-различно от петгодишната преживяемост в световен мащаб (20-40%).[37-43] Обяснението за това е въвеждането на масов популационен скрининг за СК в двете държави.

Скрининг при стомашен карцином

Ролята на скрининга за СК при асимптоматични индивиди се определя от честотата, методите за скрининг и терапевтичния подход. Популационен скрининг на национално ниво е въведен в Южна Корея и Япония, където честотата на СК е голяма. Двата метода, използвани за скрининг, са горна гастроинтестинална серия (рентгенологичен скрининг) и горна гастроинтестинална ендоскопия (ендоскопски скрининг).[44] Няколко проучвания докладват

по-висока честота на детекция на СК с горна ендоскопия в сравнение с рентгенологичния метод, поради което ендоскопията е все по-използван метод за скрининг.[45-47] Други обсервационни проучвания внушават, че скринингът за СК води до детекция на рак в ранен стадии и по този начин редуцира морталитета, свързан с него.[48-50] Ендоскопското проследяване на високорискови индивиди, като такива с премалигнени лезии или с фамилна анамнеза за СК, също се очаква да е високоефективно, макар че понастоящем липсват стандартизирани схеми.[51]

Възможности за скрининг и проследяване. Идеалният метод на скрининг за СК би трябвало да е безопасен, лесен, достъпен, валидиран и икономически изгоден. Използвани скринингови методи са гастроскопия, рентгенологична горна серия, серология за HP, серумен пепсиноген, серумна microRNA, серумен trefoil factor.[52-58] Най-използвани и утвърдени са гастроскопията и горната серия, поради това, че осигуряват визуализация на горния гастроинтестинален тракт.

Горната ендоскопия позволява директна визуализация на стомашната лигавица с възможност за вземане на биопсии от съмнителни участъци за диагностика на премалигнени лезии и СК. През последните години навлязоха т.нар. „напреднали“ или надградени ендоскопски техники, като теснолентово изобразяване (NBI), автофлуоресцентно изобразяване, увеличителна ендоскопия, конфокална лазерна ендомикроскопия, които се използват все по-широко и подобряват диагностичните възможности.[59-62] Горната серия позволява идентифициране на малигнени стомашни язви, инфилтративни лезии и в някой случаи – ранен СК. Използва се като метод за скрининг от 60-те години на миналия век в Япония и в проучвания *случай-контрола* демонстрира редукция на смъртността с 40% до 60%.[63] По-скорошни проучвания докладват по-висока чувствителност на горна ендоскопия за детекция на СК, сравнено с горна серия. Проучване от Япония докладва 2.9 до 3.8 пъти по-висока честота на детекция на СК с ендоскопия в сравнение с горна серия. Понастоящем горната ендоскопия е най-широко използван скринингов метод за СК в Япония и Южна Корея.[64]

Необходимо обаче е да се отбележи, че цената на гастроскопия в тези страни е сравнително ниска (около $40 в Южна Корея и около $112 в Япония). В повечето останали държави себестойността на изследването е много по-висока и това прави трудно въвеждането на ендоскопия като скринингов метод за СК, свързано с необходимост от повече подготвени ендоскописти, оборудване, както и потенциална свързаност с повишен риск от усложнения при процедурата.[65, 66]

Национални скринингови програми за стомашен карцином

Южна Корея има най-висока честота на СК в света и е първата държава, въвела горната ендоскопия като метод за масов скрининг. Препоръчва се всички, навършили 40 години, да бъдат ендоскопирани веднъж на две години.[67] Участието на населението в скрининговата програма се е повишило от 7.4% през 2002 г. на 45.4% през 2011 г.. Като метод за скрининг, прогресивно се повишава използването на горна ендоскопия в сравнение с горна серия – от 31.15% през 2002 г. на 72.55% през 2011 г.[64] От началото на масовия популационен скрининг, рискът от смърт от СК е намалял с 47%. Поради ниската цена на гастроскопия и липсата на разлика с цената на горна серия, гастроскопията е най-икономически ефективната възможност за скрининг[57] .

Япония е първата страна в света, въвела национална програма за скрининг за СК. През 1960 г. се въвежда скрининг с горна се-

рия в префектура Miyagi във връзка с висока честота на СК там, впоследствие през 1983 г. в цялата страна се препоръчва скрининг с ренгеноконтрастно изследване на всички, навършили 40 години. От 2015 г. горна ендоскопия е добавена в препоръките за скрининг и се превръща в алтернатива на горна серия. На скрининг за СК подлежат всички, навършили 50 години – или с горна серия, или с ендоскопия. Участието на населението в скрининговата програма е между 20.7% и 26.7%.[68-70] Цената на гастроскопия в Япония е $112, което е една от причините тя да бъде все по-предпочитан скринингов метод пред горна серия.[69-71]

Скринингови програми за СК съществуват и в други държави, но те обхващат определени рискови популации или територии, където се ригистрира висока честота на СК. В Тайван на скрининг подлежат жителите на остров Matsu поради високата честота на СК там. От 1995 г. на гастроскопия подлежат всички, при които се установява серумен пепсиноген под 30 ng/mL.[72] През 2004 г. Министерството на здравеопазването на Тайван въвежда масова програма за ерадикация на HP, според която на гастроскопия и ерадикация подлежат всички, при които се установява положителен резултат от дихателен тест за HP.[73] В Сингапур скринингът е фокусиран върху високорискови групи. Проучване доказва положителен икономически ефект при високорискови групи, като мъже с китайски произход на възраст между 50 и 70 години.[74] Китай също прилага скринингова програма за СК, но само в някои региони, където честотата на СК е по-висока.[75, 76]

Ефективност на скрининговите програми за стомашен карцином

Липсват рандомизирани проучвания относно ефект от скрининг по отношение на смъртността от СК и такива е трудно или невъзможно да бъдат проведени. Няколко проучвания *случай-контрол* са проведени в Корея, Япония и Китай.[77-86] В метаанализ, обобщаващ резултати от 10 азиатски проучвания (34000 индивиди), се докладва редукция на смъртността от СК с 40%. Не се доказва връзка между ендоскопски скрининг и промяна в честотата на СК.[86] Няколко японски проучвания докладват редукция в смъртността между 31% и 79%.[77, 78, 80-83] Най-голямо проучване е проведено в Корея и докладва редукция на смъртността с 47% при хора, някога скринирани за СК, в сравнение с некринирани.

Оптималният интервал за скрининг за СК с ендоскопия остава все още не напълно решен. Прекалено късият период между ендоскопии е свързан с детекция на СК в ранен стадии, но корелира с по-големи разходи, необходимост от обучени ендоскописти и оборудване и по-слаба мотивираност от страна на пациентите. От друга страна, по-големите интервали са свързани с детекция на СК в напреднал стадии и по-висока смъртност, независимо от по-голямата рентабилност. Проучване, включващо 2362 пациенти за оценка на ефект от ендоскопски скрининг върху преживяемост на пациенти със СК, доказва, че ендоскопска оценка с интервал от 1 до 3 години преди диагностициране на СК е свързана с най-висока редукция на смъртност.[87] Приема се, че интервал между скрининговите ендоскопии от 32 месеца е свързан с най-ниска смъртност.[87]

Въпреки че някои обсервационни проучвания предполагат, че скринингът в области с висока заболяемост от СК е допринесъл за откриване на карцином в ранни стадии и за цялостен спад на смъртността, няма данни от големи рандомизирани проучвания, показващи по-ниска смъртност, свързана със СК при скринирани популации.[88-95] В допълнение трябва да се вземат предвид отклоненията

във времето за изчакване, неточностите в продължителността и отклоненията при избора на скринингова популация, когато се оценява цялостната ефективност на скрининга, демонстрирана в обсервационни проучвания. В ретроспективно кохортно проучване на 19168 пациенти със СК в Корея пациентите с проведен ендоскопски скрининг и пациентите, скринирани с горна гастроинтестинална серия, имат значително по-голяма вероятност да бъдат диагностицирани с локализиран СК в сравнение с тези, които никога не са били скринирани (съответно 95%CI 1.9-2.3 и 95%CI 1.1-1.4).[95] Това проучване обаче не визира кои пациенти са били симптоматични или са били подложени на оценка на симптоми извън програмата за скрининг.

Рентабилност на скрининговите програми

Скринингът за СК може да бъде рентабилен за подгрупи с висок риск, но не и за популации с нисък риск.[96, 97] Анализ на ефективността на разходите установява, че във високорискова група от китайски мъже на възраст от 50 до 70 години (стандартизирана честота на СК от 25.9 на 100 000 души от населението) скринингът с горна ендоскопия на всеки две години е много ефективен от гледна точка на разходите ($28836 за качество-коригирани спестени години живот).[96] За разлика от това, предотвратяването на една смърт от СК при мъже в САЩ, ако се приеме, че честотата на СК е < 10 на 100 000 души от населението, ще струва приблизително $247600, което няма позитивна съпоставка с други общоприети интервенции за скрининг на онкологични болести. Затова именно проучване в САЩ доказва, че масов ендоскопски скрининг за СК при пациенти над 50 години не е рентабилен.[98] Друго проучване докладва икономическа ефективност на ендоскопски скрининг за СК при азиатски преселници в САЩ, особено за японци, корейци и китайци на възраст над 50 години. В Южна Корея са проведени няколко проучвания за рентабилност на скрининг за СК и три от тях доказват, че ендоскопски скрининг е икономически ефективен и е по-рентабилен в сравнение с този с рентгенологично изследване (горна серия).[99] Японско проучване доказва, че горната ендоскопия е най-добрият метод за детекция на ранен СК и ендоскопският скрининг е по-рентабилен в сравнение с рентгенологичния.

Качество на ендоскопията и пропуснати карциноми

Стомашните карциноми, пропуснати при ендоскопия, са съществен проблем и процентът им варира в различните страни в зависимост от честота на СК, наличие на програми за скрининг, индикации за ендоскопия и др. Пропуснатите СК са между 2% и 10% в западните популации и между 20% и 40% в Източна Азия.[100] Основна роля имат опитът на ендоскописта и времето и сиетематичността на огледа на стомашната мукоза. Японско проучване докладва, че ако ендоскопистът е с опит по-малък от 500 процедури, рискът от пропускане на СК нараства три пъти.[101] Корейско проучване докладва, че ако времето за оглед на стомашната лигавица е повече от 3 минути, зачително се покачва нивото на детекция на ранен СК или дисплазия.[102] Според Европейската асоциация по гастроинтестинална ендоскопия (ESGE) минималното време за инспекция при диагностична горна ендоскопия е 7 минути.[103]

Проследяване на високорискови популации

Програмите за масов скрининг за СК в Корея и Япония са икономически изгодни и безспорно водят до снижение на смърт-

ността от СК. Провеждането им в тези държави е оправдано във връзка с ниската цена на гастроскопия и високата честота на СК. В повечето останали страни прилагане на програми за масов скрининг е трудно и неоправдано поради ограничени медицински ресурси, висока цена на ендоскопски изследвания и ниска честота на СК. Поради това в тези страни се прилага проследяваща горна ендоскопия при индивиди с повишен риск за СК, но липсват международно утвърдени препоръки. Интензитетът на т.нар. селективен скрининг трябва да се основава на оценка на степен на риск при всеки пациент, възможност за лечение, ако бъде открита лезия, и готовност да се приемат несигурните ползи и рискове от програмата за скрининг. Не е ясно дали ерадикацията на HP може да обърне или намали риска от прогресиране на прекурсорни лезии.[104-11]

Индивиди с повишен риск за СК включват тези със: стомашни аденоми, пернициозна анемия, стомашна интестинална метаплазия, фамилна аденоматозна полипоза, синдром на *Lynch*, синдром на *Peutz-Jeghers* и синдром на ювенилна полипоза. Например според препоръките на ESGE на проследяване подлежат именно пациентите с атрофичен гастрит, интестинална метаплазия и дисплазия. Интервалът на проследяване варира според степента на разпространение на атрофията и интестиналната метаплазия, както и според степента на дисплазията – между 6 месеца и 3 години. Според Американската гастроентерологична асоциация (AGA) интестиналната метаплазия сама по себе си не е индикация за ендоскопско проследяване, а само ако е в съчетание с фамилна обремененост, расова принадлежност или когато ангажира голяма площ от стомашната мукоза. Препоръките в Япония са за ендоскопско проследяване през интервал от 1 до 2 години при пациенти със стомашна атрофия. Според друго проучване високо рисковите индивиди успешно се идентифицират посредством серологичен тест за HP, заедно с определяне на серумното ниво на пепсиногена. Друг фактор е фамилната обременост, увеличаваща риска за развитие на СК от 2 до 10 пъти.

Липсват препоръки за проследяване при членове на семейства на пациенти със спорадичен СК. Малка част от СК-и са свързани с наследствени синдроми. При роднини на пациенти със хередитарен дифузен СК се препоръчва ежегодно ендоскопско проследяване в случай, че не се извърши гастректомия. С повишен риск са и пациенти, лекувани в миналото хирургично или ендоскопски за СК. Карцином в остатъчен стомах се развива в 3% до 4% годишно, поради което се препоръчва редовно ендоскопско проследяване – веднъж годишно или веднъж на две години.

Заключение

Стомашният карцином е един от най-честите карциноми в световен мащаб, с големи географски вариации в честотата. Ежегодно повече от половината случай се диагностицират в Източна Азия. В Япония и Корея успешно се прилагат програми за масов скрининг, които доказано довеждат до намаляване на смъртността от СК и са икономически изгодни. Горната ендоскопия е предпочитан скринингов метод, който редуцира смъртността от СК в по-голяма степен от рентгеновото изследване. Масовото му приложение в Япония и Корея е оправдано поради ниската му цена при същевременно висока честота на СК в тези региони. Оптималният интервал за ендоскопски скрининг е между 1 и 3 години. Редуциране на честотата на пропуснатите при ендоскопия карциноми се постига с повишаване на качеството на ендоскопското изследване, увеличаване на времето за обследване на стомашната мукоза и подготовка на оптимален брой опитни ендоскописти. В региони

с по-ниска честота на СК масов ендоскопски скрининг не е оправдан и е необходимо вниманието да се насочи към проследяване на рискови популации. За такива се приемат пациентите със стомашна атрофия, интестинална метаплазия, дисплазия, оперирани за СК, след ендоскопска резекция за ранен СК и такива с фамилна обремененост.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008; 9 (3): 279-287
2. Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study. *Gut* 2000; 47: 618
3. Kohli Y, Kawai K, Fujita S. Analytical studies on growth of human gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3: 129
4. Maehara Y, Orita H, Okuyama T, et al. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 1992; 79: 245
5. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut* 1997; 41: 142
6. Yasuda K, Shiraishi N, Suematsu T, et al. Rate of detection of lymph node metastasis is correlated with the depth of submucosal invasion in early stage gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2119
7. Okada K, Fujisaki J, Yoshida T, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Endoscopy* 2012; 44: 122
8. Choi IJ, Lee JH, Kim YI, et al. Long-term outcome comparison of endoscopic resection and surgery in early gastric cancer meeting the absolute indication for endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 333
9. Wang S, Zhang Z, Liu M, et al. Endoscopic resection compared with gastrectomy to treat early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0144774
10. Pyo JH, Lee H, Min BH, et al. Long-term outcome of endoscopic resection vs. surgery for early gastric cancer: A non-inferiority-matched cohort study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 240
11. Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, Morii T. Natural history of early gastric cancer: A non-concurrent, long term, follow up study. *Gut* 2000; 47: 618
12. Kohli Y, Kawai K, Fujita S. Analytical studies on growth of human gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3: 129
13. Maehara Y, Orita H, Okuyama T, et al. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 1992; 79: 245
14. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut* 1997; 41: 142
15. Yasuda K, Shiraishi N, Suematsu T, et al. Rate of detection of lymph node metastasis is correlated with the depth of submucosal invasion in early stage gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2119
16. Okada K, Fujisaki J, Yoshida T, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Endoscopy* 2012; 44: 122
17. Choi IJ, Lee JH, Kim YI, et al. Long-term outcome comparison of endoscopic resection and surgery in early gastric cancer meeting the absolute indication for endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 333
18. Wang S, Zhang Z, Liu M, et al. Endoscopic resection compared with gastrectomy to treat early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0144774
19. Pyo JH, Lee H, Min BH, et al. Long-term outcome of endoscopic resection vs. surgery for early gastric cancer: A non-inferiority-matched cohort study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 240
20. Youn HG, An JY, Choi MG, et al. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 448
21. Hiki Y, Shimao H, Mieno H, et al. Modified treatment of early gastric cancer: Evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication groups. *World J Surg* 1995; 19: 517
22. Percivale P, Bertoglio S, Muggianu M, et al. Long-term postoperative results in 54 cases of early gastric cancer: the choice of surgical procedure. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 436
23. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *Lancet* 1997; 349: 1725

24. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 1
25. Siurala M, Varis K, Wiljasalo M. Studies of patients with atrophic gastritis: A 10-15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1966; 1: 40
26. Kimura K. Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* 1972; 63: 584
27. Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115: 642
28. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169
29. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373
30. Persson C, Jia Y, Pettersson H, et al. H. pylori seropositivity before age 40 and subsequent risk of stomach cancer: A glimpse of the true relationship? *PLoS One* 2011; 6: e17404
31. Hansson LR, Engstrand L, Nyren O, Lindgren A. Prevalence of Helicobacter pylori infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 885
32. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, et al. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 640
33. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The association of Helicobacter pylori with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 1993; 71: 297
34. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993; 341: 1359
35. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 607
36. Crowe SE. Helicobacter infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 32
37. Balakrishnan M, George R, Sharma A, et al. Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19 (8): 36
38. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol* 2019; 14 (1): 26-38
39. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 239-248
40. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391 (10125): 10231275
41. Hong S, Won YJ, Park YR, et al. Cancer Statistics in Korea: Incidence, mortality, survival, and prevalence in 2017. *Cancer Res Treat* 2020; 52 (2): 335-350
42. Matsuda T, Ajiki W, Marugame T, et al. Population-based survival of cancer pa- tients diagnosed between 1993 and 1999 in Japan: a chronological and interna- tional comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41 (1): 40-51
43. Collaborators GBDSC. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (1): 42-54
44. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (3): 351-365
45. Choi KS, Jun JK, Park EC, et al. Performance of different gastric cancer screening methods in Korea: A population-based study. *PLoS One* 2012; 7 (11): e50041
46. Tashiro A, Sano M, Kinameri K, et al. Comparing mass screening techniques for gastric cancer in Japan. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (30): 4873-4874
47. Lee HY, Park EC, Jun JK, et al. Comparing upper gastrointestinal X-ray and endoscopy for gastric cancer diagnosis in Korea. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (2): 245-250
48. Hisamichi S, Sugawara N, Fukao A. Effectiveness of gastric mass screening in Japan. *Cancer Detect Prev* 1988; 11 (3-6): 323-329
49. Jun JK, Choi KS, Lee HY, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer screening program in reducing gastric cancer mortality. *Gastroenterology* 2017; 152 (6): 1319-1321

50. Murakami R, Tsukuma H, Ubukata T, et al. Estimation of validity of mass- screening program for gastric-cancer in Osaka, Japan. *Cancer* 1990; 65 (5): 1255-1260

51. Oshima A, Hirata N, Ubukata T, et al. Evaluation of a mass-screening program for stomach-cancer with a case-control study design. *Int J Cancer* 1986; 38 (6): 829-833

52. Aikou S, Ohmoto Y, Gunji T, et al. Tests for serum levels of trefoil factor family proteins can improve gastric cancer screening. *Gastroenterology* 2011; 141 (3): 837

53. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38 (4): 259-267

54. Miki K, Morita M, Sasajima M, et al. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (9): S46

55. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005; 54 (6): 764-768

56. Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S, et al. Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: A case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42 (6): 760-764

57. Cho E, Kang MH, Choi KS, et al. Cost-effectiveness outcomes of the national gastric cancer screening program in South Korea. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14 (4): 2533-2540

58. Cui L, Lou YR, Zhang XJ, et al. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer using piRNAs as markers. *Clin Biochem* 2011; 44 (13): 1050-1057

59. Lim LG, Yeoh KG, Salto-Tellez M, et al. Experienced versus inexperienced confocal endoscopists in the diagnosis of gastric adenocarcinoma and intestinal metaplasia on confocal images. *Gastrointest Endosc* 2011; 73 (6): 1141-1147

60. Shaw D, Blair V, Framp A, et al. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut* 2005; 54 (4): 461-468

61. Mayinger B, Jordan M, Horbach T, et al. Evaluation of in vivo endoscopic autofluorescence spectroscopy in gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2004; 59 (2): 191-198

62. Tajiri H, Doi T, Endo H, et al. Routine endoscopy using a magnifying endoscope or gastric cancer diagnosis. *Endoscopy* 2002; 34 (10): 772-777

63. Fukao A, Tsubono Y, Tsuji I, et al. The evaluation of screening for gastric cancer in Miyagi Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 1995; 60 (1): 45-48

64. Lee S, Jun JK, Suh M, et al. Gastric cancer screening uptake trends in Korea: Results for the National Cancer Screening Program from 2002 to 2011: A prospective cross-sectional study. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94 (8): e533

65. Kim GH, Liang PS, Bang SJ, et al. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc* 2016; 84 (1): 18-28

66. Kato M, Asaka M. Recent development of gastric cancer prevention. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42 (11): 987-994

67. Yoo KY. Cancer control activities in the Republic of Korea. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38 (5): 327-333

68. Hamashima C, Kim Y, Choi KS. Comparison of guidelines and management for gastric cancer screening between Korea and Japan. *Value Health* 2015; 18 (3): A272

69. Hamashima C. Systematic Review G, Guideline Development Group for Gastric Cancer Screening G. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48 (7): 673-683

70. Shabana M, Hamashima C, Nishida M, et al. Current status and evaluation of endoscopic screening for gastric cancer. *Jpn J Cancer Detect Diagn* 2010; 17: 229–35 [In Japanese]

71. Hamashima C, Goto R. Potential capacity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. *Cancer Sci* 2017; 108 (1): 101-107

72. Liu CY, Wu CY, Lin JT, et al. Multistate and multifactorial progression of gastric cancer: results from community-based mass screening for gastric cancer. *J Med Screen* 2006; 13 (Suppl 1): S2-5

73. Lee YC, Wu HM, Chen TH, et al. A community-based study of Helicobacter pylori therapy using the strategy of test, treat, retest, and re-treat initial treatment failures. *Helicobacter* 2006; 11 (5): 418-424

74. Dan YY, So JB, Yeoh KG. Endoscopic screening for gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (6): 709-716

75. WC Y. Progress in early detection and treatment for gastric cancer. *Zhongguo Zhong Liu* 2009; 18: 695-699

76. Yuan Y. Population-based gastric cancer screening in Zhuanghe, Liaoning, from 1997 to 2011. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2012; 34 (7): 538-542

77. Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, et al. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One* 2013; 8 (11): e79088

78. Matsumoto S, Yoshida Y. Efficacy of endoscopic screening in an isolated island: a case-control study. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33 (1): 46-49

79. Chen Q, Yu L, Hao CQ, et al. Effectiveness of endoscopic gastric cancer screening in a rural area of Linzhou, China: Results from a case-control study. *Cancer Med* 2016; 5 (9): 2615-2622

80. Hamashima C, Shabana M, Okada K, et al. Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic and radiographic screening. *Cancer Sci* 2015; 106 (12): 1744-1749

81. Hosokawa O, Miyanaga T, Kaizaki Y, et al. Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43 (9): 1112-1115

82. Riecken B, Pfeiffer R, Ma JL, et al. No impact of repeated endoscopic screens on gastric cancer mortality in a prospectively followed Chinese population at high risk. *Prev Med* 2002; 34 (1): 22-28

83. Matsumoto S, Yamasaki K, Tsuji K, et al. Results of mass endoscopic examination for gastric cancer in Kamigoto Hospital, Nagasaki Prefecture. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (32): 4316-4320

84. Hamashima C, Ogoshi K, Narisawa R, et al. Impact of endoscopic screening on mortality reduction from gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (8): 2460-2466

85. Kim H, Hwang Y, Sung H, et al. Effectiveness of gastric cancer screening on gastric cancer incidence and mortality in a community-based prospective cohort. *Cancer Res Treat* 2018; 50 (2): 582-589

86. Zhang X, Li M, Chen ST, et al. EndoscopiC SCreening in Asian Countries is asso- ciated with reduced gastric cancer mortality: A meta-analysis and systematic review. *Gastroenterology* 2018; 155 (2): 347-354

87. Choi SI, Park B, Joo J, et al. Three-year interval for endoscopic screening may reduce the mortality in patients with gastric cancer. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2019; 33 (3): 861-869

88. Murakami R, Tsukuma H, Ubukata T, et al. Estimation of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan. *Cancer* 1990; 65: 1255

89. Hisamichi S, Sugawara N, Fukao A. Effectiveness of gastric mass screening in Japan. *Cancer Detect Prev* 1988; 11: 323

90. Fukao A, Tsubono Y, Tsuji I, et al. The evaluation of screening for gastric cancer in Miyagi Prefecture, Japan: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 1995; 60: 45

91. Oshima A, Hirata N, Ubukata T, et al. Evaluation of a mass screening program for stomach cancer with a case-control study design. *Int J Cancer* 1986; 38: 829

92. Tsuji I, Fukao A, Sugawara N, et al. Cost-effectiveness analysis of screening for gastric cancer in Japan. *Tohoku J Exp Med* 1991; 164: 279

93. Kunisaki C, Ishino J, Nakajima S, et al. Outcomes of mass screening for gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 22.

94. Inaba S, Hirayama H, Nagata C, et al. Evaluation of a screening program on reduction of gastric cancer mortality in Japan: Preliminary results from a cohort study. *Prev Med* 1999; 29: 102

95. Choi KS, Jun JK, Suh M, et al. Effect of endoscopy screening on stage at gastric cancer diagnosis: results of the National Cancer Screening Programme in Korea. *Br J Cancer* 2015; 112: 608

96. Dan YY, So JB, Yeoh KG. Endoscopic screening for gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 709

97. Yeh JM, Hur C, Ward Z, et al. Gastric adenocarcinoma screening and prevention in the era of new biomarker and endoscopic technologies: A cost-effectiveness analysis. *Gut* 2016; 65: 563

98. Gupta N, Bansal A, Wani SB, et al. Endoscopy for upper GI cancer screening in the general population: A cost-utility analysis. *Gastrointest Endosc* 2011; 74 (3): 610-624

99. Chang HS, Park EC, Chung W, et al. Comparing endoscopy and upper gastroin- testinal X-ray for gastric cancer screening in South Korea: A cost-utility analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13 (6): 2721-2728

100. Veitch AM, Uedo N, Yao K, et al. Optimizing early upper gastrointestinal cancer detection at endoscopy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12 (11): 660-667

101. Kato M, Nishida T, Yamamoto K, et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer

after curative endoscopic resection for early gastric cancer: A multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut* 2013; 62 (10): 1425-1432

102. Park JM, Huo SM, Lee HH, et al. Longer observation time increases proportion of neoplasms detected by esophagogastroduodenoscopy. *Gastroenterology* 2017; 153 (2): 460-469

103. Bisschops R, Areia M, Coron E, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: A European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2016; 48 (9): 843-864

104. de Jong D, van Dijk WC, van der Hulst RW, et al. CagA+ H. pylori strains and gastric lymphoma. *Gastroenterology* 1997; 113: 2022

105. Forbes GM, Warren JR, Glaser ME, et al. Long-term follow-up of gastric histology after Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 670

106. Annibale B, Aprile MR, D'ambra G, et al. Cure of Helicobacter pylori infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 625

107. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881

108. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom Helicobacter pylori was eradicated. *Ann Intern Med* 2001; 134: 380

109. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection: A prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7

110. Kokkola A, Sipponen P, Rautelin H, et al. The effect of Helicobacter pylori eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 515

111. Ito M, Haruma K, Kamada T, et al. Helicobacter pylori eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: A 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1449

ГЕНЕТИЧНО КОНСУЛТИРАНЕ ЗА СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

акад. проф. д-р Драга Тончева, дбн

Българска академия на науките

ГЕНЕТИЧНО КОНСУЛТИРАНЕ ЗА СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

акад. проф. д-р Драга Тончева, дбн

Българска академия на науките

ОБЗОР

Генетичното консултиране е специфична медицинска дейност, която се извършва от лекари с придобита клинична специалност по *Медицинска генетика* след 4 годишно обучение. Медикогенетичните консултанти помагат на пациентите да разберат сложната генетична информация, която има пряко отношение към техния медицински проблем, за да могат пациентите съзнателно да действат проактивно при вземане на решения за терапевтични подходи и възможности за превенции.

Тази обзорна статия обобщава генетичните аспекти на наследствения дифузен стомашен карцином (СК), както и проблемите на медико-генетичното консултиране и управление на риска, подчертавайки необходимостта от ранно разпознаване, въвеждане на мултидисциплинарен подход и приемане на консенсусни насоки за поведение в близко бъдеще.

Увод

Генетиката и геномиката станаха неотменна част от ръководствата за поведение при ракови заболявания. Задачата на генетичния консултант е да определи риска за развитие на определени карциноми при здрави лица или да установи риска за развитие на нов карцином при болни. Резултатите от генетичното изследване помагат да се определи риска за наследствен рак в потомството на болни и други родственици.

Консултацията се базира на уточнена клинична диагноза и на подробна информация за личната и фамилна история на болестта. Много ракови гени асоциират с развитие на множество различни типове карциноми. Тъй като пациентите се интересуват от генетични изследвания, те не са наясно дали са добри кандидати за такива изследвания. На базата на тяхната индивидуална и фамилна бремененост генетичният консултант може да определи кой тест е подходящ за тях. Консултиращият лекар обсъжда с пациента методичните възможности и времевата рамка за поставяне на генетична диагноза, дава информация за същността, ползата и ограниченията на генетичното изследване преди неговото провеждане и предоставя информирано съгласие, в което са описани ползите и рискът от провеждане

на генетично изследване и друга релевантна информация.

След извършване на генетичното изследване резултатите могат да бъдат следните: позитивна находка на патогенен вариант, асоцииран с болестта; получен вариант с неизвестно клинично значение (VUS) или нормален вариант.

При позитивен резултат от генетичния анализ консултантът обсъжда генетичните проблеми с мултидисциплинарен екип, извършва повторна медико-генетична консултация като предоставя на пациента съвременна информация за функционалната значимост на патогенния вариант и значението му за възникване и развитие на болестта, за типа на наследяване на генетичния дефект, прави преценка на възможностите за прецизирана терапия, определя риска за потомството и роднините и предоставя писмено заключение. При позитивен резултат се препоръчва каскадно изследване на членове на фамилията за носителство на генетичния дефект, за да бъдат определени индивиди с повишен риск за заболяване, при които има възможност за скрининг, ранна диагноза и превенция на болестта.

Установяването на вариант с неизвестно клинично значение означава, че за него няма достатъчна информация за ролята му във възникването на рака. Изискват се допълнителни разширени изследвания, които биха могли да го валидират като патогенен или бенигнен вариант.

Негативният резултат означава, че не е диагностицирана специфична патогенна мутация/и в изследваните гени и намалява вероятността за наследствена форма на рак във фамилията.

Стомашен карцином

Подобно на другите карциноми, стомашният карцином (СК) може да бъде: (1) спорадичен (65%), който се характеризира с липса на други болни роднини от същия карцином във фамилията и обикновено се развива при пациенти над 50 години; (2) фамилен (15-25%) с няколко болни роднини, който се дължи на комбинирано действие на споделени фактори на средата, стил на живот и генетични фактори и се развива след 50-годишна възраст; (3) наследствен (5-10%), при който има множество роднини с един тип рак. Наследствената форма има генетичен дефект, който създава повишен риск за онкологична болест. Развива се в по-млада възраст (≤ 50-годишна възраст).

По правило СК с генетична компонента може да бъде свързан с наследствени ракови синдроми или може да бъде наследствен дифузен СК (HDGC).

Наследствени ракови синдроми, асоциирани със СК

- Lynch синдром[1] (HNPCC – наследствен не-полипозен колоректален карцином) – генетичен дефект в *MMR*-гени за поправка на неправилно сдвоени бази, който създава генетичен риск за СК в 1-13%;
- Li-Fraumeni синдром[2] – патогенни мутации в тумор-супресорен ген *TP53*, определящи риск за СК в 1-4%;
- Peutz-Jeghers синдром[3] – генетични дефекти в ген *STK11*; рискът за СК е 29%;
- Фамилна аденоматозна полипоза (FAP)[4] – мутации в *APC*-гена, създават доживотен риск за аденокарцином и проксимална полипоза на стомаха в 1% (GAPPS – Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach);
- Ювенилна полипоза[5] – мутации в гена *SMAD4* или *BMPR1A*.

Наследствен СК

Индикациите за генетично тестване на герминативни мутации при наследствен

СК са описани в NCCN Guidelines Version 1.2021[6] и включват:

- Пациент с ранно начало на СК преди 40-годишна възраст;
- Пациент със СК, диагностициран < 50-годишна възраст, който има един роднина от първа степен и един роднина от втора степен със СК;
- Пациент със СК на всяка възраст, които имат двама или повече роднини от първа или втора степен на родство със СК;
- Пациент със СК и карцином на гърда, като единият карцином е диагностициран преди 50-годишна възраст;
- Пациент със СК на всяка възраст и фамилна история на карцином на гърда в роднина от първи или втора степен.
- Фамилен/наследствен СК може да се прояви в три генетични варианти:
- Наследствен дифузен СК (HDGC), асоцииран с герминативна мутация предимно в ген *CDH1* или по-рядко в *CTNNA1,* или свързан в по-слаба степен с други редки герминативни мутации;
- Фамилен интестинален СК (FIGC) без идентифициран до момента генетичен дефект.
- Аденокарцином и проксимална полипоза на стомаха (GAPPS) с *APC* герминативна мутация;

Наследствен дифузен СК (HDGC) със CDH1 мутация

При пациенти, които отговарят на точно дефинирани и актуализирани NCCN критерии се предлага генетично тестване на *CDH1*[7]:

- Пациенти с ранно начало на СК, диагностициран преди 40-годишна възраст;
- Пациенти със СК, диагностициран < 50-годишна възраст, които имат един роднина от първа степен и един роднина от втора степен със СК;
- Пациенти със СК на всяка възраст, които имат двама или повече роднини от първа или втора степен на родство със СК;
- Пациенти със СК и карцином на гърда, от които единият карцином е диагностициран преди 50-годишна възраст;
- Пациенти със СК на всяка възраст и фамилна история за карцином на гърда в роднина от първи или втора степен, диагностициран преди 50-годишна възраст;
- Лична или фамилна история на цепки на устната/небцето в пациент с DGC[8].

Около 65% от носителите на герминативни *CDH1*-мутации, установени с мултигенни тестове, не отговарят на тези критерии.

Тумор-супресорният ген *CDH1* кодира синтез на класически кадхерин от суперфамилията на кадхерините, който осъществява калций-зависима междуклетъчна адхезия.[9,10] Генният продукт (протеин) притежава 5 екстрацелуларни повтори, трансмембранен район и високо консервативна цитоплазмена опашка. Този ген образува генен клъстер с други членове на суперфамилията на кадхерините и продуцира множество транскрипционни варианти чрез процеса на алтернативен сплайсинг.

Наследственият дифузен СК (HDGC) асоциира с кодиращи мутации (в 36% от случаите) или делеции (4%) в *CDH1*-гена, метилиране на промотора на *CDH1*-гена (1%) или мутации в други кандидат гени (6%). Останалите случаи (53%) с HDGC са *CDH1*-негативни (*Фиг. 1*).

Фигура 1. *Герминативни мутации при наследствен HDGC карцином*

Типове герминативни мутации в CDH1-гена

По литературни данни броят на герминативни мутации в *CDH1*-гена в райони с ниска честота на СК е значително по-висок (122 герминативни мутации на E-cadherin) в сравнение с райони с висока честота (16 мутации). Герминативните мутации в екзоните на *CDH1*-гена са предимно миссенс варианти (ClinVar Miner website, 28 February 2022).

CDH1-големи делеции възникват чрез механизми, включващи главно неалелна хомоложна рекомбинация в Alu повтарящи се последователности. Тъй като откриването на патогенни *CDH1*-мутации е полезно за HDGC семейства, генетичните изследвания на рискови семейства трябва да търсят и делеции в гена.[11]

Анормалното метилиране на промотора на *CDH1*-гена води до загуба на генна експресия в 1% от пациентите с наследствен дифузен СК (HDGC), което предполага, че метилирането на промотора не може да функционира като „втори генетичен удар“ в генезиса на този вид рак.[12] Метилирането на *CDH1*-промотора може да бъде свързано с карциногенеза на гърда и показва лоша прогноза при пациенти с карцином на гърда.[13]

Тип на наследяване на герминативни мутации в CDH1-гена

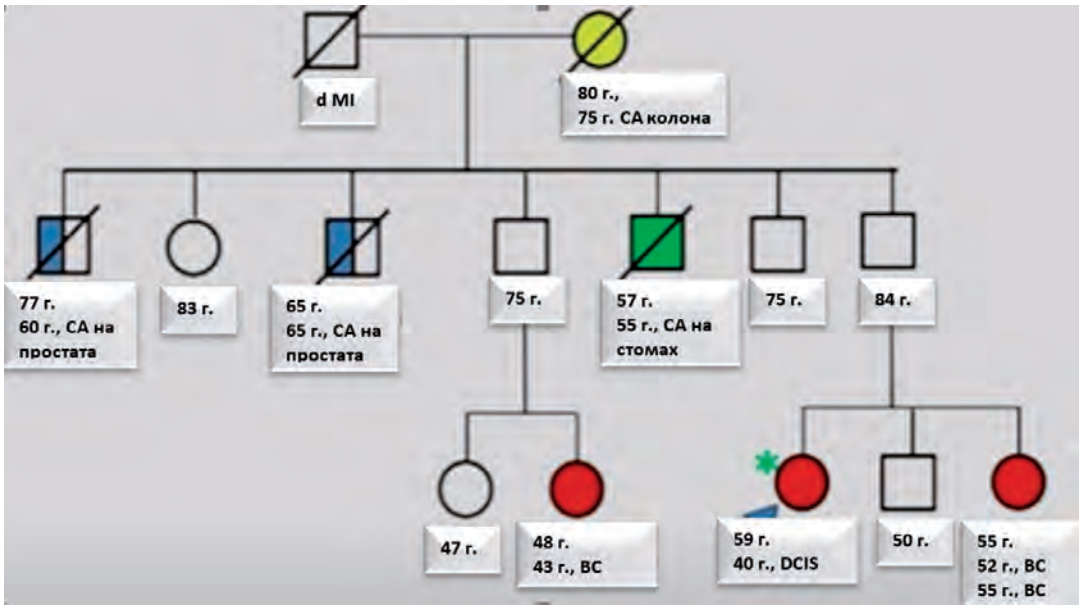
Герминативната мутация в *CDH1*-гена се наследява по автозомно доминантен модел. Носителите на *CDH1*-герминативна мутация имат 70-80% доживотен риск за СК и в 40% – за карцином на гърда (първичен лобуларен), а в Нова Зеландия – за метастатичен СК. Важни клинични индикации при носителство на мутация са: данни за фамилни случаи, лобуларен карцином на гърда, ранно диагностициран карцином, цепки на устни/небце. При идентифицирана *CDH1*-герминативна мутация носителите са подходящи за включване в програми за редукция на риска[14-17] (*Фиг. 2*).

Взимането на решения за поведение при носители на *CDH1*-мутация среща големи предизвикателства и поставя много въпроси, на които е трудно да се отговори: (1) дали всеки пациент е показан за профилактична гастректомия и (2) кога е най-подходящото време да се направи гастректомия. Гастректомията намалява смъртността от рак и удължава продължителността на живот. Проблемът за оптималното време за гастректомията при носители на *CDH1*-герминативна мутация възниква във връзка с различна пенетрантност и експресивност на мутациите и въпросите около клетките тип „пръстен с камък“ (signet-ring cell) в биопсичен материал, които биха довели до метастатичен СК. Определено е, че оптималната възраст за гастректомия е около 39 години за мъже и 30 години за жени.

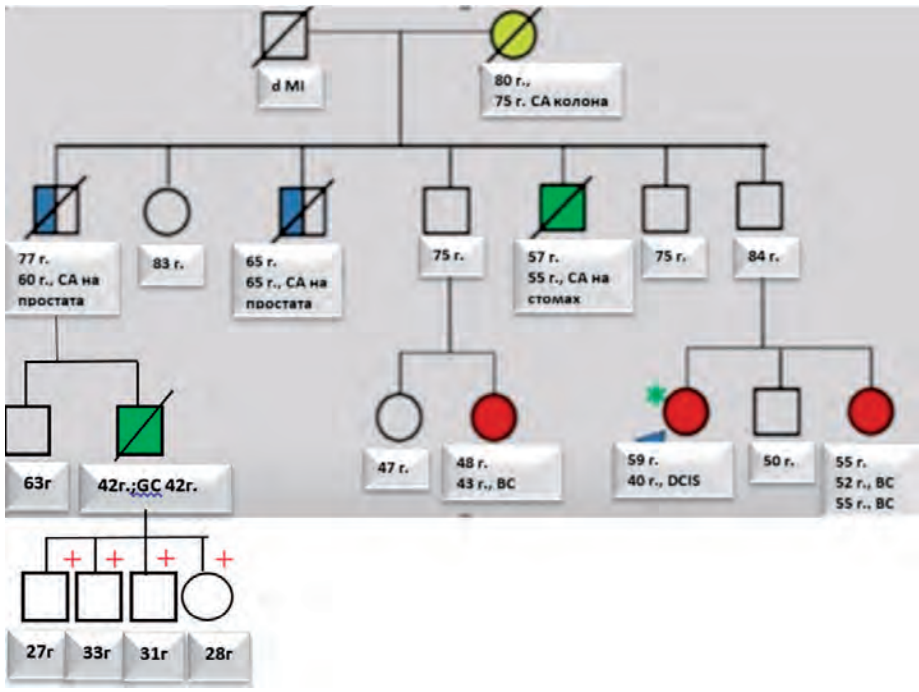
Фигура 2. *Програми за редукция на риска при носителство на CDH1-герминативни мутации*

С въвеждането на панели за наследствени карциноми възникват неочаквани находки, описани от Elena M. Stoffel, Director Cancer Genetics Clinic, Division of Gastroenterology, University of Michigan[18,19], които са повод за медико-генетична консултация на членове на две фамилии.

Жена на 59 години с карцином на гърда от 40-годишна възраст, която има двама роднини с карцином на гърда (сестра и първа братовчедка), е изследвана с панел за наследствен рак (*Фиг. 3*). Анализът доказва носителство на *CDH1*-герминативна мутация. Нейната сестра има един дуктален и един лобуларен карцином на гърда. Пациентката взима решение за горна ендоскопия, която не разкрива клетки тип „пръстен с камък“, но въпреки това тя се подлага на превантивна гастректомия. Хистологичната находка доказва аденокарцином тип „пръстен с камък“.



Фигура 3а. *Родословие №1*

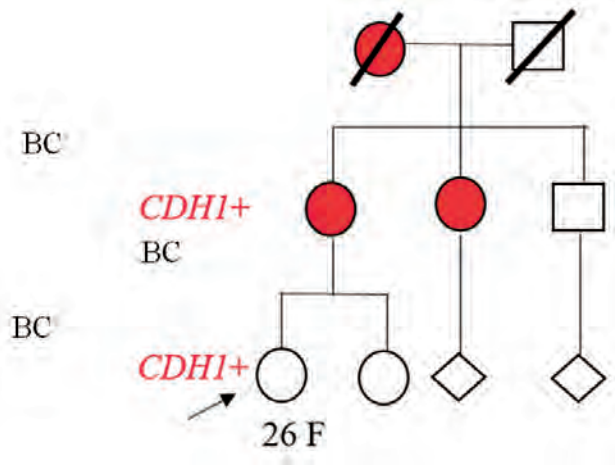


Фигура 3б. *Разширено родословие №1*

При разширяване на генеалогичното проучване е събрана допълнителна информация за починал първи братовчед на 42 години от СК, който има четири деца, с които не са поддържали връзка (*Фиг. 3б*). Те също са получили медико-генетична консултация и са дали съгласие за генетично изследване. Резултатите са позитивни и доказват носителство на *CDH1*-герминативна мутация. От тях 75% имат клетки тип „пръстен с камък“ в биопсичен материал от ендоскопия. Четиримата взимат решение да си направят профилактична гастректомия, поради определен висок генетичен риск за СК.

Медико-генетичната консултация е още по-сложна при втората описана фамилия с пробанд млада жена на 26 години и трима роднини с пременопаузален карцином на гърда, без СК (*Фиг. 4*). Тестът с панел за наследствени ракови заболявания е разкрил носителство на *CDH1*-патогенна мутация.

В биопсичния материал на пробанда, взет при горна ендоскопия, не са диагностицирани клетки тип „пръстен с камък“. Тази пациентка е с риск за развитие, както на карцином на гърда, така и на СК. Медико-генетичната консултация на двете пациентки и здравата жена е изправена пред голямо предизвикателство, тъй като липсва достоверен скринингов тест за ранна диагноза.



Фигура 4. *Родословие №2*

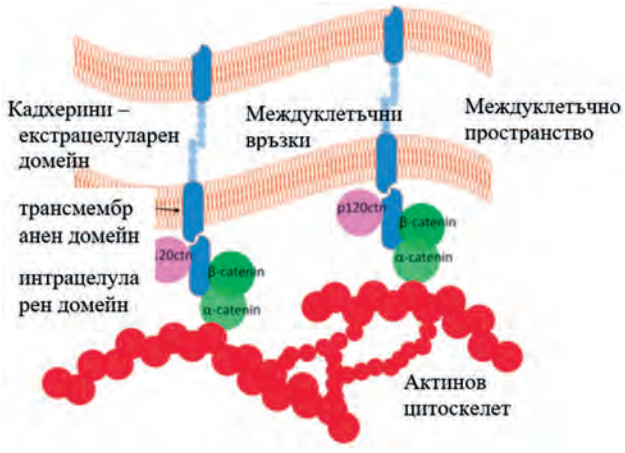
Наследствен дифузен СК (HDGC) с CTNNA1-герминативна мутация или други мутации

Клинична особеност при носителство на герминативна *CTNNA1*-мутация е, че в литературата липсват данни за доживотен риск за развитие на СК и за асоциираност с други онкологични болести. По правило HDGC се развива в млада възраст и има фамилно клъстериране. Генът *CTNNA1* дава инструкции за синтез на протеина бета-катенин, който играе важна роля за многостъпалните процеси на клетъчната адхезия, комуникации и Wnt сигнални пътища между клетките[20] (*Фиг. 5*). Генът *CTNNA1* действа като онкоген. При активиращи мутации генният продукт е в излишък. Той се натрупва в клетката, преминава към клетъчното ядро и предизвиква некотролирана клетъчна пролиферация. Соматични мутации в *CTNNA1* са идентифицирани при дезмоидни тумори, тумор на *Wilms*, алдостерон-продуциращ аденом, овариален карцином и други карциноми, включително колоректален, хепатоцелуларен, овариален, ендометриален, кожен и др.

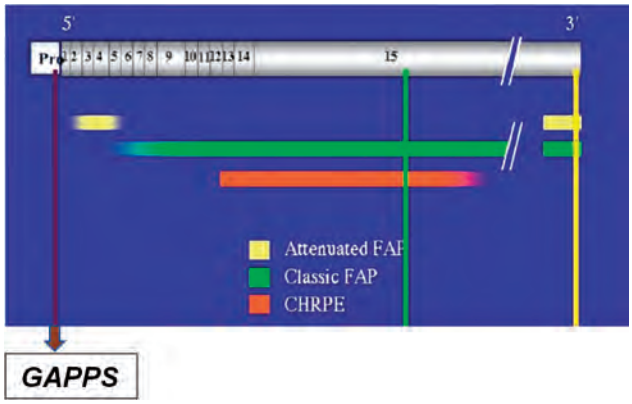
Други гени, за които има данни от метаанализи за асоциираност с HDGC и за потенциално значение като важни биомаркери за прогресия и терапевтични цели, са: мутации в *TP53*-тумор-супресорен ген, свързани с метастази на СК в азиатска популация, патогенни мутации в *BRCA2*, които повишават специфичния риск за СК с RR = 2.15 (1.98-2.33). [22, 23] Тези наблюдения трябва да бъдат допълнително проверени при проспективни проучвания.

Аденокарцином и проксимална полипоза на стомах (GAPPS) с APC-герминативна мутация

Стомашният аденокарцином и проксималната полипоза на стомаха (GAPPS) е наскоро описан рядък синдром с автозомно-доминантен модел на наследяване, с непълна пенетрантност и значително предразположение за развитие на стомашен аденокарцином. Свързан е с герминативни мутации в гена *APC* (adenomatous polyposis coli). Последният е тумор-супресорен ген с функция на чекпойнт, който контролира клетъчното делене. Той е свързан не само с фамилната аденоматозна полипоза (FAP), но и със спорадични случаи на колоректален карцином в > 80% от случаите. N-терминалната част на APC-протеина се свързва с регулаторна субединица на протеин-фосфатаза 2A и стимулира гуанин-нуклеотиден обменен фактор, а други участъци се свързват с бета-катенин и взаимодействат с аксин и протеини, инхибитори на Wnt сигнален път.



Фигура 5. *Молекулни пътища на CDH1 и CTNNA121*



Фигура 6. *Фенотип-генотип корелации на APC*

Герминативни мутации имат клинична хетерогенност (*Фиг. 6*).

По правило GAPPS се дължи на IB мутации в *APC*-промотора (c.-191T>C, c.-192A>G и c.-195A>C), които намаляват свързването на транскрипционния фактор Yin Yang 1 (YY1). В резултат на мутации транскрипционната активност на промотора е сериозно нарушена. Понастоящем обаче няма препоръки за скрининг, не е определено времето за профилактична гастректомия или ендоскопско наблюдение за GAPPS.

Има няколко клинични вариации на GAPPS, като начало на болестта, ускорено развитие на високостепенна FGP дисплазия, развитие на аденоматозни промени и клинично изразяване на синдрома като цяло, които вероятно са свързани с фенотип-генотип корелации. Например, промоторни IB варианти c.-125delA и c.-195A>C имат поголямо въздействие върху IB промоторната активност на *APC* в ракови клетки на стомах и дебело черво, отколкото c.-191T>C варианта.[24-27] В допълнение, няколко вторични попадения са идентифицирани в екземпляри GAPPS, които могат да увеличат по различен начин въздействието на хаплонедостатъчността на зародишната линия на *APC*-гена. Втори ударни събития в GAPPS под форма на соматични мутации в *APC* или мутации в *TP53, GNAS* или *FBXW7* може да са отговорни за различни нива на злокачествена трансформация.

Заключение

В ерата на мултигенни панели, съдържащи гени за наследствени ракови заболявания, се разкрива по-висока от очакваната честота на носители на *CHD1*-мутации, при които рискът за HDGC е висок. Липсата на фамилна история за СК не премахва риска за него при позитивен генетичен тест. Профилактичната гастректомия остава стандарт за намаляване на заболяемостта от СК при HDGC, но със сигурност представлява тежко решение, което трябва да се вземе, имащо последици за целия живот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812-823
2. Schneider K, Zelley K, Nichols KE, et al. Li-Fraumeni Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. editors. GeneReviews. Seattle, WA: University of Washington, Seattle, 1993-2016
3. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59 (7): 975-986. doi: 10.1136/gut.2009.198499
4. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An update and review of extraintestinal manifestations. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143 (11): 1382-1398. doi: 10.5858/arpa.2018-0570-RA
5. Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA, et al. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroentero*l 2011; 17 (44): 4839-4844. doi: 10.3748/wjg.v17.i44.4839.
6. NCCN. NCCN Guidelines Version 1.2021 – February 9, 2021. Gastric cancer. www.nccn.org/patients
7. Benesch MGK, Bursey SR, O'Connell AC, et al. CDH1 gene mutation hereditary diffuse gastric cancer outcomes: Analysis of a large cohort, systematic review of endoscopic surveillance, and secondary cancer risk postulation. *Cancers* 2021; 13: 2622. https://doi.org/10.3390/cancers13112622
8. Obermair F, Rammer M, Burghofer J, et al. Cleft lip/palate and hereditary diffuse gastric cancer: report of a family harbouring a CDH1 c.687 + 1 G>A germline mutation and review of the literature. *Fam Cancer* 2019; 18: 253-260. doi: 10.1007/s10689-018-0111-5
9. Corso G, Marrelli D, Pascale V, et al. Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metanalysis and systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2012; 12: 8. http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/8
10. Zeng W, Zhu J, Shan L, et al. The clinicopathological significance of CDH1 in gastric cancer: a meta-analysis and systematic review. *Drug Design,*

Development and Therapy 2015; 9: 2149-2157.

11. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet* 2009; 18 (9): 1545-55. doi: 10.1093/hmg/ddp046
12. Grady WM, Willis J, Guilford PJ, et al. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nat Genet* 2000; 26: 16-17. https://doi.org/10.1038/79120
13. Liu J, Sun X, Qin S, et al. *CDH1* promoter methylation correlates with decreased gene expression and poor prognosis in patients with breast cancer. *Oncology Letters* 2016; 11 (4). https://doi.org/10.3892/ol.2016.4274
14. Pandalai PK, Lauwers GY, Chung DC, et al. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline CDH1 mutation. *Surgery* 2011; 347-355. doi:10.1016/j.surg.2010.07.005
15. Ziogas D, Roukos DH. CDH1 testing: Can it predict the prophylactic or therapeutic nature of total gastrectomy in hereditary diffuse gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2678-2681
16. Norton JA, Ham CM, Van Dam J, et al. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007; 245: 873-879
17. Suriano G, Yew S, Ferreira P, et al. Characterization of a recurrent germ line mutation of the E-cadherin gene: implications for genetic testing and clinical management. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5401-5409
18. Dettwyler SA, Koeppe ES, Jacobs MF, Stoffel E. M. Outcomes of retesting in patients with previously uninformative cancer genetics evaluations. *Familial Cancer* 2022; 21: 375-385. DOI:10.1007/s10689-021-00276-8
19. Delacroix E, Hanson E, Austin S, et al. Effects of healthcare provider recommendation for genetic testing. *J Clin Oncol* 2022; 40 (16_suppl)
20. Taja-Chayeb L, Vidal-Millan S, Trejo-Becerril C, et al. Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC). An overview. *Clinics Res Hepatol Gastroenterol* 2022; 46: 1-9. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.1018200
21. Colas Ch, de Pauw A, Le Mentec M, et al. Hereditary gastric cancer. *Hépato-Gastro & Oncologie Digestive* 2018; 25 (9); 887-894
22. Wang J, Shao X, Liu Y, et al. Mutations of key driver genes in gastric cancer metastasis risk: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn* 2021; 21 (9): 963-972. doi: 10.1080/14737159.2021.1946394
23. Lee Y-C, Lee Y-L, Li C-Y. BRCA genes and related cancers: A meta-analysis from epidemiological cohort studies. *Medicina* 2021; 57: 905. https://doi.org/10.3390/medicina57090905
24. Udo Rudloff. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: diagnosis and clinical perspectives. *Clin Experiment Gastroenterol* 2018; 11: 447-459
25. Slavin T, Neuhausen SL, Rybak C, et al. Genetic gastric cancer susceptibility in the international clinical cancer genomics community research network. *Cancer Genet* 2017; 216 (217): 111-119
26. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 2015; 17 (1): 70-87

НАСТОЯЩИ И БЪДЕЩИ РОЛИ НА cfDNA ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

доц. Милка Георгиева, дбн

Българско дружество по патология

НАСТОЯЩИ И БЪДЕЩИ РОЛИ НА cfDNA ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

доц. Милка Георгиева, дбн

Българско дружество по патология

ОБЗОР

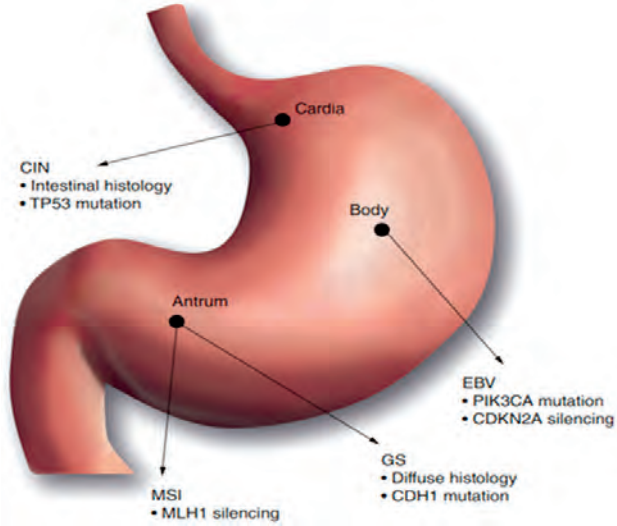
Течната биопсия е неинвазивна диагностична техника за тестване на свободна циркулираща ДНК (сцДНК) в различни телесни течности като плазма, плеврална течност, урина, цереброспинална течност, но кръвта е най-често използвана. Чрез използване на нови ултрасензитивни технологии се установява молекулярния профил на тумора в началото на терапията и по време на прогресията, както и динамичната геномна хетерогенност. Много доказателства от клинични проучвания потвърждават, че при стомашен карцином (СК) квантифицирането на сцДНК увеличава многократно шансовете за детекция на важни геномни промени, механизми на резистентност и ранно откриване на рецидиви. С подобряване на прецизираната диагностика и мониторинг на туморите има възможности за подобряване качеството на грижите за пациентите.

Увод

Стомашният карцином (СК) е хетерогенна болест, класифицирана в 4 молекулярни подтипа от The Cancer Genome Atlas (TCGA) чрез разширено молекулярно характеризиране на 295 нелекувани стомашни аденокарциноми: MSI-H тумори (22%), EBV-позитивни тумори (9%), тумори с хромозомна нестабилност (CIN), най-често срещан тип (около 50%) и геномно стабилни тумори (GS) (около 20%).[1] При този анализ около 22% са MSI-H, а докладваната честота при метастатична болест е много по-ниска – до 3% при една кохорта пациенти в стадий IV от болестта.[2]

Има няколко класификационни системи и въпреки че TCGA класификацията е разширена и съдържа практически приложима за клиниката информация, нито една не включва всички клинично значими маркери. Много от тях могат да се тестват, но засега само няколко имат предиктивна стойност, позволяваща възможности за таргетна терапия.[3] Нови маркери са необходими за поведение при стомашен карцином (СК).

Основни и важни аспекти, участващи в инициирането и прогресията на СК, са генетични промени, като мутации, единични нуклеотидни варианти (SNV), епигенетични промени, като аберантно ДНК-метили-



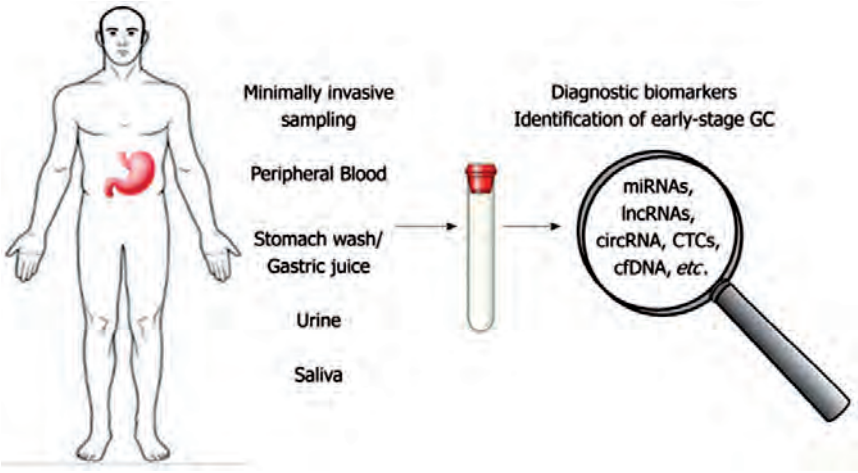
Фигура 1. *Най-чести анатомични места на всеки молекулярен тип СК и характеристики, свързани с всеки тип. CIN: СК с хромозомна нестабилност; EBV: Epstein-Barr virus позитивен СК; GS: генетично стабилен СК; MSI: СК, свързан с микросателитна нестабилност (адаптирано по Ramon Andrade de Mello, et al. 4)*

ране, свръхекспресия или намалена експресия на микро-РНК (miRNAs) и дълги некодиращи РНК-и (lncRNAs).[5]

Течна биопсия за генетични анализи на сцДНК при СК

Течната биопсия е неинвазивна диагностична техника за тестване на сцДНК в различни телесни течности като плазма, плеврална течност, урина, цереброспинална течност, но кръвта е най-често използвана. С появата на нови ултрасензитивни технологии се установява молекулярния профил на тумора в началото на терапията и по време на прогресия, както и динамичната геномна хетерогенност, т.е. по-точно се отразяват туморните субклонове, отколкото с конвенционалните биопсии и методи.

Свободна циркулираща ДНК. Отделя се от соматични тъкани в кръвообращението след клетъчна смърт. Фрагментите сцДНК от апоптотични клетки обикновено са с дължина около 180 nD (нуклеотидни двойки). Този процес е съществен за здрави индивиди и в зависимост от ремоделиране на тъканите води до вариращи концентрации на сцДНК в плазма. Пациентите с онкологични болести показват увеличени количества плазмена сцДНК[6], а пациентите с метастатична болест или авансирал тумор продуцират най-високи нива[7]. Важна част от нея е циркулиращата туморна ДНК (цтДНК), дефинирана от тумор-специфични мутации или други геномни аберации.[8] Анализите на сцДНК дават информация за геномната картина на даден тумор, вкл. генни мутации, промени в брой соматични копия (SCNA), хромозомни преустройства и схеми на метилиране. Отразяват както първичния тумор, така и метастазите.[9] По



Фигура 2. Възможни неинвазивни биомаркери за СК. Генетични и епигенетични промени, миРНК, днРНК (lnc RNAs) и кръгови РНК (circular RNA), ЦТК, цтДНК и сцДНК са потенциални биомаркери за СК

правило сцДНК е много подходяща за генетично характеризиране на тумори с висока степен на хетерогенност.[10, 11] Детекцията на цтДНК с тумор-специфични генетични аберации след лечение дефинира т.нар. минимална резидуална болест, резултат от която е рецидив и туморна прогресия. Методите на мониторинг чрез течна биопсия след резекция или други форми на дефинитивно лечение позволяват детекция на рецидив много месеци преди клинична прогресия.[12] Серийни сцДНК-анализи дават също и информация за молекулярната еволюция на клоналните тумори с приложения за терапия при прогресия.[13-15]

Биомаркери в кръв. Много и различни молекули в кръвта са свързани с канцерогенезата на СК, като ДНК, протеини, некодиращи РНКи, като миРНК, дълги некодиращи РНК (lncRNA) и кръгови РНК (circRNA). Тези молекули дават възможност за откриване на нови неинвазивни биомаркери за СК в периферна кръв. Кръвните проби имат няколко предимства пред ендоскопските или тъканните биопсии, защото са минимално инвазивни, лесни за вземане, много разпространени в клиничната рутинна практика и икономически изгодни.[16]

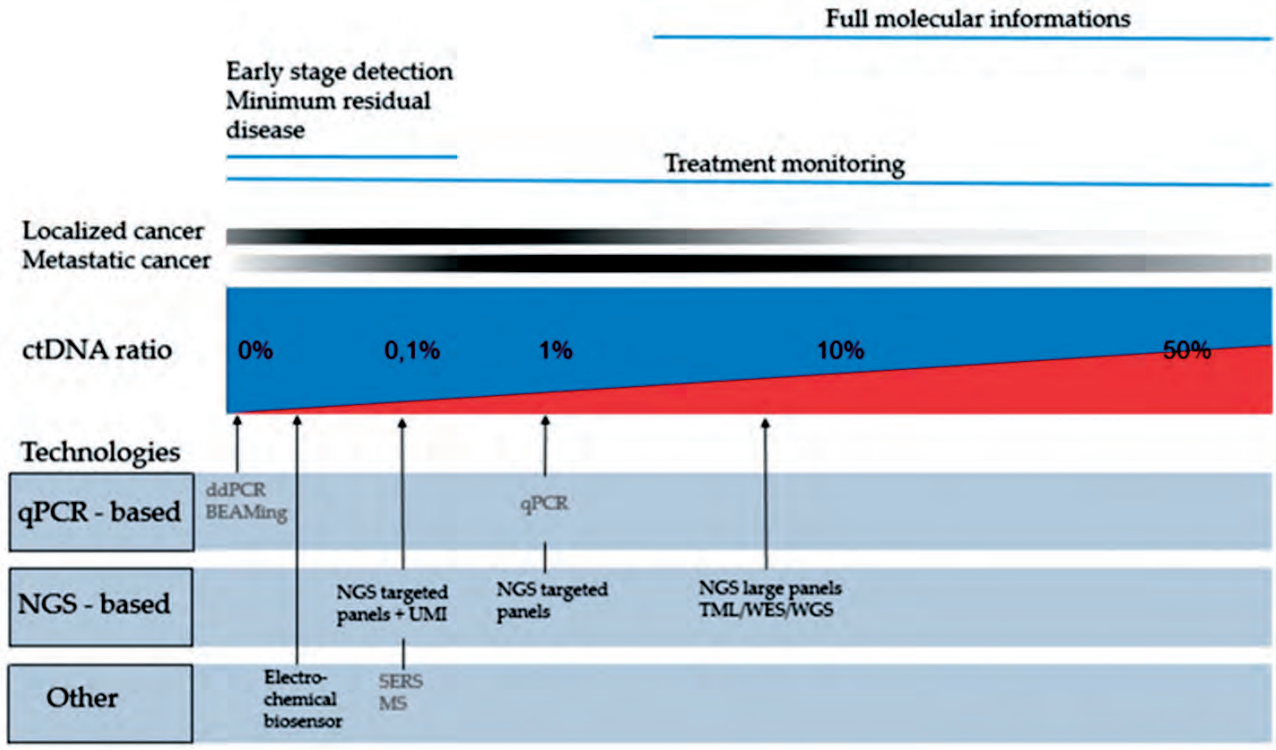
Технически предизвикателства при анализите на сцДНК от течна биопсия. В ерата на персонализираната медицина и таргетните терапии за онкологични пациенти решаваща роля имат ултрасензитивните детекционни, минимално-инвазивни методи, като следваща генерация секвениране (NGS) и дроплет дигитален PCR (ddPCR).[17] Поради новата информация за мутационен статус от един тест с NGS-техники чувствителността и специфичността на някои от тях е увеличена до 0.1%.[18, 19] От друга страна, NGS е скъп, бавен метод и изисква опитни биоинформатици за разграничаване на активиращи туморни мутации от нормалния див тип.[20] В този контекст дроплет дигиталният PCR (ddPCR) е изключително чувствителен, бърз и евтин метод за детекция и абсолютна квантификация на точкови мутации, вариации на брой копия и генни фузии до 0.01% и без необходимост от биоинформатична интерпретация.[21-23]

Свободната циркулираща ДНК се детектира в плазма, урина и други телесни течности и се увеличава при възпалителни заболявания, инфекции и тумори.[24] При онкологични пациенти една фракция от сцДНК – циркулиращата туморна ДНК (цтДНК)

Таблица 1. *Детайлно сравнение на аналитични техники за течна биопсия (адаптирано по Palacín-Aliana, et al. Biomedicines 2021; 9 (906): 1-20; https://doi.org/ 10.3390/biomedicines9080906)*

Technique	Sensitivity	Specificity	LoD	Advantages	Limitations	Price	References
PCR-based techniques (qRT-PCR, COLD-PCR)	29–95.7%	69.2–100%	0.1%	Rapid. No bioinformatic analysis required.	Screening of a few known mutations at a time.	Low	[6,11,17,18]
Drop-digital PCR	66.7–90%	100%	0.01%	Rapid. High sensitivity. Applicable for the detection of specific point mutations, copy-number variations, short indels, and gene fusions. No bioinformatic analysis required. Cost-effective.	Screening of a few known mutations at a time.	Medium	[6,11,15,19]
NGS-based approaches	50.9–100%	70–100%	0.1%	Molecular alteration knowledge not required Analysis of several alterations in several genes at the same time.	Expensive. Limited sensitivity. Highly time-consuming. Experienced bioinformaticians	High	[6,11,15,20,21]

LoD = limit of detection. COLD-PCR, co-amplification at lower denaturation temperature PCR. NGS = next-generation sequencing.



Фигура 3. *Използвани технологии за пропорции на цтДНК и клинични приложения. В сиво: технологии с лимитирани таргети като е необходимо да са известни мутациите; черно: технологии, покриващи широк спектър гени; синьо: нетуморна сцДНК; червено: цтДНК; ddPCR: digital droplet PCR; BEAMing: beads, emulsion, amplification, magnetics; MS: Mass spectrometry; NGS: new generation sequencing; qPCR: quantitative PCR; SERS: Surface-Enhanced Raman Scattering; TML: tumor mutational load; UMI: unique molecular identifiers; WES: whole exome sequencing; WGS: whole exome sequencing (адаптирано от Moati E et al. Cancers 2021; 13: 4743. https://doi.org/10.3390/ cancers13194743)*

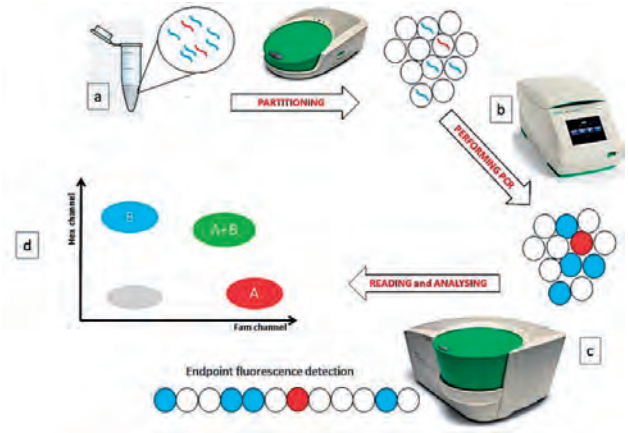
– съдържа тумор-специфични молекулярни промени.[25] Количествата сцДНК са по-високи в плазмата като нивата на увеличение са средно 3-4 пъти от количеството при здрав индивид. Най-трудният технически аспект е детекцията на цтДНК, представляваща 1% до 10% от сцДНК за авансирали стадии и до около < 0.1% за ранни стадии.[26]

Обикновено съотношението 1% цтДНК се счита за лимит на детекция за конвенционалните qPCR-технологии и на NGS таргетните панели. Нови постижения в секвенционните технологии позволяват детекция на редки мутации на общ фон див тип секвенции и скриниране на много геномни райони с един тест. Високочувствителните технологии, необходими за анализи на течна биопсия, най-общо се класифицират като дигитални PCR-методи и NGS таргетни панели с подобрена чувствителност, свързани с уникални молекулярни идентификатори (UMI) – начално, случайно баркодиране с къси ДНК последователности (8-16 bp), маркиращи всеки единичен ДНК-фрагмент преди амплификация.[27-30]

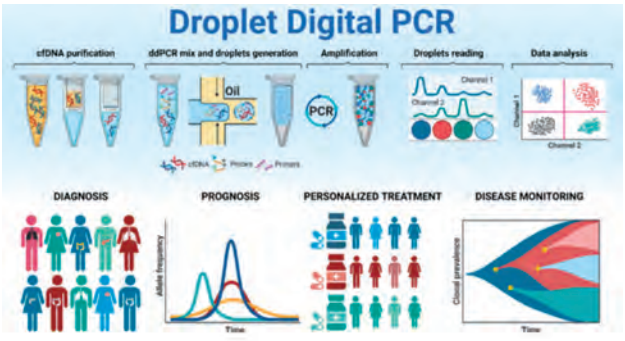
Технологиите с дигитален PCR идентифицират специфични известни туморни мутации с много висока чувствителност и ги определят количествено чрез абсолютна квантификация. Разделянето на PCR-реакцията чрез генериране на хиляди дроплети и разпределянето на ДНК-таргетните молекули в тях, осъществяването на PCR-реакция във всеки дроплет, т.е. на хиляди

PCR-реакции, както и флуоресцентният анализ на всеки отделен дроплет, намалява конкуренцията между таргета и фона и така се достига лимит на детекция до 1/100000, както и абсолютна квантификация. Затова дигиталният дроплет PCR засега е най-чувствителна, подходяща и бърза технология.[29, 31-33]

А



Б



Фигура 4. *А. Фази на ddPCR технология: а) разделяне на пробата на хиляди дроплети; в) таргетът във всеки дроплет се амплифицира; с) анализ на ddPCR резултатите; d) диаграма от четене на два флуоресцентни канала. Б. Няколко приложения на ddPCR, като туморна диагноза, прогноза, прилагане на персонализирана терапия и мониторинг на болестта (адаптирано по Palacín-Aliana, et al. Biomedicines 2021; 9 (906): 1-20)*

Приложения на цтДНК анализи при стомашен карцином

Детекция на ранен СК чрез цтДНК молекулярно профилиране и метилиране. При СК, независимо от ниската честота на геномни промени[34, 35], рутинното тъкан-базирано NGS-тестване показа, че поне 37% от пациентите имат соматични мутации (TP53, KRAS) или генна амплификация, като *HER2, MET, EGFR* и *FGFR2*[36-39]. В ретроспективни изследвания се оценява приложението за детекция на цтДНК с NGS при пациенти със СК. При изследвани 55 случая със СК, тествани с NGS, *Kato et al.* показват, че при 31 от тях мутациите в туморната тъкан съвпадат с нивата на цтДНК – в 61.3% за *TP53*-мутации и до 87.1% за *KRAS*-мутации.[40] В метаанализ *Gao et al.* докладват, че цтДНК-детекцията може да е специфичен тест, но все още със сравнително по-ниска чувствителност при СК. Анализ на голяма кохорта от 1630 пациенти със СК показва, че цтДНК-NGS-геномният профил е сходен, но не е идентичен с тъканния NGS-профил. Това вероятно отразява молекулярната хетерогенност, като някои таргетни молекулярни промени са идентифицирани с по-висока честота с цтДНК-NGS в сравнение с предишни съвпадащи NGS-проби от първични тумори.[41]

Абнормното ДНК-метилиране е един от отличителните белези на много тумори, вкл. на СК, като промени в метилирането стават по време на ранната канцерогенеза. Системни анализи на сцДНК-метилационни профили се правят за ранна детекция на ту-

мори, мониторинг на минимална резидуална болест (МРБ), предикция на терапевтичен отговор и прогноза, както и за проследяване на произхода на тъканите поради факта, че метилационните схеми на цтДНК са сходни на клетките или тъканите, откъдето произлизат.[42]

Наред с нарастващото използване на цтДНК детекцията на геномни промени при СК, една от най-изследваните техники за доказване на нейните нива е детекция на промоторно хиперметилиране, което води до потискане на тумор-супресорни гени.[43, 44] Промоторното метилиране на *APC* и *RASSF1A* в цтДНК е описано като често епигенетично събитие при пациенти с ранен операбилен СК.[45] Аберантното метилиране на други гени, като *PCDH10, SOX17, TIMP3, MINT2* и *WAF1*, също показва обещаващи резултати при СК.[44]

Минимална резидуална болест (МРБ) и детекция на ранен рецидив. Обикновено цтДНК може да се детектира преди терапия и изчезва след хирургична резекция. Наличието ѝ след резекцията или нейната повторна поява при проследяване показва МРБ, което е причина за рецидив. Детекцията на МРБ е важно предизвикателство, защото служи като сурогатен маркер за преживяемост без болест (ПББ) и затова насочва към по-нататъшни терапевтични интервенции за пациенти след радикална терапия.

Има данни за прогностична и предиктивна стойност на МРБ в контекста на СК. Фокусирайки се върху 29 пациенти с резектабилен СК в кохорта с езофагеален и СК, *Maron et al.* откриват, че случаи с детектирана цтДНК преди резекция/терапия имат тенденция за по-къса ПББ, отколкото тези с липсваща цтДНК. След операция детекцията на останала цтДНК значително корелира с лоша прогноза. Интерпретацията на тези резултати трябва да е много внимателно обмислена.[41] Мониторинг с цтДНК след хирургична резекция или други форми на дефинитивна терапия позволява детекция на рецидив много месеци преди клинична прогресия. Освен това, при палиативно лечение туморната динамика може да бъде наблюдавана неинвазивно чрез абсолютна квантификация на цтДНК с течение на времето. Такива серийни анализи също показват естеството на молекулярната еволюция на клоналните тумори с приложение за терапия при прогресия.[46]

цтДНК като маркер за туморен товар и прогноза при СК. Вероятността за детекция на цтДНК при гастроинтестинални тумори е свързана със стадия на болестта. Скорошен метаанализ на *Gao et al.* докладва значима връзка между цтДНК и туморен стадий при СК, наличие на лимфни възли и далечни метастази. Авторите акцентират върху факта, че високи нива на цтДНК се свързват с лоша прогноза.[43] Най-голямата цтДНК база данни, публикувана досега, анализира серум от 1620 пациенти със СК чрез NGS-метод. Същите автори скоро потвърдиха, че измерването на най-големия мутирал цтДНК-клон (maxVAF), детектиран в сцДНК, се оказва сурогатен биомаркер за обем (товар) на болестта при метастатична болест (maxVAF, maximum somatic variant allele frequency – максимална честота на соматични вариантни алели). Изглежда, че при метастатичен СК по-голямото количество цтДНК на изходно ниво е свързано с лош резултат.[41] Поради липса на данни за прогностично и предиктивно действие на цтДНК при СК се провежда обсервационно проспективно проучване PLAGAST, което оценява корелацията между нива на цтДНК и прогноза или отговор към терапия на локализиран или авансирал СК (NCT 02674373).[27]

цтДНК за мониторинг на терапевтичен отговор и детекция на придобита резистентност. Неинвазивният характер на цтДНК позволява серийно тестване и

молекулярна оценка на тумора по време на терапия. Тази динамична оценка е очевидно предимство пред традиционната тъканна биопсия. При напреднал туморен стадий началната цтДНК би могла да помогне за установяване на молекулярна хетерогенност на болестта (особено важен биологичен аспект при диагнозата или по-късно) поради клонална еволюция и селекция.[47] Разликите в молекулярните характеристики между първични тумори и метастази са описани, особено при метахронните лезии.[48] Освен това, мониторинг на цтДНК може да предвиди терапевтичната ефективност чрез детекция на възникващи активиращи молекулярни промени, водещи до резистентност към провежданата терапия. При пациенти с авансирал СК добавяне на *trastuzumab* към химиотерапия е свързано с подобряване на клиничния резултат за тумори с високо ниво на HER2 експресия (IHC3+ или IHC2+ и FISH+).[49] В някои проучвания е показан потенциалът на цтДНК за детекция на HER2 чрез ddPCR с голямо припокриване с класическа имунохистохимия и флуоресцентна *in situ* хибридизация на тъканни проби.[50, 51] В допълнение към потенциалната полза от начално генотипизиране на СК, HER2-отношението в плазма, определено с ddPCR, е неинвазивен и изключително чувствителен метод за мониториране на ефективност на терапия при пациенти с HER2-позитивни тумори. Допълнително и без необходимост от нова тъканна биопсия то осигурява терапевтични избори за пациенти с тумори, които при рецидив преминават от HER2-негативни към HER2-позитивни.[52]

Някои автори вече препоръчват използване на цтДНК за мониторинг на терапия при СК. В едно проучване отговорите към *lapatinib* + *capecitabine* са свързани с промени в нивата на HER2-амплификация, детектирани в плазма чрез серийни секвенирания на цтДНК.[53] В проучване на *Maron et al*. анализи на цтДНК преди и след терапия показват, че намаляване на честотата на мутантните алели (MAF) с 50% корелира с по-добра преживяемост. В тази кохортата някои механизми на придобита резистентност към анти-HER2 терапия са детектирани чрез цтДНК.[41] Изводът е, че цтДНК има огромен потенциал за подобряване на терапията при пациенти със СК.

При гастроинтестинални тумори цтДНК показва обещаващи предварителни данни, но са необходими още изследвания за уточняване ролята ѝ в рутинната клиника. От друга страна, цтДНК може да бъде използвана и като сурогатен маркер за предикция на отговор към имунотерапия. Биомаркерът dMMR (или статусът на микросателитна нестабилност, MSI) и туморният мутационен товар (TMB) могат да бъдат определени в плазма и се оказва, че е налице силна корелация с dMMR/MSI-H статус и туморен отговор към чекпойнт-инхибитори. Това е практически приложимо и имунни чекпойнт-инхибитори (*nivolumab* и *pembrolizumab*) в комбинация с химиотерапия вече са включени за първа линия терапия при пациенти с PD-L1-позитивни тумори.[54, 55]

Епигенетични промени

Те включват ДНК-метилиране, ремоделиране на хроматина, хистонови модификации и нарушаване на регулацията на генната експресия от миРНК-и. Дългите некодиращи РНК-и (LncRNAs) участват в биологични процеси, като неконтролирано клетъчно делене, миграция, инвазия и резистентност към апоптоза и лекарства.

микро-РНК-и. Те са малки и некодиращи молекули, включени на посттранскрипционно ниво. Свързват се към 3′-UTR-края на техния таргет (информационна РНК), за да инхибират нейната експресия. Голям брой миРНК-и са с намалена или увеличена експресия при тумори и се разглеждат като онко-

миРНК-и и онкосупресорни миРНК-и.[56] Доказателствата за участието им в биологични процеси, като клетъчна пролиферация, апоптоза, диференциация, инвазия и метастазиране, се увеличават непрекъснато.[57] Освен това, много миРНК-и в серум/плазма са доказани като биомаркери за идентифициране на ранен стадий СК.[58] Например miR-92a е член на miR-17-5p и е асоциирана с развитието на няколко тумора, включително и СК. При това miR-92a е докладвана като важен диагностичен и прогностичен маркер за други тумори, като колоректален карцином, недребноклетъчен белодробен сарцином[59] и карцином на гърда[60]. Разбира се, клиничните и прогностични роли на miR-92a при тумори имат нужда от повече доказателства. Метаанализ за ползата от miR-92a, като детекционно средство за оценка на прогноза при СК, демонстрира, че може да бъде потенциален биомаркер за детекция на СК. Също така miR-92a може да се използва и като ценен прогностичен индикатор за пациенти със СК.[61]

Няколко проучвания показват, че миРНК-и са мост между хроничен гастрит и развитие на СК. Например hsa-miR-29c и hsa-miR-135b са идентифицирани като потенциални биомаркери за интестинален тип СК. *Vidal et al.*, 2016, анализират и сравняват експресионния профил на hsa-miR-29c и hsa-miR-135b в стомашни мукозни проби, вкл. нормална стомашна мукоза, хроничен неатрофичен гастрит, интестинална метаплазия и интестинален тип СК. Резултатите доказват епигенетични промени при хроничен неатрофичен гастрит и интестинална метаплазия и авторите предлагат hsa-miR-29c и hsa-miR-135b като обещаващи биомаркери за СК.[62]

Ранните диагноза и прогноза са решаващи за ефективно лечение на пациенти със СК.[63] Голям брой изследвания допускат, че профилирането на днРНК-и (lncRNA) дава много и ценна информация за диагноза, прогноза и терапия. Това значи, че е добре да се включи изследване на днРНК-и в клиничните проучвания, за да се потвърди тяхното клинично приложение. Въз основа на корелация между днРНК и прогресия на СК е възможно да се предположи, че специфични днРНК-и скоро ще се използват в клиничната практика като диагностични и прогностични биомаркери.[64]

Заключение

Много данни от клинични проучвания потвърждават, че при СК квантифицирането на сцДНК може да се използва за оценка на риска от рецидив или прогресия на болестта. Остават и някои проблеми, касаещи чувствителност на методите за детекция, стандартизиране на протоколите и въвеждане на комплексни методи за туморен мониторинг. При решаване на тези проблеми пре- и постхирургичните течни биопсии могат да станат трансформиращи техники за насочване към подходяща адювантна системна терапия. При метастатични тумори ранната ротация на лекарства, базирана на цтДНК-динамика, може да помогне за намаляване на процента на ранни смъртни случаи поради недостатъчен терапевтичен контрол на първа линия.

Персонализирането на терапиите е насочено към засилване на грижите към пациентите и в това отношение течните биопсии стават все по-приложими. Като техника, независима от тъканен анализ, те могат да помогнат за идентифициране на повече пациенти за таргетни терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209

2. Janjigian YY, Sanchez-Vega F, Jonsson P, et al. Genetic predictors of response to systemic therapy in esophagogastric cancer. *Cancer Discov* 2018; 8:49-58
3. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20 (2): 167-192
4. de Mello RA, Giovanna Araujo Amaral GA, Neves NM, et al. Current and potential biomarkers in gastric cancer: A critical review of the literature. *Future Oncol* 2021; 17 (25): 3383-3396. doi: 10.2217/fon-2021-0084
5. Necula L, Matei L, Dragu D, et al. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J Gastroenterol* 2019; 25 (17): 2029-2044
6. Stroun M, Anker P, Maurice P, et al. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. *Oncology* 1989; 46: 318-322
7. Fournié GJ, Courtin J-P, Laval F, et al. Plasma DNA as a marker of cancerous cell death. Investigations in patients suffering from lung cancer and in nude mice bearing human tumours. *Cancer Lett* 1995; 91: 221-227
8. Hamfjord J, Guren TK, Dajani O, et al. Total circulating cell-free DNA as a prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer before first-line oxaliplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2019; 30: 1088-1095
9. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014; 6: 224
10. Gao J, Wang H, Zang W, et al. Circulating tumor DNA functions as an alternative for tissue to overcome tumor heterogeneity in advanced gastric cancer. *Cancer Sci* 2017; 108: 1881-1887
11. Pereira B, Chen CT, Goyal L, et al. Cell-free DNA captures tumor heterogeneity and driver alterations in rapid autopsies with pre-treated metastatic cancer. *Nat Commun* 2021; 12: 3199
12. 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
13. Braig F, März M, Schieferdecker A, et al. Epidermal growth factor receptor mutation mediates cross-resistance to panitumumab and cetuximab in gastrointestinal cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 12035-12047
14. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* 2015; 21: 795-801
15. Misale S, Yaeger R, Hobor S, Scala E, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature* 2012; 486: 532-536
16. Herrera-Pariente C, Montori S, Llach J, et al. Biomarkers for gastric cancer screening and early diagnosis. *Biomedicines* 2021; 9 (1448): 1-23
17. Olmedillas-López S, Olivera-Salazar R, García-Arranz M, García-Olmo D. Current and emerging applications of droplet digital PCR in oncology: An updated review. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2022; 26: 61-87
18. Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 153-168
19. Pécuchet N, Rozenholc Y, Zonta E, et al. Analysis of base-position error rate of next-generation sequencing to detect tumor mutations in circulating DNA. *Clin Chem* 2016; 62: 1492-1503
20. Kou R, Lam H, Duan H, et al. Benefits and challenges with applying unique molecular identifiers in next generation sequencing to detect low frequency mutations. *PLoS ONE* 2016; 11: e0146638
21. Lam SN, Zhou YC, Chan YM, et al. Comparison of target enrichment platforms for circulating tumor DNA detection. *Sci Rep* 2020; 10: 4124
22. Verma S, Moore MW, Ringler R, et al. Analytical performance evaluation of a commercial next generation sequencing liquid biopsy platform using plasma ctDNA, reference standards, and synthetic serial dilution samples derived from normal plasma. *BMC Cancer* 2020; 20: 945
23. Palacín-Aliana I, García-Romero N, Asensi-Puig A, et al. Clinical utility of liquid biopsy-based actionable mutations detected via ddPCR. *Biomedicines* 2021; 9 (906): 1-20. https://doi.org/ 10.3390/ biomedicines9080906
24. Schwarzenbach H, Hoon DSB, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 426-437
25. Haber DA, Velculescu VE. Blood-based analyses of cancer: Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Cancer Discov* 2014; 4: 650-661

26. Phallen J, Sausen M, Adleff V, et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaan2415

27. Moati E, Taly V, Garinet S, et al. Role of circulating tumor DNA in gastrointestinal cancers: Current knowledge and perspectives. *Cancers* 2021; 13: 4743. https://doi.org/10.3390/ cancers13194743

28. Pekin D, Skhiri Y, Baret J-C, et al. Quantitative and sensitive detection of rare mutations using droplet-based microfluidics. *Lab Chip* 2011; 11: 2156-2166

29. Manoharan A, Sambandam R, Bhat V. Recent technologies enhancing the clinical utility of circulating tumor DNA. *Clin Chim Acta* 2020; 510: 498-506

30. Kou R, Lam H, Duan H, et al. Benefits and challenges with applying unique molecular identifiers in next generation sequencing to detect low frequency mutations. *PLoS ONE* 2016; 11: e0146638

31. Suzuki T, Suzuki T, Yoshimura Y, et al. Detection of circulating tumor DNA in patients of operative colorectal and gastric cancers. *Oncotarget* 2020; 11: 3198-3207

32. Huerta M, Roselló S, Sabater L, et al. Circulating tumor DNA detection by digital-droplet PCR in pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review. *Cancers* 2021; 13: 994

33. Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 153-168

34. Pectasides E, Stachler MD, Derks S, Liu Y, et al. Genomic heterogeneity as a barrier to precision medicine in gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018; 8: 37-48

35. Frankell AM, Jammula S, Li X, et al. The landscape of selection in 551 esophageal adenocarcinomas defines genomic biomarkers for the clinic. *Nat Genet* 2019; 51: 506-516

36. Zang ZJ, Ong CK, Cutcutache I, et al. Genetic and structural variation in the gastric cancer kinome revealed through targeted deep sequencing. *Cancer Res* 2011; 71: 29-39

37. Deng N, Goh LK, Wang H, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut* 2012; 61: 673-684

38. Stachler MD, Taylor-Weiner A, Peng S, et al. Paired exome analysis of barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Nat Genet* 2015; 47: 1047-1055

39. Wong GS, Zhou J, Liu JB, et al. Targeting wild-type KRAS-amplified gastroesophageal cancer through combined MEK and SHP2 inhibition. *Nat Med* 2018; 24: 968-977

40. Kato S, Okamura R, Baumgartner JM, et al. Analysis of circulating tumor DNA and clinical correlates in patients with esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 6248-6256

41. Maron SB, Chase LM, Lomnicki S, et al. Circulating tumor DNA sequencing analysis of gastroesophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 7098-7112

42. Luo H, Wei W, Ye Z, et al. Liquid biopsy of methylation biomarkers in cell-free DNA. *Trends Molec Med* 2021; 27 (5): 482-500

43. Gao Y, Zhang K, Xi H, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating tumor DNA in gastric cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 6330-6340

44. Saluja H, Karapetis CS, Pedersen SK, et al. The use of circulating tumor DNA for prognosis of gastrointestinal cancers. *Front Oncol* 2018; 8: 275

45. Balgkouranidou I, Matthaios D, Karayiannakis A, et al. Prognostic role of APC and RASSF1A promoter methylation status in cell free circulating DNA of operable gastric cancer patients. *Mutat Res* 2015; 778: 46-51

46. Paschold L, Binder M. Circulating tumor DNA in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Curr Oncol* 2022; 29: 1430-1441. https://doi.org/10.3390/ curroncol29030120

47. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366: 883-892

48. Kleppe M, Levine RL. Tumor heterogeneity confounds and illuminates: Assessing the implications. *Nat Med* 2014; 20: 342-344

49. Bang Y-J, 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: 687-697

50. Shoda K, Masuda K, Ichikawa D, et al. HER2 amplification detected in the circulating DNA of patients with gastric cancer: A retrospective pilot study. *Gastric Cancer* 2015; 18: 698-710

51. Shoda K, Ichikawa D, Fujita Y, et al. Monitoring the HER2 copy number status in circulating tumor DNA by droplet digital PCR in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2017; 20: 126-135

52. Kinugasa H, Nouso K, Tanaka T, et al. Droplet digital PCR measurement of HER2 in patients with gastric cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1652-1655

53. Kim ST, Banks KC, Pectasides E, et al. Impact of genomic alterations on lapatinib treatment outcome and cell-free genomic landscape during HER2 therapy in HER2+ gastric cancer patients. *Ann Oncol* 2018; 29: 1037-1048

54. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021; 398: 759-771

55. 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: 27-40

56. Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhzul C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (5): 1723. doi: 10.3390/ ijms21051723

57. Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: Towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Disc* 2017; 16 (3): 203-22. doi: 10.1038/nrd.2016.246.

58. Sohel MMH. Circulating microRNAs as biomarkers in cancer diagnosis. *Life Sci* 2020; 248: 117473. doi: 10.1016/ j.lfs.2020.117473.

59. Jiang M, Li X, Quan X, et al. miR-92a family: A novel diagnostic biomarker and potential therapeutic target in human cancers. *Front Mol Biosci* 2019; 6: 98. doi: 10.3389/ fmolb.2019.00098

60. Moi L, Braaten T, Al-Shibli K, et al. Differential expression of the miR-17-92 cluster and miR-17 family in breast cancer according to tumor type; results from the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study. *J Transl Med* 2019; 17 (1): 334. doi: 10.1186/s12967-019-2086-x.

61. Guo H, Wang Y, Wang Z, et al. The diagnostic and prognostic value of miR-92a in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Open Medicine* 2021; 16: 1386-1394

62. Vidal AF, Cruz AMP, Magalhães L, et al. hsa-miR-29c and hsa-miR-135b differential expression as potential biomarker of gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (6): 2060-2070

63. Xu Y, Zhang P, Zhang K, Huang C. The application of CA72-4 in the diagnosis, prognosis, and treatment of gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2021; 1876 (2): 188634. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188634

64. Liu Y, Ao X, Wang Y, Li X and Wang J Long. Non-coding RNA in gastric cancer: Mechanisms and clinical implications for drug resistance. *Front Oncol* 2022; 12 (841411): 1-15 doi: 10.3389/ fonc.2022.841411

СЕРУМНИ ТУМОРНИ МАРКЕРИ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО

д-р Веселина Колева

Аджибадем Сити Клиник, Болница *Токуда* – София

СЕРУМНИ ТУМОРНИ МАРКЕРИ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО

д-р Веселина Колева

Аджибадем Сити Клиник, Болница *Токуда* – София

ОБЗОР

Макар през последното десетилетие диагностиката и терапията на стомашния карцином (СК) да се развива динамично, все още повечето от пациентите се откриват в напреднал стадий, болестта прогресира с бързо мултиорганно метастазиране и 5-годишната преживяемост е едва 5%. Настоящият обзор представя значението на вече познати и потенциални нови серумни биомаркери, които биха могли да подпомогнат както откриването, така и проследяването на пациенти със СК. Водеща роля се възлага на най-интензивно проучвания маркер CA 72-4, но липсата на достатъчна специфичност и чувствителност е лимитиращ фактор за по-широкото му използване. Засега самостоятелното приложение на нито един от останалите маркери (CEA, CA 19-9 или CA 125) не превъзхожда диагностичното значение на CA 72-4. Включването им в диагностични и прогностични панели съвместно с CA72-4 превъзхожда обаче самостоятелното му определяне. Активното проучване на други биомаркери и нови молекули, като цитокини, екзоми, маркери на хиперкоагулабилитет и РНК-базирани биомаркери, показва обнадеждаващи резултати, но изисква бъдещи рандомизирани проучвания за валидиране на тяхната диагностична и прогностична стойност и включването им в препоръки.

Увод

Стомашният карцином (СК) е силно агресивна и смъртоносна злокачествена болест. Близо 1 милион нови случаи се регистрират годишно като около половината са в Азия.[1] Това е и причината много от метаанализите и проучванията, посветени на мястото, значението и ролята на туморните маркери в диагностиката, проследяването и предсказването на ефекта от терапия, да са от азиатски изследователи. В началните стадии болестта протича безсимптомно и няма ефективен скринингов метод за ранното му откриване. За съжаление, голяма част от пациентите се диагностицират с авансирала болест, което води до бърза мултиорганна прогресия и висока смъртност – средната преживяемост при пациенти с перитонеални метастази е 4-12 месеца, а 5-годишната преживяемост е под 5%.[2] „Златен стандарт“ в поставянето на диагнозата е ендоскопската

биопсия. Тя обаче е инвазивна и скъпа процедура, свързана е с прилагане на анестезия и изисква висока квалификация на екипа, а и не винаги пациентите са склонни да се подложат на нея. В допълнение, гастроскопията не винаги е възможно да бъде проведена като инструмент за мониториране на динамиката на развитие на СК, както и на ефекта от лечение. Затова се търсят ефективни и своевременни диагностични методи и нови специфични биомаркери за скрининг и ранна неинвазивна диагностика на СК.[3]

Като биомаркер се определя всяка молекула, структура или процес, които достатъчно надеждно могат да бъдат измерени в човешкото тяло или в негови продукти и повлияват или предсказват наличието или изхода от заболяване. Голям брой нови биомаркери се проучват, като разнообразието обхваща както структурата на маркера – белтъци, въглехидрати, нуклеотиди, така и биологичната течност, в която може да бъде установен и измерен – кръвен серум, урина, изпражнение. Многообразие има и по отношение на методите за измерване на маркерите – инвазивност при получаване на пробата, аналитична и диагностична специфичност и чувствителност. Например течната биопсия предоставя потенциал за диагностична стратегия за пациентите със СК чрез откриване на циркулиращи туморни клетки, циркулираща туморна ДНК или РНК, екзоми, тумор-обучени тромбоцити.[4] Все още обаче няма достатъчно обективни клинични доказателства за валидирането ѝ като диагностичен метод при СК и нито ASCO, нито ESMO препоръчват нейното приложение в рутинната практика. Ръководството на NCCN позволява използването ѝ само в случаи, когато туморът не е подходящ за биопсия или не може да се вземе достатъчно количество тъкан.[5]

Въглехидратният антиген CA72-4, въглехидратният антиген CA 19-9 и карциноембрионалният антиген CEA са най-добре проучените и най-широко използвани серумни туморни маркери при СК. Повишението им се асоциира тясно с появата, рецидивирането и прогресията на болестта. Тяхната специфичност и чувствителност обаче силно се различава в различните публикации, което прави противоречиви препоръките относно клиничното им значение и областите на приложение. В последните няколко години интензивно се проучват възможностите за подобряване на клиничната им стойност чрез включването им в диагностични и прогностични модели.

Сравнен с CA 19-9 и CEA, CA 72-4, също така познат като тумор-асоцииран антиген 72 (TAG-72) е относително по-нов и специфичен за СК маркер. Серумната му концентрация се използва в диагностиката и изграждането на прогноза при пациентите със СК, скрининг на високо-рискови за СК пациенти (например с хеликобактер пилори инфекция), предоперативно предсказване на метастатична болест и постоперативна предикция на рецидив, оценка на ефекта от хирургично лечение и определяне на химиотерапевтична резистентност. Въпреки, че има публикации за по-високо диагностично значение на CA 72-4 спрямо другите два маркера CA 19-9 и CEA, той все още има дискутабилно клинично приложение.[6]

Цел на настоящия обзор е да представи възможностите на серумните туморни маркери за своевременна диагностика, проследяване, оценка ефекта от лечение и ранно откриване на рецидиви и прогресия при пациенти със СК.

Значение на CA 72-4 като биомаркер

Маркерът CA 724 е открит и описан за първи път през 1981 г. чрез комбиниране на миши моноклонални антитела B72.3, които разпознават епитопа NeuAc2-6aGalNAcal-

о-Ser/Thr. По правило CA 72-4 представлява тумор-асоцииран полиморфен епителиален муцин, високо експресиран в човешки аденокарциноми, като аденокарцином на стомах, дебело черво, гърда, бял дроб, яйчник. Същевременно той е с много ниска експресия в нормалните тъкани.[7, 8]

Ограниченията в специфичността на CA 72-4 и неприложимостта му като скринингов маркер за СК се дължат на откриването на повишени стойности и при редица доброкачествени гастроинтестинални заболявания, като инфекция с *Helicobacter pylori*, атрофичен гастрит, полип или язва на стомаха. Висока експресия на CA 72-4 е установена и в нормална ендометриална тъкан, особено в секреторната фаза, а също в преходния епител на дебело черво, което води до фалшиво повишени стойности. Важно е да се отбележи и повишената концентрация на CA 72-4 при пациенти с подагра, като понякога стойностите на маркера могат да надвишават и тези при пациенти със СК. *Zhang et al.* събират и анализират резултати за CA 72-4 на 38526 индивиди, включително здрави и пациенти с различни неоплазми.[9] Те докладват, че пациенти с подагра (23.7 U/ml) и с подагрозен артрит (31.45 U/ml) имат сигнификантно по-високи средни стойности на CA 72-4 в серум от пациентите с карцином ($p < 0.0001$), докато средната стойност при пациенти със СК е 7.73 U/ml. Друго проучване свързва покачването в стойностите на CA 72-4 при пациенти с подагра по-скоро с лечението с *colchicine*, отколкото със самата болест.[10] Затова е препоръчително серумната концентрация на CA 72-4 по отношение на карцинома да бъде оценявана поне 4 седмици след постигане на ремисия на подагра, за да се избегне влияние на неспецифична експресия.

Клинично значение на CA 72-4 за скрининг и диагностика на СК. Към настоящия момент няма специфичен туморен маркер за диагностика на СК. Голямо многоцентрово ретроспективно проучване, обхващащо 7757 здрави участника в Тайван, подложени на ендоскопско изследване и определяне на серумна концентрация на CA 72-4, показва много ниска положителна предсказваща стойност (PPV 0.18%).[11] Систематичен анализ, публикуван от панел експерти на Японската асоциация за стомашен карцином, представя данни, че ниската чувствителност на CA 72-4 в стадий I е причина той да не бъде препоръчван като диагностичен маркер за ранно откриване и за преодоляване на тази ниска чувствителност препоръчват комбинирането му с CA 19-9 и CEA.[12]

Стратегии за подобряване на диагностичното значение на CA 72-4 при СК. ***Комбиниране с други маркери.*** Чувствителността на CA 72-4 за ранно откриване на СК би могла ефективно да се подобри чрез използване на диагностични панели с други маркери, като най-често проучвани кандидати са CA 19-9, CEA и CA 125. Публикуван през април 2022 г. систематичен и метаанализ интерпретира данни от 10 проучвания с 6574 пациенти.[13] При 3077 от тях е потвърдена хистологично диагноза СК, а останалите 3497 са без карцином. Резултатите показват, че диагностичната чувствителност на комбинираното изследване на трите туморни маркера CA 72-4, CA 19-9 и CEA е 0.67 (95%CI 0.54-0.77), специфичността е 0.89 (95%CI 0.82-0.93), положителното съотношение на вероятност е 5.9 (95%CI 3.5-9.8), отрицателното съотношение на вероятност е 0.38 (95%CI 0.27-0.53) и диагностичното съотношение на шансовете (DOR) е 16 (95%CI 8.32). Изчислената диагностична чувствителност на самостоятелното измерване на CA 72-4 е 0.58 (95%CI 0.40-0.73), диагностичната специфичност е 0.86 (95%CI 0.80-0.90), положителното съотношение на вероятност е 4.0

(95%CI 3.1-5.1), отрицателното съотношение на вероятност е 0.49 (95%CI 0.34-0.71) и DOR е 8 (95%CI 5.14). Площта под ROC-кривите (AUC) за диагностично значение на комбинираното изследване на трите маркера и на самостоятелен CA 72-4 е съотв. 0.87 (95%CI 0.83-0.89) и 0.84 (95%CI 0.81-0.87), като разликата е статистически значима (Z 4.86, $p < 0.05$). Използването на теста за фунийна асиметрия на *Deeks* дава резултати – $p = 0.54$ и $p = 0.14$, съотв. за комбинирана употреба на трите маркера и самостоятелнотизползване на CA 72-4. И двете стойности за p са > 0.01, което означава, че не се наблюдава достоверно отклонение в публикациите. Ограничения на метаанализа са следните: (i) малък брой включени проучвания, липса на многоцентрово диагностично тестване с включен голям брой проби; (ii) основната диагностична цел на някои от проучванията е да се разграничи стадият и тежестта на болестта, а не да се постави диагноза СК; (iii) някое от включените проучвания не описва използвания референтен стандарт; (iv) прилаганата отрязваща диагностична стойност не е унифицирана за всички проучвания, а някои дори не я цитират. В заключение авторите препоръчват комбинирано изследване на трите серумни туморни маркера пред самостоятелното тестване на CA 72-4 за диагностика на пациенти със съмнение за СК поради по-високата му диагностична чувствителност и специфичност.

Друг систематичен анализ на публикации за периода януари 2011- август 2021 г. представя данни за приложимост на CA 72-4 в диагностиката, прогнозата и лечението на пациенти със СК.[14] Маркерът CA 72-4 има най-добра чувствителност и специфичност, сравнен със самостоятелно определяне на CA19-9, CA 125, CEA, пепсиноген и др., по отношение както на диагностициране, така и на прогноза на пациенти със СК. Едноцентрово проспективно проучване представя резултати от комбинирането на CA 72-4 едновременно с CA 19-9, CEA, CA 125, CA 15-3 и AFP.[15] Макар и изследването на панел от серумни маркери да повишава диагностичната чувствителност без да намалява значимо специфичността, тя все още не е достатъчна, за да препоръча употребата на комбинацията като скрининг при високо рискови пациенти за ранно откриване на СК. Проспективно едноцентрово проучване с 187 пациенти (87 с хистологично доказан СК, 60 с други нетуморни гастроентерологични заболявания и 40 здрави контроли) докладва най-висока диагностична стойност на комбинацията от CA72-4, CA 19-9, CEA и CA 125 с положителна предсказваща стойност от 60.9% и препоръчва използването ѝ като важен инструмент за ранна диагностика на СК.[16]

В допълнение към традиционните серумни туморни маркери през последните години активно се проучват и нови обещаващи биомаркери, като цитокини, дълги некодиращи РНК-и (lncRNA), пепсин, екзоми и др. Например тимидинкиназа 1 (ТК1) е клетъчен ензим, разположен предимно в цитоплазмата, който се увеличава бързо в отговор на пролиферацията на туморни клетки.[17] Съвместното определяне на ТК1, CA 72-4, CA 19-9 и CEA може достоверно да увеличи площта под кривата при СК (от AUC 0.745 до AUC 0.953, $p < 0.01$).[18]

Пример за проучване на клиничното приложение на серумна концентрация на цитокини, като биомаркери за диагностика на СК, е изследването на интерлевкин 6. Систематичен и метаанализ, публикуван през ноември 2021 г., обхваща 4 проучвания с 390 хистологично доказани случая на СК плюс 404 здрави контроли и оценява диагностичното значение на определяне на серумна концентрация на интерлевкин 6 преди терапия, като диагностичен биомаркер за поставяне

на диагноза СК.[19] Авторите представят следните резултати за чувствителност – 0.80 (95%CI 0.57-0.92), специфичност – 0.86 (95%CI 0.74-0.93), положително съотношение на вероятност – 5.76 (95%CI 3.49-9.49), отрицателно съотношение на вероятност – 0.23 (95%CI 0.11-0.51), диагностично съотношение на шансове – 24.58 (95%CI 14.14-42.73) и обобщена площ под кривата – 0.90 (95%CI 0.87-0.93). Тези резултати показват, че пациенти със СК имат 5.8 пъти по-голяма вероятност да са интерлевкин 6-позитивни спрямо здрави контроли. Заключението на този систематичен анализ е, че специфичността, чувствителността и диагностичната точност на интерлевкин 6 са толкова добри, колкото и на предходно изследвани други биомаркери, като СА 19-9, и че интерлевкин 6 може да е надежден биомаркер за диагностика на СК. Недостатък на метаанализа са голяма хетерогенност на включените проучвания, малък брой проучвания, отговарящи на включващите критерии, и съответно малък брой пациенти плюс неизвършени анализ на субгрупи и метарегресия за интерпретация на хетерогенност. Препоръчва се провеждането на големи проспективни проучвания за оценка на диагностичното значение на интерлевкин 6 като биомаркер за доказване на СК, особено в комбинация с други маркери за подобрение на специфичността му.

Избор на подходящи референтни граници на СА 72-4. За правилната оценка на диагностичното значение на СА 72-4 е от изключително значение изборът на подходящи референтни интервали и отрязващи стойности. Те зависят от редица фактори: възраст, пол, раса, стил на живот, съпътстващи инфекции и др. Не се препоръчва директно прилагане на референтни граници, получени от изпитвания, проведени в други географски региони и сред други популации от пациенти. Проучване, в което са включени 1705 здрави участници от пет различни географски района в Китай, докладва горна граница за СА 72-4 от 7.14 U/ml, значимо по-висока от докладвана в предишни проучвания (2.4 U/ml), което авторите обясняват с различия в стила на живот и хранене на включените популации.[20] Не са наблюдавани статистически значими разлики между отделните възрастови групи, както и между половете. Авторите установяват отрицателна зависимост в концентрацията на СА 72-4 с надморска височина и годишна продължителност на слънчево греене и положителна зависимост с относителната влажност и температурата на въздуха.[21] В заключение те предлагат прилагане на различни референтни граници за различни географски райони с цел прецизиране на диагностичната сила на маркера за ранно откриване на СК.

Предиктивно значение на СА 72-4 при СК. ***За оценка на стадий на болестта*.** Повишени концентрации на серумни туморни маркери обичайно се свързват с прогресия на болестта. Редица проучвания докладват положителна корелация на повишение на СА 72-4 със стадия на болестта. Проспективно клинично проучване установява статистически значима разлика в предоперативната концентрация на СА 72-4 между пациенти с начален СК (стадии I и II) и напреднала болест (стадии III и IV) – СА 72-4 е повишен при 0% от пациентите в ранен стадий срещу 78% в късен стадий.[22] Други автори изследват връзка между концентрация на СА 72-4, TNM-стадий и хистологичен грейд (G) при 389 пациенти с доказан СК.[23] Установява се положителна корелация между СА 72-4 и TNM-стадий ($p < 0.05$) и хистологичен G ($p < 0.05$). Заключението на авторите е, че серумната концентрация на СА 72-4 може да предскаже инвазия и метастазиране на СК.

За оценка на прогноза при СК. Пациенти с нервна, съдова, серозна или лимфна ин-

вазия на СК обичайно са с по-високи стойности на СА 72-4, което се свързва и с по-лоша прогноза. При проследяване на 391 пациенти със СК, преминали D2-гастректомия, е установено, че серумни стойности на СА 72-4 статистически значимо корелират с размера на тумора ($p < 0.001$), нервната инвазия ($p < 0.05$), лимфната инвазия ($p < 0.001$), типа по *Bormann* ($p < 0.05$) и патологичния стадий ($p < 0.001$).[24] В допълнение авторите представят резултати за значимо различна 5-годишна преживяемост между групи на СА 72-4-положителни и СА 72-4-отрицателни пациенти (49.1% срещу 70.1%, $p < 0.001$). В друго проучване на 1501 пациенти със СК туморният маркер СА 72-4 показва положителна зависимост със степен на ангажиране на лимфни възли ($p = 0.006$). Сравнен с резултати за СА 19-9, СЕА и СА 242, СА 72-4 е с най-висока положителна зависимост от всички маркери при пациенти с метастази в лимфни възли. Освен това, за пациенти с N0- и N2-стадий серумна концентрация на СА 72-4 над 6 U/ml е маркер за значимо по-лоша обща преживяемост срещу концентрация под 6 U/ml (съотв. $p = 0.011$ и $p = 0.028$).[25] Обаче все още различни проучвания докладват противоречиви резултати за прогностичното значение на СА 72-4, използван самостоятелно, правейки извод, че макар и повишението му да има прогностична стойност, той не превъзхожда прогностичната информация на СА 19-9 и СЕА.[26]

Високи предоперативни концентрации на СА 72-4 биха могли директно да се свържат с по-лоша следоперативна преживяемост. В проучване, обхващащо 1566 пациенти с хистологично доказан СК, серумната концентрация на СА 72-4 е дозово-зависимо свързана с карцином-зависимата преживяемост и средната преживяемост е достоверно различна (24.97 срещу 17.67 месеца, $p < 0.001$).[27] Друго ретроспективно проучване с 1179 пациенти със СК, разделени в 3 групи според предоперативна концентрация на СА 72-4 и подложени на D2 гастректомия, показва следните резултати: общата преживяемост и преживяемостта без рецидив са значимо по-продължителни в групата с нормални изходни стойности на туморния маркер срещу тези с повишен ($p < 0.001$). Най-кратки са тези показатели в групата с повишени изходни стойности на СА 72-4, които остават повишени и след хирургия. В заключение мултивариационният анализ показва, че повишени пред- или постоперативни концентрации на СА 72-4 са независим предиктор за по-лоша обща преживяемост (HR 1.273, $p = 0.029$) и преживяемост без рецидив (HR 1.333, $p = 0.012$).[28]

Антитела срещу *Helicobacter pylori* (HP)

През последните години се търсят нови възможности за изграждане на прогноза с включване на различни серологични маркери, част от които не могат да се впишат към групата на класическите туморни маркери. Пример за такъв маркер е наличието на антитела срещу HP. Едноцентрово проспективно клинично проучване на 743 пациенти с хистологично доказан СК и радикална туморектомия (януари 2009 г. до декември 2013 г.) сравнява следхирургично лечение и обща преживяемост между серологично HP-положителни (516 пациенти, 69.4%) и HP-отрицателни пациенти. Резултатите показват по-дълга обща преживяемост в групата на серологично позитивни пациенти (HR 0.92, 95%CI 0.74-1.15), макар и без статистически значима разлика. Данните от това проучване са включени в метаанализ, обхващащ 59 проучвания до април 2020 г. с общ брой 18315 пациенти.[29] Процентът на позитивни за HP пациенти е с медиана 55.4% (8.96-91.3%), а максималният период на проследяване е от 2.5 до 18.33 години. От всички включени проучвания 57 (17728

пациенти) оценяват прогностичното значение на позитивен серологичен резултат за HP по отношение на обща преживяемост, 10 проучвания – по отношение на преживяемост без болест, а 5 – по отношение на преживяемост без рецидив. Обобщените резултати потвърждават по-добра обща преживяемост (HR 0.81, 95%CI 0.72-0.90) и преживяемост без болест (HR 0.83, 95%CI 0.67-0.99) в групата на СК със серологично позитивни за HP пациенти. Авторите не установяват значимо отклонение в данните от отделните проучвания както за прогноза на обща преживяемост (фуниен тест и тест на *Egger*, $p = 0.734$), така и за прогноза на преживяемост без болест (фуниен тест и тест на *Egger*, $p = 0.960$). Проспективно едноцентрово проучване на 200 млади пациенти със СК, 206 пациенти с гастрит и 204 здрави контроли (за период от април 2014 г. до декември 2015 г.) сравнява комбиниране на CA 72-4, CA 19-9, CEA и серологичен тест за HP.[30] Резултатите показват статистически значима разлика (p <0.05) между групата на младите пациенти със СК и останалите две групи. Докладва се също статистически значима положителна корелация със стадий на болестта, големина на туморната формация и наличие на лимфни метастази ($p < 0.05$). Изработеният предиктивен модел идентифицира млади пациенти с ранен СК с площ под кривата от 0.918 и изчислена вероятност – 0.806, демонстрирайки сигнификантно прогностично значение за честота на постоперативни рецидиви, на метастазиране и смъртност в групата с положителен резултат за HP и повишени туморни маркери.

Асоциации между биомаркери

Систематичен анализ, публикуван през 2019 г., обхваща 120 различни асоциации между прогностични биомаркери и преживяемост на пациенти със СК, повече от 79000 пациенти и над 1000 проучвания, сред които данни от предходни 74 систематични и метаанализи.[31] Резултатите показват, че само една от асоциациите между прогностични биомаркери и преживяемоост при СК е подкрепена от високо качество на доказателства – между брой тромбоцити и обща преживяемост при СК. Асоциациите между свободни интраперитонеални туморни клетки (FITC), CEA, съотношение неутрофили:лимфоцити (NLR), foxp3+ Treg лимфоцити, CA 19-9 или VEGF и обща преживяемост са подкрепени от умерено качество на доказателства. За четири асоциации се приема, че са с ниско качество на доказателства, а останалите 108 са подкрепени от много ниско или не са подкрепени от доказателства. Въпреки тези изводи, препоръката на авторите е резултатите да се интерпретират с особено внимание поради неадекватно методологично качество на отделните проучвания.

Маркери на хиперкоагулабилитет

Многоцентрово ретроспективно проучване, публикувано март 2022 г. анализира резултати от изследване на маркери на хиперкоагулабилитет и фибринолиза едновременно с традиционните туморни маркери (CA 72-4, CA 19-9 и CEA) при 3447 пациенти с хистологично доказан СК, от които 1398 са с метастатичен СК.[32] Резултати от сравнение на площ под кривата показват, че фибрин-деградационни продукти (ФДП) (гранична стойност – 1.915) имат значимо по-висока диагностична ефективност от фибриноген (p <0.001), CEA ($p < 0.001$), CA19-9 ($p < 0.001$) и CA72-4 ($p < 0.001$). Не е наблюдавана значима разлика между D-димер (гранична стойност – 0.905) и ФДП ($p = 0.158$). Показателят AUC за туморни маркери в комбинация с коагулационни индекси е значимо по-голяма

спрямо тази без добавянето им ($p < 0.001$). Множествен логистичен регресионен анализ показва, че възраст, тютюнопушен, D-димер, ФДП, CEA, CA19-9 и CA72-4 се асоциират значимо с метастази от СК (за всички – $p < 0.001$, с изключение на тютюнопушене – $p = 0.004$). Анализ на подгрупи според локализация на метастазиране показва сходни резултати с тези на общата група при перитонеални, костни и лимфни метастази.

Оценка на терапевтичен отговор

При пациенти със СК, подложени на радикална гастректомия, проследяване на CA 72-4 обичайно се използва за ранно откриване на рецидив, като дългосрочен резултат от хирургично лечение или прогресия на болестта. Различните проучвания обаче докладват различна и в повечето случаи недостатъчна чувствителност на CA 72-4 за ранно откриване на рецидив, особено при пациенти, открити и оперирани в ранен стадий на СК (чувствителност – 2.8%). В напреднал стадий на болеста чувствителността на CA 72-4 за откриване на рецидив достига 51.3%, което все още е доста по-ниско от тази на други маркери, като CA 19-9 (68.2%) и CEA (100%).[33] Въпреки тези не обнадеждаващи резултати за клиничното значение на CA 72-4 при проследяване на пациенти със СК, китайски корелационен анализ докладва, че маркерът се нормализира един месец след радикално оперативно лечение и започва повторно значимо повишение 9 месеца след гастректомия в групата на пациенти с рецидив ($p < 0.05$). Освен това, авторите представят данни, че CA 72-4 се повишава 3 месеца преди клинична изява на рецидив или метастазиране.[34] Пациенти с повишение на CA 72-4 е по-вероятно да имат перитонеални метастази ($p < 0.01$). Поради ниска чувствителност на CA 72-4 все по-често се обсъжда комбинираното му тестване на всяка постоперативна проследяваща визита с CEA, CA 19-9 и AFP.

Химиотерапевтичното лечение е основна лечебна стратегия при пациенти със СК както в неоадювантен, така и в адювантен и палиативен порядък. По тази причина се проучва активно възможността на серумните туморни маркери да бъдат ползвани като индикатор за ефект от лечението или своевременно откриване на лекарствена резистентност. Ретроспективен анализ на 290 локално авансирали пациенти с хистологично доказан СК сравнява прогностичното значение на 6 туморни маркера (AFU, AFP, CEA, CA 19-9, CA 125 и CA 72-4) преди и след неоадювантна химиотерапия.[35] Концентрациите на CA 19-9, CA 125 и CA 72-4 преди и след неоадювантна терапия имат прогностично значение за обща преживяемост (за всички – $p < 0.05$), метастазиране в лимфни възли и хистологичен стадий (I-II срещу III). Само концентрацията на CA 72-4 след неоадювантна химиотерапия има прогностична стойност за съдова или лимфна инвазия ($p = 0.082$). Друго ретроспективно проучване на 141 пациенти с локално авансирал СК, които подлежат на неоадювантна химиотерапия и последваща радикална хирургия, изследва зависимост между степен на туморна регресия и концентрация на CA 19-9, CA 125 и CA 72-4.[36] Изходната концентрация на CA 72-4 ($p = 0.029$) и концентрацията на CA19-9 след неоадювантна химиотерапия ($p = 0.038$) са свързани с обща преживяемост. В мултивариационен анализ изходната концентрация на CA72-4 ($p = 0.015$) и концентрацията на CA19-9 след неоадювантна химиотерапия ($p = 0.007$) са независими прогностични фактори за обща преживяемост. Промяната (делта) в концентрациите на който и да е от туморните маркери не е свързана с общата преживяемост. Сред клиничните характеристики изходната концентрация на CA72-4 ($p = 0.047$) и големината на тумора ($p = 0.012$) са свързани със степен на туморна регресия, до-

като изходната концентрация на CA19-9 (p = 0.377) и CA125 (p = 0.856) не са. При логистичен анализ изходната концентрация на CA72-4 (p = 0.032), големината на тумора (p = 0.011) и туморната локализация (p = 0.047) са независими прогностични фактори за хистологичен отговор. Заключението на авторите е, че CA 72-4 е независим прогностичен фактор за обща преживяемост и може да се използва да предскаже хистологичния отговор.[37]

Ретроспективно клинично проучване изследва приложимост на туморни маркери за предсказване на терапевтичен ефект при проследяване на адювантна химиотерапия. Включените 667 пациенти са разделени в две групи – отговарящи (456 пациенти) и неотговарящи на терапия (206 пациенти) – въз основа на резултати от компютър-томографско изследване и серумните концентрации на CA 72-4, CA 19-9, CEA и тиоредоксин редуктаза (TrxR).[38] Резултатите показват, че CA 72-4 има по-добър потенциал от CA 19-9 и CEA да разграничи пациенти, отговарящи на лечение, от тези, които не отговарят (AUC 0.633 срещу AUC 0.628 и AUC 0.578), а комбинацията от четирите маркера демонстрира подобрен капацитет за оценка на ефективност от провежданото лечение (AUC 0.802). Друго ретроспективно клинично проучване на 166 пациенти със СК след проведена адювантна химиотерапия прави извод, че болни със стойност на CA 72-4 над 6.9 U/ml имат значимо по-кратка обща преживяемост (9.8 месеца) срещу тези със стойност под 6.9 U/ml (24.2 месеца) (p = 0.003).[39] При пациенти с авансирал СК, подложени на палиативна химиотерапия, средната преживяемост без прогресия е 6 месеца в групата с нормални стойности на CA 72-4 и 4 месеца в групата с повишени стойности (p = 0.001).[40] В свое проучване *Zou et al.* намират статистически значима зависимост между понижение на CA 72-4 и честота на обективен отговор (p = 0.044), като снижение на CA 72-4 след палиативна химиотерапия с повече от 20.5% е индикатор за чувствителност към лечение.[41]

Концентрацията на CA 72-4 има също така потенциал да отразява ефекта от имунотерапия. *Jiang et al.* оценяват терапевтичния ефект на комбинация от автоложни цитокин-индуциращи клетки убийци (CIK) съвместно с химиотерапия и проучват промените в концентрацията на серумни туморни маркери.[42] Докладва се по-добър краткосрочен терапевтичен ефект от прилагане на комбинирано лечение спрямо самостоятелна химиотерапия и серумната концентрация на CA 72-4 значимо се понижава след лечението. Пациенти, лекувани с комбинацията от CIK и химиотерапия, демонстрират по-изразени промени в концентрациите на CA 72-4 ($p < 0.001$) спрямо тези, лекувани със самостоятелна химиотерапия ($p < 0.05$), което кореспондира с разликата в краткосрочния терапевтичен ефект.

Заключение

Въпреки интензивните проучвания както на самостоятелно прилагане на добре познати и нови серумни маркери, така и на комбинации от тях, все още докладваните резултати са разнопосочни и не могат да предоставят достатъчно обективни доказателства за формулиране на препоръки със силна степен. Динамичното мониториране на концентрации на серумни туморни маркери постоперативно и след химиотерапия могат да бъдат полезна насока за стратегическо планиране на индивидуализиран терапевтичен подход при пациенти със СК. Големи надежди се възлагат на изграждане на предиктивни модели, както и на търсене на транскриптомни и геномни асоциации между „класически“ маркери (CA 72-4) и онкогени като потенциална област за таргетна терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CACancer J Clin* 2016; 66 (2): 115-132
2. Sarela AI, Miner TJ, Karpeh MS, et al. Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2006; 243 (2): 189-195.
3. Yao Y, Ding Y, Bai Y, et al. Identification of serum circulating MicroRNAs as novel diagnostic biomarkers of gastric cancer. *Front Genet* 2021; 11: 591515
4. Li TT, Liu H, Yu J, et al. Prognostic and predictive blood biomarkers in gastric cancer and the potential application of circulating tumor cells. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (21): 2236-2246
5. Rossi G, Ignatiadis M. Promises and pitfalls of using liquid biopsy for precision medicine. *Cancer Res* 2019; 79 (11): 2798-2804
6. Li TT, Liu H, Yu J, et al. Prognostic and predictive blood biomarkers in gastric cancer and the potential application of circulating tumor cells. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (21): 2236-2246
7. Kjeldsen T, Clausen H, Hirohashi S, et al. Preparation and characterization of monoclonal antibodies directed to the tumor-associated O-linked sialosyl-2-6 alpha-N-acetylgalactosaminyl (sialosyl-Tn) epitope. *Cancer Res* 1988; 48 (8): 2214-2220
8. Cho J, Kim KM, Kim HC, et al. The prognostic role of tumor associated glycoprotein 72 (TAG-72) in stage II and III colorectal adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 2019; 215 (1): 171-176
9. Zhang Y, Zhang M, Bai X, et al. Increased serum CA724 levels in patients suffering gout vs cancers. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 162: 177-186
10. Zhao B, Zhang M, Liang Y, et al. An abnormal elevation of serum CA72-4 rather than other tumor markers can be caused by use of colchicine. *Int J Biol Markers* 2019; 34 (3): 318-321
11. Hu PJ, Chen MY, Wu MS, et al. Clinical evaluation of CA72-4 for screening gastric cancer in a healthy population: A multicenter retrospective study. *Cancers* (Basel) 2019; 11 (5): 733
12. Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: A systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2014; 17 (1): 26-33
13. Wang H, Jin W, Wan Ch, et al. Diagnostic value of combined detection of CA72-4, CA19-9, and carcinoembryonic antigen comparing to CA72-4 alone in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res* 2022; 11 (4): 848-856
14. Xu Y, Zhang P, Zhang K et al. The application of CA72-4 in the diagnosis, prognosis, and treatment of gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2021; 1876 (2): 188634
15. Feng F, Tian Y, Xu G et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer. *BMC Cancer* 2017; 17 (1): 737
16. Chen C, Chen Q, Zhao Q, et al. Value of combined detection of serum CEA, CA72-4, CA19-9, CA15-3 and CA125 in the diagnosis of gastric cancer. *Ann Clin Lab Sci* 2017; 47 (3): 260-263
17. Gasparri F, Wang N, Skog S, et al. Thymidine kinase 1 expression defines an activated G1 state of the cell cycle as revealed with site-specific antibodies and ArrayScan assays. *Eur J Cell Biol* 2009; 88 (12): 779-785
18. Ning S, Wei W, Li J, et al. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in gastric and colorectal cancer patients. *J Cancer* 2018; 9 (3): 494-501
19. Wang X, Li J, Liu W, et al. The diagnostic value of interleukin 6 as a biomarker for gastric cancer: A meta-analysis and systematic review. *Medicine* (Baltimore) 2021; 100 (47): e27945
20. Yang J, Tang A, Ma J, et al. The reference intervals for CA125, CA15-3, CA19- 9, CA72-4, AFP, CEA, NSE and CYFRA21-1. Scand. *J Clin Lab Invest* 2019; 79 (1-2): 71-74
21. Jing J, Ge M, Yang Z, et al. Spatial distribution characteristics of tumor marker CA724 reference values in China. *Cancer Med* 2019; 8 (9): 4465-4474
22. Cidon EU, Bustamante R. Gastric cancer: Tumor markers as predictive factors for preoperative staging. *J Gastrointest Cancer* 2011; 42 (3): 127-130
23. Jiexian J, Xiaoqin X, Lili D, et al. Clinical assessment and prognostic evaluation of tumor markers in patients with gastric cancer. *Int J Biol Markers* 2013; 28 (2): 192-200
24. Liu X, Cai H, Wang Y. Prognostic significance of tumour markers in Chinese patients with gastric cancer. *ANZ J Surg* 2014; 84 (6): 448-453

25. Li F, Li S, Wei L, et al. The correlation between preoperative serum tumor markers and lymph node metastasis in gastric cancer patients undergoing curative treatment. *Biomarkers* 2013; 18 (7): 632-637
26. Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al. Clinical significance and prognostic value of CA72-4 compared with CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer. *Dis Markers* 2000; 16 (3-4): 105-110
27. Guo J, Chen S, Li S, et al. A novel classifier based on three preoperative tumor markers predicting the cancer-specific survival of gastric cancer (CEA, CA19-9 and CA72-4). *Oncotarget* 2017; 9 (4): 4814-4822
28. Wu T, Wang CH, Wang W, et al. Association of preoperative and postoperative CA72-4 with gastric cancer outcome. *J Surg Oncol* 2021; 123 (8): 1699-1707
29. Jia Z, Zheng M, Jiang J, et al. Positive H. pylori status predicts better prognosis of non-cardiac gastric cancer patients: Results from cohort study and meta-analysis. *BMC Cancer* 2022; 22 (1): 155
30. Gong X, Zhang H. Diagnostic and prognostic values of anti-helicobacter pylori antibody combined with serum CA724, CA19-9, and CEA for young patients with early gastric cancer. *J Clin Lab Anal* 2020; 34 (7): e23268
31. Zhou C, Zhong X, Song Y, et al. Prognostic biomarkers for gastric cancer: An umbrella review of the evidence. *Front Oncol* 2019; 9: 1321
32. Zhang X, Wang X, Li W, et al. Effectiveness of managing suspected metastasis using plasma D-dimer testing in gastric cancer patients. *Am J Cancer Res* 2022; 12 (3): 1169-1178
33. Kim DH, Oh SJ, Oh CA, et al. The relationships between perioperative CEA, CA 19-9, and CA 72-4 and recurrence in gastric cancer patients after curative radical gastrectomy. *J Surg Oncol* 2011; 104 (6): 585-591
34. Wang LQ, Cheng XL, Chen YK. Correlation analysis of serum CEA, CA199 and CA724 with postoperative recurrence and metastasis of gastric cancer. *Electron. J Clin Gen Surg* 2013; 1 (04): 48-50
35. Tong Y, Zhao Y, Shan Z, Zhang J. CA72-4 predicts overall survival in locally advanced gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2021; 21 (1): 4
36. Tong Y, Zhu Y, Zhao Y, et al. CA72-4 predicts tumor regression grade in locally advanced gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *J Cancer* 2021; 12 (21): 6465-6472
37. Liu Z, Wang Y, Shan F, et al. Combination of tumor markers predicts progression and pathological response in patients with locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy treatment. *BMC Gastroenterol* 2021; 21 (1): 283
38. Peng W, Zhou Z, Zhong Y, et al. Plasma activity of thioredoxin reductase as a novel biomarker in gastric cancer. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 19084
39. Zhu Y, Chen N, Chen M, et al. Circulating tumor cells: A surrogate to predict the effect of treatment and overall survival in gastric adenocarcinoma. *Int J Biol Markers* 2021; 36 (1): 28-35
40. Abbas M, Ahmed A, Khan GJ, et al. Clinical evaluation of carcinoembryonic and carbohydrate antigens as cancer biomarkers to monitor palliative chemotherapy in advanced stage gastric cancer. *Curr Probl Cancer* 2019; 43 (1): 5-17
41. Zou L, Qian J. Decline of serum CA724 as a probable predictive factor for tumor response during chemotherapy of advanced gastric carcinoma. *Chin J Cancer Res* 2014; 26 (4): 404-409
42. Jiang J, Xu N, Wu C, et al. Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer cells. *Anticancer Res* 2006; 26 (3B): 2237-2242

ПЕРИТОНЕАЛНА ЦИТОЛОГИЯ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – ПРОГНОСТИЧНА И ПРЕДИКТИВНИ СТОЙНОСТИ

д-р Феодор Оджаков, дм
доц. д-р Свитлана Бачурска, дм

УСБАЛО – София

ПЕРИТОНЕАЛНА ЦИТОЛОГИЯ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – ПРОГНОСТИЧНА И ПРЕДИКТИВНИ СТОЙНОСТИ

д-р Феодор Оджаков, дм
доц. д-р Свитлана Бачурска, дм

УСБАЛО – София

ОБЗОР

Положителният резултат от цитологично изследване на перитонеална течност, дори при липса на клинично изявен или макроскопски установим карцином, се свързва с лоша прогноза при пациенти със стомашен карцином (СК) и се счита за М1 болест. Преценката за клиничното поведение при наличие на интраперитонеални свободни туморни клетки (ИСТК-и) остава предизвикателство. Настоящите диагностични, терапевтични и хирургични методи непрекъснато се усъвършенстват с цел разработването на оптимална стратегия за лечение на тези пациенти. През последните години се наблюдава значително развитие на методите за изследване и оценка на перитонеален смив, както и последващо целенасочено изследване на случаи с позитивна перитонеална цитология. Въпреки че конвенционалното цитологично изследване е стандартен метод, ограниченията, свързани с редица случаи на ниска чувствителност, остават своеобразно диагностично предизвикателство. Ролята на имунохистохимията и молекулярните техники все повече нараства в стремежа да се подобри диагностични чувствителност и специфичност. Тази статия е обзор на методите за детекция на ИСТК-и, влиянието ѝ върху избора на терапевтични подходи, традиционните цитологични техники, имунохистохимията и молекулярните анализи.

Увод

Стомашният карцином (СК) е пета по честота злокачествена болест и четвърта водеща причина за карцином-обусловена смъртност в световен мащаб.[1] С изключение на страни като Япония и Корея с налични национални скринингови програми, повечето пациенти се диагностицират в напреднал стадий, тъй като ранният СК най-често е асимптоматичен. Въпреки мултимодалното лечение, включващо хирургия, химиотерапия и лъчелечение, петгодишната преживяемост при пациенти със СК остава лоша (около 31%).[2] Перитонеумът е едно

от най-честите места на рецидив, а наличие на перитонеална метастатична болест е лош прогностичен белег със средна преживяемост приблизително една година.[3, 4] Ето защо точното изследване на перитонеума при стадиране е от решаващо значение за избор на най-подходяща възможност за лечение и основание за въздържане от нетерапевтични резекции.

Лапароскопия и перитонеална цитология са доказани техники за откриване на окултна метастатична болест, която не се наблюдава при конвенционално образно изследване.[5, 6] Изследване на перитонеален лаваж (ПЛ) и асцитна течност при пациенти със СК идентифицира тези, които въпреки липса на образни данни за перитонеално засягане, демонстрират налични интраперитонеални свободни туморни клетки (ИСТК). Честотата на положителна перитонеална цитология (ППЦ) при пациенти със СК варира в публикуваните доклади от 4% до 41%.[7] Откриване на ИСТК корелира със степен на туморно разпространение (T1/T2 – 0%; T3/T4 – 10%; M+ – 59%) и се приема за стадий IV на болестта.[8, 9] Също така наличие на ИСТК се използва както за прогнозиране на риск от перитонеален рецидив, така и за прогнозиране на обща преживяемост (ОП).[10] Пациенти с налични ИСТК имат по-лоша прогноза в сравнение с тези без ИСТК.[11]

Понастоящем липсва консенсус по отношение на мястото на перитонеалната цитология в алгоритъма на лечението на СК. Японската асоциация на стомашен карцином (JGCA) включва цитологично изследване в стадийната им система.[12] Извършване на перитонеална цитология по време на диагностична лапароскопия се препоръчва и от Асоциацията на американските гастроентеролози и ендоскопски хирурзи (SAGES). От друга страна, Европейската асоциация по медицинска онкология (ESMO) и Национална ракова мрежа (NCCN) не включват изрично перитонеалната цитология в алгоритъма за лечение на СК, но въпреки това приемат ППЦ като критерий за нерезектабилност.[13, 14]

Лечение на пациенти с положителна перитонеална цитология

Изборът на клинично поведение при ППЦ остава предизвикателство, като се има предвид привидно технически резектабилна, макар и биологично неоперабилна или агресивна болест, която предвещава цялостна неблагоприятна прогноза (5-годишна ОП – 0-35% спрямо негативна перитонеална цитология (НПЦ) – 30-75%).[15] Най-често резекция не се препоръчва при Cyt+ пациенти, въпреки че има разнопосочни мнения. Съвременният подход включва: неоадювантна терапия, последвана от повторна перитонеална цитология и ако резултатът е отрицателен, се предприема възможна резекция[16]; интраперитонеална химиотерапия преди, по време или след резекция[17]; обширен интраперитонеален лаваж с интраперитонеална химиотерапия[18]; хипертермична интраперитонеална химиотерапия (HIPEC). По-рядко използвани подходи включват неоадювантна терапия, последвана от резекция без извършване на повторен лаваж, и рядко резекция, последвана от адювантна терапия.

Неоадювантна терапия последвана от повторна стадираща лапароскопия със или без резекция при отрицателна цитология. *Mezhir et al.* съобщават опит с 291 пациенти с ППЦ; 48 от тях са подложени на повторна лапароскопия след системна химиотерапия. След повторната лапароскопия при 27 (56%) пациенти е установено НПЦ, докато 21 (44%) персистират с ППЦ. Преживяемостта при НПЦ от повторно изследване е значително по-дълга, отколко-

то при персистирала ППЦ след системна химиотерапия (съотв. средно 2.5 срещу 1.4 години, $p = 0.0003$). При 20 от 27 пациенти, при които се установява НПЦ, е осъществена последваща стомашна резекция. Въпреки по-агресивното хирургично лечение, тези пациенти не са имали полза за преживяемост в сравнение с НПЦ пациентите, при които не е осъществена гастректомия (7 от 27) (медиана 2.5 срещу 2.3 години, $p = 0.76$). Въз основа на данни от проведени изследвания с тази ограничена група пациенти е формулирано предположението, че въпреки преобразуването от ППЦ в НПЦ, свързано с по-добра прогноза, ролята на последваща гастректомията остава несигурна.

Противоположно на *Mezhir et al.* други автори препоръчват извършване на резекция след неоадювантна терапия, без провеждането на повторна лапароскопия при пациенти с НПЦ.[19] *Badgwell et al.* публикуват ретроспективен опит с 381 пациенти със СК, претърпели диагностична лапароскопия като част от първоначална оценка на стадия. При 12% от пациентите, лекувани с неоадювантна терапия и резекция, се установява 3-годишна преживяемост, спрямо 0% при тези, лекувани само с палиативна химиотерапия ($p = 0.005$). Резултатите дават основание да се обмисля стратегия, включваща първоначална стадираща лапароскопия, неоадювантна терапия, последвана от хирургична резекция при ППЦ. Те също така предполагат, че този подход при пациенти с ППЦ може да постигне дългосрочно подобряване на ОП.

Lorenzen et al. съобщават опит с 61 пациенти със СК, претърпели перитонеален лаваж преди и след неоадювантна терапия. Пациентите с НПЦ (7 от 19) показват подобрена средна и 2-годишна преживяемост (съотв. 36.1 месеца и 71.4%) в сравнение с тези (12 от 19), които продължават да бъдат с ППЦ (медиана 9.2 месеца, 2-годишна преживяемост – 25%). Интересно е да се отбележи, че 24% от пациентите в това изследване демонстрират конверсия на цитологичния статус след проведената неоадювантна терапия от негативен в позитивен, което показва необходимостта от извършване на преоценка на перитонелния статус. За разлика от проучването на *Mezhir et al.*, *Lorenzen et al.* използват имунохистохимия (ИХХ), а не конвенционална цитология. Всички пациенти, които са преминали към негативна ИХХ, са претърпели резекция. Следователно приносът на резекцията към подобрена преживяемост при пациенти, преминали от позитивна към негативна ИХХ, остава неизвестен. Скорошен систематичен анализ на *Jamel et al.*[20] демонстрира, че отрицателен резултат от цитология след неоадювантна терапия е свързан със значимо подобрение на ОП (HR 0.64; 95CI 0.56-0.73, $p < 0.0001$). Въпреки това, допълнителна полза от гастректомия при тези, които преминават към Cyt-, остава дискутабилна.

Интраперитонеална химиотерапия (ИПХТ). Систематичен анализ на *Matharu et al.*[21], оценяващ ползата от ИПХТ при СК установява, че по-голяма част от проучванията са с малък брой пациенти и голяма вариабилност по отношение на продължителност на интраперитонеална терапия и избора на химиотерапевтични средства и модели на прилагането им. Повечето включват пациенти с перитонеална карциноматоза. Резултатите им показват, че ИПХТ води до подобряване на 2- и 5-годишната преживяемост и намалява риска от перитонеален рецидив. Въпреки тези обещаващи данни, проучванията в подкрепа на този подход са все още малко на брой и ИПХТ все още не може се счита за стандарт при тези пациенти.

Обилен интраоперативен перитонеален лаваж (ОИПЛ). Това е метод, при който перитонеалната кухина се промива

обилно с 1 L физиологичен разтвор, който след това се аспирира. Тази последователност се повтаря 10 пъти. *Kuramato et al.* предлагат тази манипулация като средство за значително намаляване на броя на ИСТК. Авторите предполагат, че с помощта на „теорията за ограничаване на разреждането" дори значителен брой клетки могат да бъдат намалени почти до нула (напр. 1010 клетки в перитонеалната кухина в крайна сметка ще бъдат разредени до 100). Ако този метод се комбинира с ИПХТ, останалите малък брой клетки могат да бъдат допълнително унищожени. Проучването включва само пациенти с ППЦ, подложени на неоадювантна химиотерапия с перорални флуоропиримидини в продължение на 2 години, които са разделени в три групи: само хирургия (n = 29), хирургия с ИПХТ (n = 29) и хирургия с ОИПЛ-ИПХТ (n = 30). Петгодишната преживяемост в групата на операция плюс ОИПЛ-ИПХТ е 43.8% срещу 4.6% при хирургия плюс ИПХТ, срещу 0% за групата със самостоятелна хирургия. В групата на ОИПЛ-ИПХТ се регистрира значимо снижение на перитонеалния рецидив (40%) в сравнение с групата на ИПХТ (79.3%) и самостоятелна хирургия (89.7%). Не се установява разлика в наличие на метастази в лимфни възли, черен дроб или бели дробове по време на проследяването, което предполага, че подобрението на ОП се дължи главно на снижение на перитонеалните рецидиви. Тези данни дават основание на авторите да препоръчват извършване на ОИПЛ на всички пациенти, подложени на резекция за СК, тъй като методът е изключително лесен за изпълнение и корелира със забележителна полза за ОП. Въпреки тези впечатляващи резултати, методът все още не е валидиран и са необходими повече проспективни мултицентрови проучвания.

Хипертермична интраперитонеална химиотерапия (HIPEC). Този метод в комбинация с циторедуктивна хирургия се използва за лечение на СК, асоцииран с перитонеална карциноматоза.[22] Тъй като циторедуктивна хирургия-HIPEC, комбинирани с гастректомия, са свързани със значителна заболеваемост и смъртност, е изключително важно да се идентифицира подгрупа пациенти, които биха могли успешно да се възползват от тази стратегия. *Badgwell et al.*[23] проектират фаза II еднорамово проучване, в което HIPEC се извършва лапароскопски в неоадювантен аспект при пациенти с ППЦ, както и при тези с окултна перитонеална болест от образни изследвания. Такава стратегия позволява повторна HIPEC, както и повторна оценка на перитонеалната кухина с лапароскопия и лаваж. Първоначално пациентите са подложени на системна химиотерапия и това е последвано от лапароскопска HIPEC с *mitomycin* C и *cisplatin*. Системната химиотерапия се състои от *paclitaxel*, 5-FU или *oxaliplatin* при 4 пациенти, 5-FU или *oxaliplatin* при 13 пациенти, *epirubicin*, *cisplatin* или 5-FU при един пациент и множество режими на системна химиотерапия при един пациент. Преди да се пристъпи към резекция, пациентите следва да имат отрицателна цитология, без карциноматоза и да нямат метастази, установени при образно изследване. Включени са 19 пациенти, включително 6 с ППЦ и 13 с карциноматоза. Пациентите получават средно 8 цикъла (диапазон 3-12) преди включването. Лапароскопската HIPEC е с добра поносимост, с усложнения в 11% и 30-дневна смъртност в 0%. Въпреки това, само петима пациенти отговарят на крайните критерии за резекция.

Това проучване, въпреки своите ограничения, е първото, което предполага, че добавянето на лапароскопска HIPEC може да доведе до средна ОП от 30.2 месеца от момента на поставяне на диагнозата при метастатичен СК. За пациенти, претърпели

резекция, средната преживяемост е 29 месеца от момента на хирургия. Следва да бъдат разработени допълнителни проучвания, оценяващи ролята на HIPEC при пациенти с ППЦ при липса на карциноматоза,.

Диагностични методи

Методите за откриване на ИСТК представляват още една област на еволюция. Традиционно методът на оценка на перитонеална течност е с конвенционални цитология (оцветена по *Papanicolaou* или H&E). Ниската чувствителност и лошата негативна предиктивна стойност на този метод стоят в основата на развитието на модерни техники за откриване на ИСТК, като ИХХ и верижна реакция с обратна транскриптаза-полимераза (RT-PCR). Предполага се, че тези инструменти имат по-добра чувствителност и съответно по-добра корелация с развитие на перитонеален рецидив.[21, 24, 25]

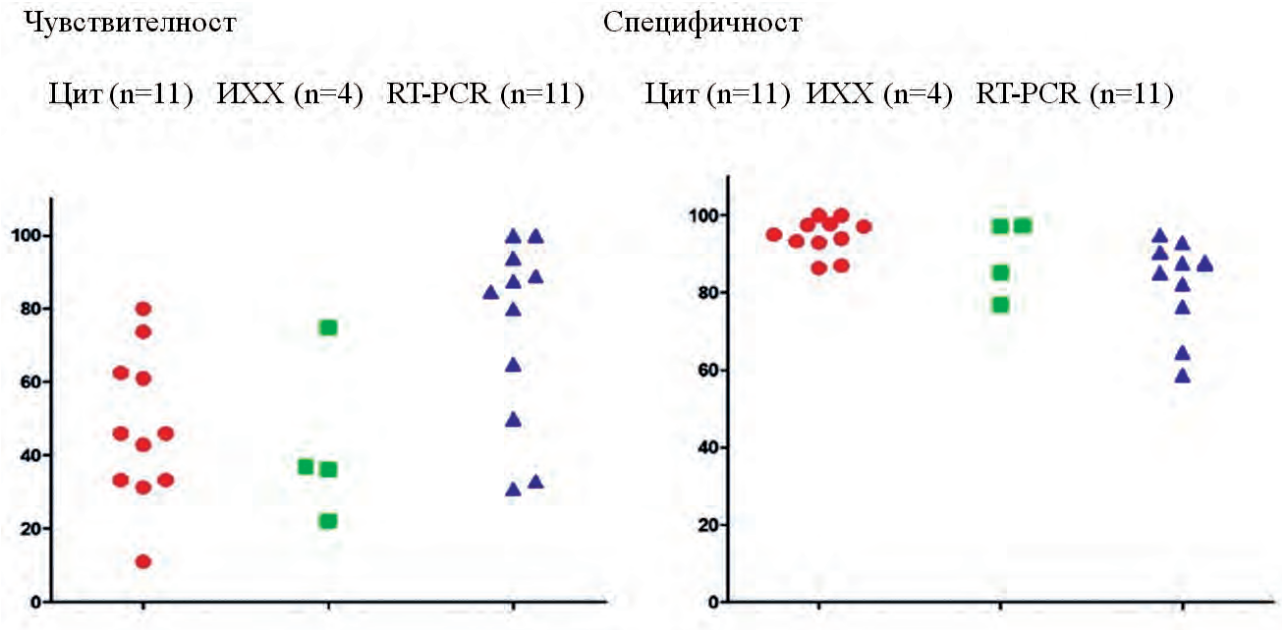
Имунохистохимия. Това е методът, който би могъл да подобри цялостната чувствителност на конвенционалната цитология. *Benevolo et al.*[26] са извършили оценка за наличие на ИСТК в перитонеален смив при 144 пациенти със СК в стадий I до III, претърпели терапевтични резекции; използвани са както конвенционална цитология, така и ИХХ. Методът на ИХХ демонстрира 14% по-добра чувствителност за идентифициране на ИСТК в сравнение с конвенционална цитология. Това дава основание да се предполага, че допълнителното използване на ИХХ ще намали фалшиво-негативните резултати при прилагане на самостоятелна конвенционала цитология. Въпреки това и двата метода не са в състояние да открият всички случаи на перитонеален рецидив. Това би могло да се дължи на биологичния ход на прогресия на болестта, но други изследователи твърдят, че и ИХХ, и конвенционалната цитология не са в състояние да открият единични ИСТК. Това стимулира повишения интерес към молекулярни анализи.

Молекулярни анализи. Методът на RT-PCR е един от най-широко използваните молекулярни анализи. Едногенната RT-PCR на карциноембрионалния антиген (CEA) в проби от ПЛ е тествана обстойно и е установено, че корелира с повишен риск от рецидив и лоша ОП.[27, 28] *Wong et al.* съобщават опит при 156 пациенти с биопсия на доказан СК, подложени на стадираща лапароскопия и анализ на ПЛ с конвенционална цитология и CEA RT-PCR. От 110 пациенти с отрицателна цитология при 21 (19%) е установен положителен RT-PCR за CEA. При средно проследяване от 35 месеца пациентите с PCR+ демонстрират по-лоша ОП от пациентите с PCR- (p = 0.0003). Около 53% от пациентите, развили рецидив, са PCR+ по време на резекция. Тези автори съобщават също, че локално авансирала болест (T3/T4, N+) и морфологично по-лоши патологични характеристики (съдова инвазия, перineврална инвазия и ниска диференциация) корелират с PCR+. Тези данни предполагат, че PCR има способност да прогнозира перитонеални метастази при пациенти с най-висок риск от рецидив.[28]

Един от големите недостатъци на метода PCR mRNA е, че CEA не се експресира от всички видове СК. Следователно тест, базиран само на откриване на CEA, може теоретично да доведе до фалшиво отрицателен резултат, т.е. цитологията от ПЛ може да бъде положителна, но съответният RT-PCR за CEA да е отрицателен, ако раковите клетки не експресират CEA. Други тестове, базирани на единичен ген или протеини, вероятно ще имат подобни ограничения.[29] Поради тази причина редица автори разработват методи, чрез които се тества експресията на множество гени, като мултигенна RT-PCR или ограничени микрочипове.[30, 31] Много колективи изследват също и

подходи, базирани на количествени RT-PCR (QRT-PCR), които са по-чувствителни от конвенционалните RT-PCR. *Virgilio et al.* в систематичен анализ на 51 проучвания установява, че CEA mRNA е по-чувствителна (38-100%), но по-малко специфична (7.3-100%) от конвенционалната цитология (чувствителност – 12-67%, специфичност – 94-100%). Чувствителността и специфичността на mRNA на цитокератин 20 (CK20), друг често използван маркер, са съответ. 25-64% и 80.3-94%. Тези автори предполагат, че както цитологията, така и молекулярният анализ трябва да се използват за тестване на проби от ПЛ, тъй като последните допринасят за подобряване на чувствителността на конвенционалната цитология.

Въпреки че стратегиите за молекулярен анализ напредват, настоящите насоки не препоръчват рутинното използване на тези методи при планиране на лечение. Това може би се дължи на факта, че стратегиите за молекулярен анализ имат свои собствени ограничения. Наблюдавани случаи на фалшиво позитивни резултати поради свръхекспресия на маркери при определени доброкачествени болести, установена чрез mRNA-технология, остават предизвикателство. Друго предизвикателство е способността на PCR да предскаже неблагоприятен резултат, независимо от цитология и други използвани понастоящем лоши прогностични параметри (стадий). Освен това, има значителна хетерогенност в използваните PCR протоколи (като разлики в техники за обработка на проби, брой на цикли и т.н.), което прави трудно сравнение между различни изследвания. От друга страна, повечето от тези техники са скъпи и не са лесно достъпни. Въпреки че първоначалните резултати са обнадеждаващи, е необходимо по-нататъшно валидиране и по-дълги последващи проучвания. Използвайки данни, публикувани от *Leake et al.*, е възможно да се очертаят чувствителността и специфичността на конвенционалната цитология, ИХХ и PCR за прогнозиране на перитоне-



Фигура 1. *Точкови диаграми, изобразяващи чувствителност и специфичност на избрани изследвания с конвенционална цитология (червено), ИХХ (зелено) и CEA RT-PCR (синьо) (адаптирано от Yepuri N, et al., J Surg Res 2019; 235: 607-614)*

ален рецидив (*Фиг. 1*). Въпреки възможността за известно повишаване на чувствителността при използване на ИХХ и PCR, това става за сметка на намалена специфичност. От *Фиг. 1* е видно, че има широко припокриване в чувствителността и специфичността на конвенционалната цитология, ИХХ и RT-PCR, както е показано на точковата диаграма.

Заключение

Диагностичната лапароскопия и перитонеалната цитология се явяват полезни инструменти за стадиране при пациенти с авансирал СК, т.е. заболяване в стадий Т3/Т4 или N1. Перитонеалният лаваж трябва да се извършва само при липса на видима метастатична болест. Конвенционалната цитология остава стандартният метод за оценка на перитонеалните лаважи. Ролята на ИХХ и стратегиите за молекулярни методи в рутинната оценка все още изисква разработване на ясна дефиниция. Въпреки че оптималната стратегия за лечение на пациенти с ППЦ остава все още неясно определена, текущите данни подкрепят първоначално използване на системна химиотерапия предвид обща неблагоприятна прогноза. Пациенти, които конвертират към НПЦ, демонстрират подобрена преживяемост и е възможно да бъдат подложени на хирургическа резекция. Въпреки че ППЦ е свързана с лоша прогноза, продължителната неоадювантна терапия, ИПХТ, HIPEC-ИПХТ и HIPEC могат да удължат преживяемостта. Необходими са повече проспективни проучвания, за да се формулира оптимална стратегия.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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; 71 (3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Tuo JY, Bi JH, Yuan HY, et al. Trends of stomach cancer survival: A systematic review of survival rates from population-based cancer registration. *J Dig Dis* 2022; 23 (1): 22-32. doi: 10.1111/1751-2980.13070
3. Gunderson LL. Gastric cancer--patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12 (2): 150-161. doi: 10.1053/srao.2002.30817
4. Schwarz RE, Zagala-Nevarez K. Recurrence patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (4): 394-400. doi: 10.1007/BF02573875.
5. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2011; 15 (S1): 38-47. doi:10.1007/s10120-011-0047-z
6. 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
7. 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
8. Conlon KC. Staging laparoscopy for gastric cancer. *Ann Ital Chir* 2001; 72 (1): 33-37
9. Fujitani K, Yang HK, Kurokawa Y, etal. Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group; Korea Gastric Cancer Association. Randomized controlled trial comparing gastrectomy plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curable factor: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association Study KGCA01. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38 (7): 504-506. doi: 10.1093/jjco/hyn058
10. 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. doi: 10.1097/00000658-199803000-00009
11. 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

12. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021; 24: 1-21. https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y

13. Okines A, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v50-54

14. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14 (10): 1286-1312. doi: 10.6004/jnccn.2016.0137

15. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 (Suppl1): S27-eS37

16. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3173e3180

17. Matharu G, Tucker O, Alderson D. Systematic review of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *Br J Surg* 2011; 98: 1225e1235

18. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 242e246

19. Lorenzen S, Panzram B, Rosenberg R, et al. Prognostic significance of free peritoneal tumor cells in the peritoneal cavity before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric carcinoma undergoing potentially curative resection. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2733e2739

20. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21: 10e18

21. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999; 178: 256e262

22. Yonemura Y, Canbay E, Li Y, et al. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1123e1131

23. Badgwell B, Blum M, Das P, et al. Phase II trial of laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for peritoneal carcinomatosis or positive peritoneal cytology in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3338e3344

24. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 672e674

25. Burke EC, Karpeh Jr MS, Conlon KC, et al. Peritoneal lavage cytology in gastric cancer: an independent predictor of outcome. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 411e415

26. Benevolo M, Mottolese M, Cosimelli M, et al. Diagnostic and prognostic value of peritoneal immunocytology in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 (10): 3406-3411. doi: 10.1200/JCO.1998.16.10.3406

27. Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, et al. Quantitative detection of disseminated free cancer cells in peritoneal washes with realtime reverse transcriptase-polymerase chain reaction: a sensitive predictor of outcome for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2002; 235: 499e506

28. Wong J, Kelly KJ, Mittra A, et al. Rt-PCR increases detection of submicroscopic peritonealmetastases in gastric cancer and has prognostic significance. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 889e896

29. Yonemura Y, Fujimura T, Ninomiya I, et al. Prediction of peritoneal micrometastasis by peritoneal lavaged cytology and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for matrix metalloproteinase-7 mRNA. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1647e1653

30. Mori K, Suzuki T, Uozaki H, et al. Detection of minimal gastric cancer cells in peritoneal washings by focused microarray analysis with multiple markers: clinical implications. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1694e1702

31. Dalal KM, Woo Y, Kelly K, et al. Detection of micrometastases in peritoneal washings of gastric cancer patients by the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Gastric Cancer* 2008; 11: 206e213

PET/CT (^{68}Ga-FAPI СРЕЩУ ^{18}FDG) ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – СТАДИРАНЕ, РЕСТАДИРАНЕ И ПРОГНОЗА

д-р Лидия Чавдарова, дм[1]
проф. д-р Елена Пиперкова, дмн[1]
проф. д-р Ирена Костадинова, дмн[2]

[1] УСБАЛО – София
[2] Аджибадем Сити Клиник – София

PET/CT (^{68}Ga-FAPI СРЕЩУ ^{18}FDG) ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – СТАДИРАНЕ, РЕСТАДИРАНЕ И ПРОГНОЗА

д-р Лидия Чавдарова, дм[1]
проф. д-р Елена Пиперкова, дмн[1]
проф. д-р Ирена Костадинова, дмн[2]

[1] УСБАЛО – София
[2] Аджибадем Сити Клиник – София

ОБЗОР

Стомашният карцином (СК) е пети по честота малигнен тумор в световен мащаб и четвърта най-честа причина за смърт сред онкологичните болести. Над 80% от пациентите биват диагностицирани в напреднал стадий поради липсата на достатъчно ранни специфични симптоми. Оперативното лечение на СК е единственият потенциално радикален метод, постигащ контрол на болестта. Авансираната към момента на диагнозата болест обаче свързва хирургичните интервенции със сериозен морбидитет и нерядко ги прави излишни. Това определя и необходимостта от възможно най-ранна диагноза, точно стадиране и оценка на биологичната характеристика на туморния товар.

Търсенето на различни механизми и биологично-активни молекули за радионуклидна детекция на туморите е основен домейн на нуклеарно-медицинската диагностика и съвременните тераностични подходи. Карциномът на стомах се явява сериозно предизвикателство в това направление, свързано както с анатомично-топографски характеристики, така и с хетерогенност на туморните клетъчни популации.

Увод

^{18}F-FDG-PET/CT е утвърден „златен стандарт“ за първична диагностика, стадиране и рестадиране на редица тумори, като основно преимущество спрямо конвенционалните образно-диагностични методи е визуализирането на активните туморни клетки и биологичното им поведение в целотелесен план, с възможност за оценка на ранен метаболитен отговор на лечение и определяне на прогноза на пациента.[1]

Значимостта на ^{18}F-FDG-PET/CT в диагностичния алгоритъм на стомашния карцином (СК) (каудално от езофагогастралния преход) е относително неясна и обект на дис-

кусии. Като основни причини за това може да се разглежда фактът, че СК (особено в по-ранен стадий и с по-малки размери) може да не натрупва сигнификантно FDG при дифузен подвид, ниско диференцирани аденокарциноми, муцинозни и пръстеновидно-клетъчни. Свързваните с това механизми са относително бедно клетъчно представяне и ниска експресия на GLUT-1-протеин.[2] Тези факти обуславят до голяма степен сравнително ограничен брой проучвания, недостатъчна експертиза и натрупан опит. Както и при други онкологични болести, фалшиво негативни FDG-PET резултати могат да се наблюдават при хипергликемични пациенти или малки (< 1 cm) лезии.

В настоящия обзор се представя натрупаното познание и опит с достъпните за употреба радиофармацевтични препарати (РФП-и) – ^{18}F-FDG и ^{68}Ga-DOTA-FAPI за TNM-стадиране, откриване на рецидив и рестадиране при СК.

^{68}Ga-FAPI-PET/CT

Злокачествените новообразувания се състоят както от неопластични, така и от различни немалигнени клетки, формиращи заобикалящата тумора микросреда – туморната строма.[3] Тъй като стромата може да съставлява до 90% от общия туморен обем, насоченото изобразяване на нейните компоненти може да се окаже почувствителен метод за туморна детекция отколкото изобразяването на самите злокачествени клетки.[4]

Тумор-асоциираните фибробласти (CAFs) са хетерогенна популация фибробласт-подобни клетки, които съставят по-голямата част от туморната строма и играят основна роля в растежа на тумора, миграцията, метастазирането, ремоделирането на клетъчния матрикс, в механизмите на лекарствена резистентност и имуносупресия. По правило CAFs се различават от нормалните фибробласти по експресията на различни по характер протеини, вкл. т.нар. фибробласт-активиращ протеин (FAP). Той се експресира при над 90% от човешките епителиални тумори и почти липсва в нормалните тъкани.[5, 6] Може да има повишена експресия и при някои доброкачествени състояния, като заздравяващи рани, фиброза, артрит, атеросклеротични плаки.[7, 8]

Разработени в последните години и навлезли в практиката са РФП-и, насочени към клетките на туморната строма – т.нар. инхибитори на FAP (FAPI). Тяхното приложение е проучвано при различни злокачествени болести, вкл. ненатрупващите FDG, с отчитане на значително по-висок контраст тумор-фон.[5, 9] Засега повечето използвани в практиката FAPI-свързани РФП-и са маркирани с ^{68}Ga заради възможността за употреба и в по-малки PET-центрове без наличен циклотрон, използвайки ^{68}Ge/^{68}Ga-генератор. Проучват се възможностите за клинично приложимо маркиране и с ^{18}F, което би позволило по-висок радиационен добив и по-добра резолюция на получените образи. Свързването на FAPI с универсалния DOTA-хелатор би позволило в допълнение употребата му и като терапевтичен (тераностичен) агент, когато се свърже с алфа- или бета-лъчител, но засега това остава в сферата на проучванията.

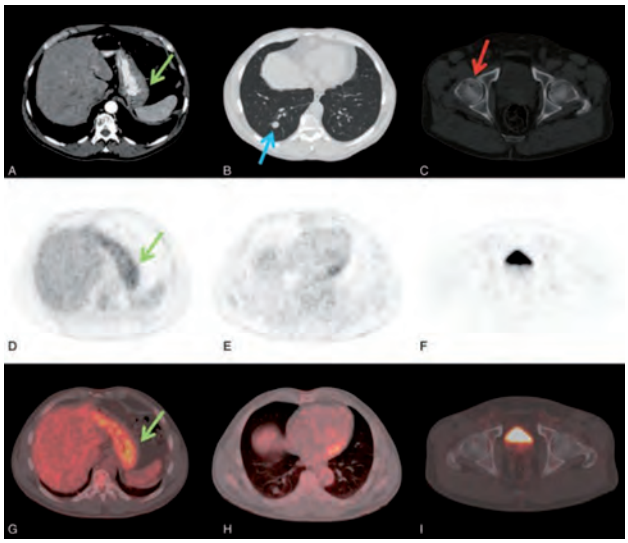
PET/CT при стадиране на стомашен карцином

^{18}F-FDG-PET/CT. Физиологичното биоразпределение на ^{18}F-FDG се състои в различно по интензитет включване в нормалната стомашна мукоза и по хода на чревния тракт. Възпалително-реактивните гастритни промени могат да показват хиперфиксация на РФП-и със степен на натрупване, сходна с тази при туморни лезии. Това е един от факторите, затрудняващи детекцията на ранен СК, отграничаване на ангажи-

рани близкостоящи регионални лимфни възли и откриването на карциноза на близкия перитонеум. Интестиналният тип стомашен аденокарцином се свързва с по-високи стойности на натрупване на FDG – SUVmean 7.7 (SUVmax 14.1 ± 1.3), докато при муцинозни и пръстеновидно-клетъчни тумори се наблюдава само умерено включване – SUVmean 4.2 (SUVmax 9.0 ± 0.9). Това се свързва с по-ниска експресия на GLUT-1-транспортерите по клетъчната мембранна повърхност, по-голямо количество на вътреклетъчен муцин и по-малък брой клетки при тези хистологични видове.[10] В допълнение, провеждане на късно сканиране може да подпомогне диференциалната диагноза между бенигнени и малигнени лезии или по-добре да отграничи суспектни огнища в стомаха от физиологична фиксация на FDG.[11]

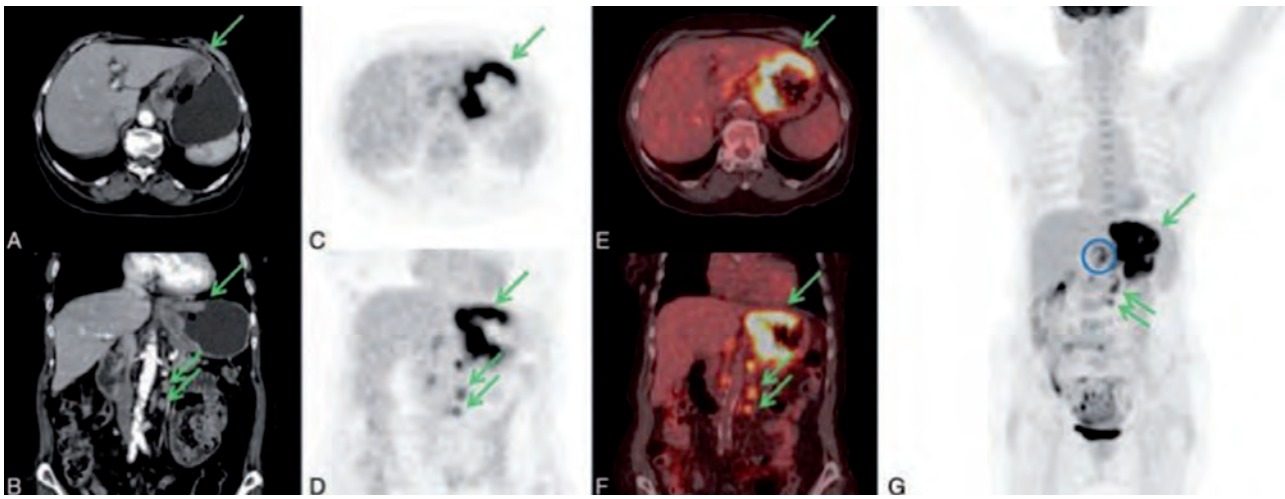
Намерена е значима връзка между размер на първичния тумор и SUVmax, съответно и честотата на детекция, като тумори над 3.5 cm и по-дълбока инвазия логично биват по-лесно детектирани.[12] По отношение на N-стадия в метаанализ на *Zhang et al*.[13] се установява, че с ^{18}F-FDG PET/CT не се достига необходимия минимален праг за чувствителност, за сметка на висока специфичност[14] и по-висока позитивна прогностична стойност (ППС) спрямо интравенозната контраст-усилена компютърна томография (CECT).[15] Методът на FDG-PET/CT е с по-добра чувствителност от CECT за детекция на ангажирани лимфни възли < 1 cm, а *Kwee et al.* намират, че до 55% от метастатичните лимфни възли могат да са с диаметър до 5 mm, като в тези случаи те биха били фалшиво-негативни на КТ.[16] При СК затруднената пространствена резолюция на метаболитния сигнал в рамките на няколко милиметра от първичния тумор ограничава първичното предоперативно T/N-стадиране – не може категорично да се отдиференцира дебелината на локална инвазия в стената и характера на разположени в съседство лимфни възли от I-II басейн или перитонеални лезии. Необходимостта от адекватен гликемичен статус на пациента е друг общ фактор, налагащ съответна подготовка и създаващ потенциални проблеми за туморно изобразяване. Пероралната метформин-базирана антидиабетна терапия с характерното дифузно повишено натрупване на ^{18}F-FDG в черва може да се превърне в значително предизвикателство за нуклеарния медик, интерпретиращ образите в корема, поради създаването на значим „фон". Физиологичната перисталтика може да доведе до отместване на метаболитния спрямо КТ-образа при хибридизиране и се превръща в източник на допълнително диагностично затруднение, особено при оценка на перитонеална карциноматоза. Очаква се повишаване на чувствителността при прилагане на напълно дигиталните fdPET/CT, които технологично позволяват значително по-висока метаболитно пространствена резолюция, но липсват сравнителни проучвания.

В метаанализ на *Mingxu et al.*[17] върху 15 проучвания DWI-магнитнорезонансна томография (МРТ) е с по-добри показатели спрямо ^{18}F-FDG PET/CT за предоперативно N-стадиране на близки до първичния тумор лимфодренажни области. Така FDG-PET/CT е с най-добри показатели за детекция на N-засягане извън басейни I-II и допълнителни далечни метастази: предотвратяват се ненужни „радикални" операции и лапароскопски интервенции, спестяват се рискове и се намаляват разходите. *Bosch et al.* потвърждават ролята на стадиращата FDG-PET/CT предимно за откриване на неизвестни, клинично непроявени, далечни метастази, по-често при пациенти с интестинален тип тумори, което налага промяна в терапевтичната стратегия.[14] В сравнителен анализ за стадиране *Altini et al.* намират по-висока специфичност и сходна диагностична точност за FDG-PET/CT спрямо CECT[18] (*Фиг. 1, 2*).



Фигура 1. *Пациент с интестинален тип СК. На CECT – задебелена стомашна стена (A, зелена стрелка), суспектен нодул от 15 mm в десен бял дроб (B, синя стрелка) и остеолитична костна лезия в главичка на десен фемур (C, червена стрелка). ^{18}F-FDG PET/CT изобразява дребноогнищна нехомогенност в стомашната стена с SUVmax 4.8 (D, G) при липса на натрупване в белодробния нодул (E, H) и в главичката на фемура (F, I). [адаптирано по Altini et al.[18]]*

В ретроспективно проучване върху 279 пациенти *Findlay et al.* откриват хиперфиксиращ ^{18}F-FDG първичен тумор при 80% от пациентите, резектабилни метаболитно-активни лимфни възли – при 25% и предходно неизвестни далечни метастази – при 7% от пациентите, като при 5% те биха останали неидентифицирани от конвенционалните образни методи.[19] Ето защо PET/CT-рестадирането е с по-честа промяна на стадия към по-висок. Освен избягването на нецелесъобразни опити за радикално лечение при тези 5%, авторите намират, че т.нар. „метаболитен N-стадий (позитивни лимфни възли)“ се свързва с по-лоша преживяемост след гастректомия и идентифицира пациенти с повишен риск за ранен рецидив и смърт. Допълнителните разходи за провеждане на стадиращата PET/CT се отчитат като достатъчно малки за сметка на спестените средства от излишни тежки оперативни интервенции и морбидност на пациента. Според *Smyth et al.* ненужна гастректомия може да бъде избегната почти при 10% от пациентите със спестяване на > $10000 на



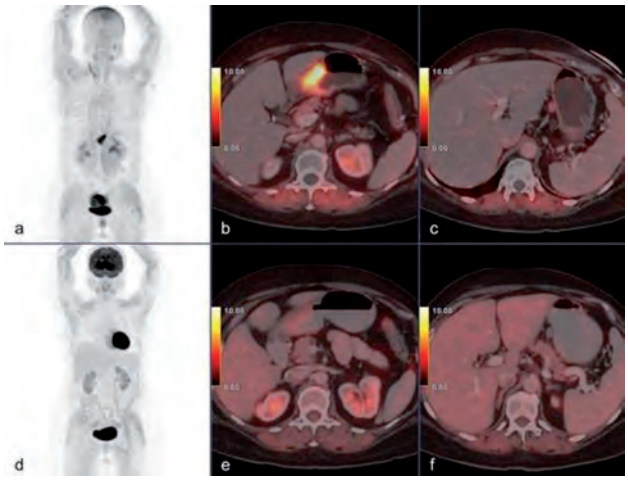
Фигура 2. *Пациент с диагностициран пръстеновидно-клетъчен стомашен карцином и ангажирани регионални и нерегионални лимфни възли. CECT-образи (A, D) с дифузно задебелена стена и ангажирани парааортални лимфни възли (зелени стрелки). ^{18}F-FDG PET/CT-образи (B, C, E, F) с хиперметаболизъм на стената (SUVmax 13.3) и в лимфни възли (SUVmax 7.2). Допълнително с ^{18}F-FDG PET/CT се откриват ангажирани целиачни лимфни възли (SUVmax 5.1) (син кръг) [адаптирано по Altini et al.[18]]*

пациент.[20] В препоръките на ESMO и NCCN ^{18}F-FDG-PET-CT фигурира като възможен комплементарен метод за първично стадиране на СК, най-вече с оглед визуализиране на ангажирани лимфни възли и далечни метастази, като се подчертава недостатъчна информативност при муцинозни и дифузен тип тумори (степен на доказателственост III, B).[20, 21]

^{68}Ga-DOTA-FAPI-PET/CT. Различни радио-маркирани инхибитори на FAP показват по-ниска степен на натрупване в мозък и в коремни тъкани спрямо натрупване в туморни лезии, с постигане на много добър контраст тумор/фон. Маркираният с ^{68}Ga инхибитор на фибробласт-активиращия протеин (^{68}Ga-FAPI) показва много обещаващи резултати в проучвания при карциноми на белия дроб, гърда, простата, глава и шия, саркоми. Увеличава се броят на проучванията на този радиофармацевтик и при СК с много добри резултати. В проспективно проучване върху 20 пациенти *Qin et al.* сравняват резултати от ^{68}Ga-FAPI-PET/MRT и ^{18}F-FDG-PET/CT за детекция на първични лезии и метастази при пациенти със СК към момента на начално стадиране и търсене на рецидив и установяват възможността на ^{68}Ga- FAPI-PET да открива повече лезии и с по-висок интензитет на фиксация спрямо FDG.[22] Аналогично в ретроспективно проучване върху 35 пациенти с различни гастроинтестинални тумори *Pang et al.* намират по-висока диагностична стойност на ^{68}Ga-FAPI срещу ^{18}F-FDG-PET/CT за първични тумори с чувствителност съотв. 100% срещу 53%, за лимфни възли – 79% срещу 54% и за костни и висцерални метастази – 89% срещу 57%.[23] Сходни са резултатите, публикувани в обзор на *Yang et al*., където се посочва, че FAPI преодолява недостатъците на FDG при пръстеновидно-клетъчен СК, муцинозен аденокарцином, дифузен карцином с интензивно натрупване в първичната лезия със 100% детекция срещу 50-82% за FDG.[24] Аналогично по-голяма е чувствителността на метода в различните проучвания за откриване на метастатични лимфни възли, костни, чернодробни и перитонеални лезии, като при FAPI се отчитат по-високи стойности за SUVmax.[25] Все още липсват достатъчно резултати за възможностите на FAPI да открива малки първични лезии, за което е необходимо събиране на допълнителни данни от повече изследвания. Минималното висцерално включване на FAPI в коремна кухина и по-добрият контраст тумор/фон се свързват с получените резултати и от *Kuten et al.*, които показват, че FAPI е с по-добра визуализация спрямо FDG на първичен тумор и с абсолютно превъзходство по отношение на перитонеална карциноматоза (детекция от 100% срещу 0%) (*Фиг. 3, 4*).[26] Чувствителността за детекция на метастатични лимфни възли като цяло е сходна за FDG и FAPI. Като недостатък на ^{68}Ga-FAPI се изтъква фалшиво положително натрупване при индуцирани от възпаление фиброзно-грануломатозни промени, които следва да бъдат отдиференцирани клинично и с други образни методи.[23]

Рестадиране след периоперативно лекарствено лечение

^{18}F-FDG-PET/CT. *Schneider et al.* установяват 90.9% чувствителност, 47.3% специфичност и 63.3% точност на FDG PET/CT за предикция на ранен метаболитен отговор след неоадювантна химиотерапия.[28] Силата на метода се отдава предимно за селекция на пациенти с липсващ метаболитен отговор и пренасочване на лечението към резекция или модифицирана мултимодална терапия. В проучване на *Giganti et al.*, сравняващо DW-MPT и ^{18}F-FDG PET/CT за оценка на терапевтичния отговор при локално



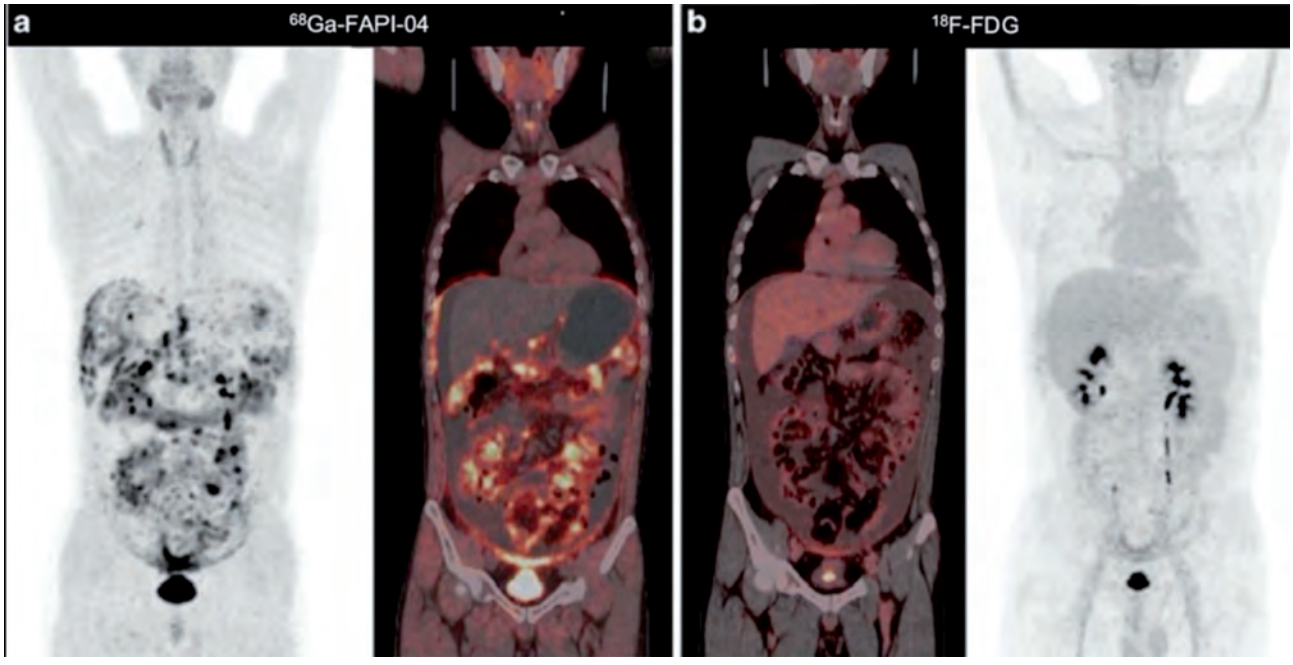
***Фигура 3**. Стадираща FAPI (a, b, c) и FDG (d, e, f) PET/CT при 65-годишна жена с нискодиференциран стомашен аденокарцином: FAPI-позитивен, FDG-негативен първичен тумор (съотв. с SUVmax 11.8 и 2.3) и перигастричен лимфен възел (SUVmax 0.3 и 2.3). След проведена неоадювантна химиотерапия – стабилна болест на последващи образни изследвания (адаптирано по Kuten et al.[26])*

авансирал СК, се установява по-голяма диагностична точност на DW-MPT.[29]

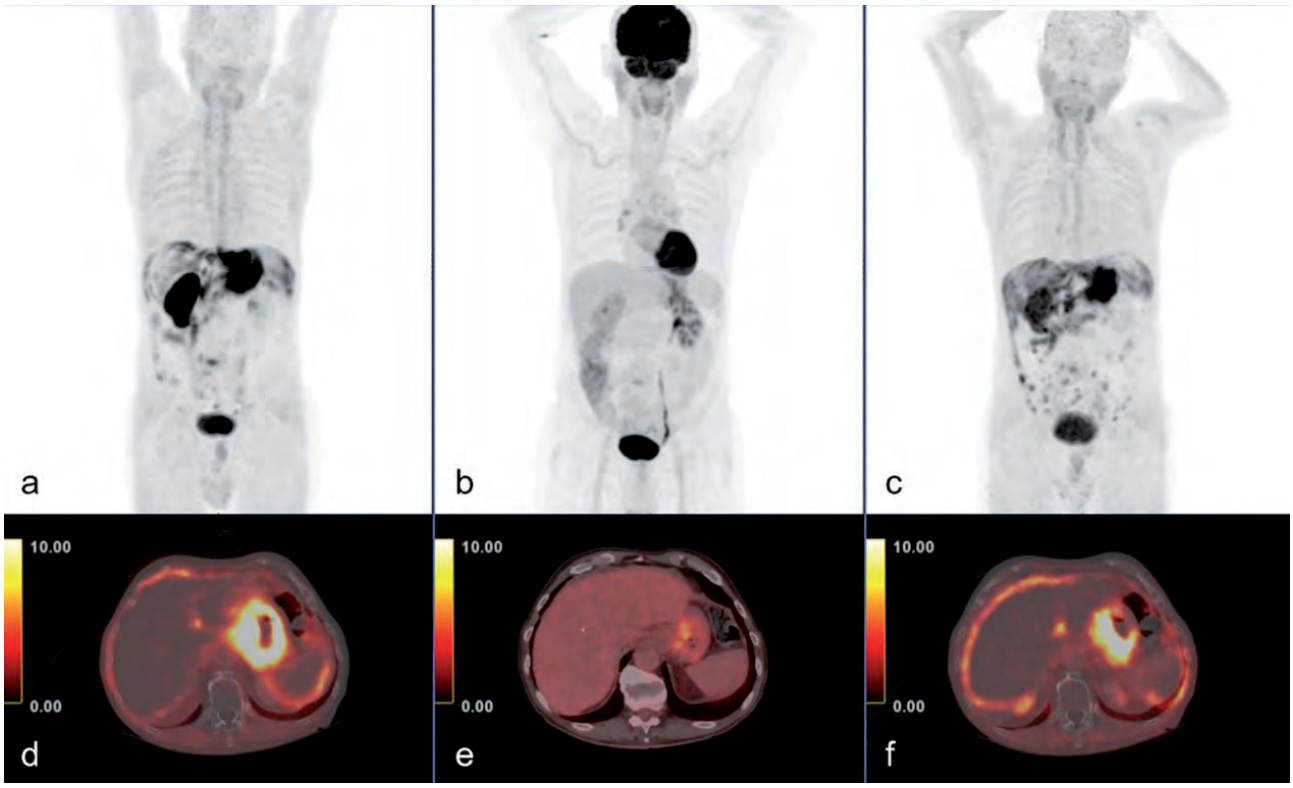
^{68}Ga-FAPI-PET/CT. В литературата са налични съобщения за възможностите на FAPI за адекватен мониторинг на ефекта от лекарствено лечение. *Kuten et al.* проследяват с FAPI двама пациенти преди и след химиотерапия: при единия – с прогресия на на перитонеална карциноза, другият – с частичен ефект от лечението[26] (*Фиг. 5*). Разбира се, за постигане на статистически значими и убедителни резултати са необходими и допълнителни проучвания.

PET/CT при съмнение за рецидив

В по-ранни съобщения *de Potter et al.* намират, че FDG-PET/CT не е подходящ метод за скрининг в хода на проследяване след лечение на СК, с чувствителност и специфичност за рецидив съотв. 70%



***Фигура 4**. Пациент след гастректомия за пръстеновидно-клетъчен СК с коремна болка и повишаващ се CEA. PET/CT е проведена в търсене на рецидив. (a) ^{68}Ga-FAPI-04 PET/CT-образите показват интензивно натрупване на в абдомен и таз, особено около черния дроб и в тънкочревния мезентериум; (b) ^{18}F-FDG PET/CT е със значително по-нисък интензитет на фиксация в тези региони (адаптирано по Zhao et al.[5] и Li M et al.[27])*



***Фигура 5**. Стадиращи FAPI (a, d) и FDG (b, e) PET/CT-образи на пациент с ниско диференциран стомашен аденокарцином със значително по-интензивно натрупване на FAPI спрямо FDG в първичния тумор и в перитонеална карциноматоза (първичен тумор съотв. с SUVmax 23 и 6.8; съотношение тумор/фон съотв. 11.5 и 3.8; натрупване по перитонеум съотв. SUVmax 7.5 и 2.3). FAPI PET/CT при проследяване (c, f) след 4 месеца химиотерапия показва прогресия на болестта (адаптирано по Kuten et al.[26])*

(14/20) и 69% (9/13) и с позитивна предсказваща стойност – 78% (14/18) и с негативна предсказваща стойност – 60% (9/15).[30] В метаанализа на *Zhang et al.* за откриване на рецидив PET/CT и КТ имат сходна чувствителност, но специфичността е по-висока за ^{18}F-FDG PET/CT.[13] В друг систематичен анализ[31] чувствителността на ^{18}F-FDG PET за детекция на рецидив след хирургична резекция са съотв. 85% и 75 %, при сравняване на пациент и на лезия. В проучване тип „напречно сечение“ (cross-sectional) *Gadalla et al.* посочват, че FDG-PET/CT е високоефективен метод за детекция на следоперативен рецидив, в хода на проследяване на пациенти със съмнителна симптоматика, повишени туморни маркери и КТ-индикация за далечни метастази.[32] В проучване на 190 асимптоматични пациенти след резекция на първичен СК *Lee JW et al.* установяват рецидив с чувствителност – 84% и специфичност – 87.7% на FDG PET/CT.[33] В пациент-базиран анализ *Lee DY et al.* намират чувствителност – 100%, специфичност – 88.1%, позитивна предсказваща стойност – 44.4% и негативна предсказваща стойност – 100% за FDG-PET/CT, независимо от мястото на рецидив.[34] Според *Kim et al.*[15] и *Baz et al.*[35] FDG-PET/CT е с по-ниска диагностична точност за откриване на локорегионален рецидив и перитонеална дисеминация както от КТ, така и и от ^{68}Ga-FAPI. В хода на проследяването пък *Cayvarli et al.* намират, че PET/CT може да допринесе за откриване на подозирани рецидиви и променя лечебния план в 15% от случаите.[36]

При всички случаи чувствителността на FDG-PET/CT за откриване както на първични лезии, така и на лимфни/висцерални метастази и рецидиви зависи и от възможностите и разделителната способност на PET/CT-скенера. Съвременните поколения напълно дигитални апарати със значително подобрена резолюция на образа дават възможност за визуализиране на 2-3 mm белодробни нодули, за отграничаване на метаболитно активни лимфни възли с размер от няколко милиметра и на дребни перитонеални и костни лезии. Следва да се има предвид, че редица от публикуваните до момента проучвания са провеждани на недигитални и полудигитализирани PET/CT-скенери.

Прогностичен потенциал на PET/CT

Добре известни прогностични фактори при СК са степен на локална инвазия, ангажирани лимфни възли и наличие на далечни метастази. За тяхната детекция е добре проучена ролята на конвенционалните методи – ендоскопски ултразвук, КТ и МРТ. На този фон обаче пролиферативната активност на туморните клетки може да бъде по-добре оценена чрез метаболитна информация, предоставяна от PET-образи, както с интензитета на глюкозния метаболизъм, така и с други фактори, например с т.нар. „системен възпалителен отговор" (СВО). Като потенциален прогностичен фактор, свързан с PET/CT, се счита степента на натрупване на FDG в костен мозък и съотношението между него и натрупването в черен дроб (bone-liver ratio – BLR). В ретроспективно проучване върху 350 пациенти *Lee et al.* намират корелация между тези параметри и СВО, а това, от своя страна, се асоциира с по-лоша прогноза.[37] Така например при пациенти с авансирал СК и сигнификантно предоперативно натрупване на FDG или при наличие на рецидив се установява по-висок индекс на фиксация на РФП в костен мозък в сравнение с ранен карцином без натрупване на FDG в първична лезия и без данни за рецидив.[38] Въпреки ниските стойности за чувствителност и специфичност, *de Potter et al.* окачествяват FDG-PET/CT за адекватен метод за осигуряване на допълнителна прогностична информация при пациенти с рецидивирал СК.[30] Анализ по *Kaplan-Meier* установява по-дълга преживяемост при PET-негативен скен както в общата кохорта пациенти (mean ± SD: 21.9 ± 19.0 срещу 9.2 ± 8.2 месеца, $p = 0.01$), така и в подгрупата с доказан рецидив (18.5 ± 12.5 срещу 6.9 ± 6.5 месеца, $p = 0.05$). В проучване на *Park et al.* предтерапевтичната метаболитна активност, измерена чрез SUVmax на първична стомашна лезия и на метастатични лезии като цяло, демонстрира прогностична стойност.[39] В мултивариететен анализ SUVmax на стомаха се представя като независим предиктор за преживяемост без прогресия (ПБП) ($p=0.002$) и за обща преживяемост (ОП) ($p=0.038$). В проучването ПБП и ОП са сигнификантни при SUVmax < 6. Според *Atay-Rosenthal et al.*[12] пациенти с високи стойности на SUVmax на първичен тумор аналогично показват по-лоша прогноза спрямо тези с ниски стойности. Липсата на значимо FDG-натрупване в тумора на изходна PET/CT се асоциира и с по-лош отговор на неоадювантна химиотерапия и по-неблагоприятна прогноза.[40]

След проведена куративна хирургична резекция за СК *Sun et al.* установяват прогностична роля на параметъра общ метаболитен туморен товар (MTBwb), базиран на стойностите на максимална степен на натрупване (SUVwb-max), метаболитен туморен обем (MTVwb) и туморна гликолиза (TLGwb).[41] Подобна корелация между преживяемост и метаболитни параметри се намира и при предоперативна PET/CT на пациенти със СК в стадий III в проучване

на *Na et al*.[42] Намерена е корелация на PET/CT-метаболитните параметри MTV и TLG с хиперекспресия на протоонкогена c-MET (ИХХ-анализ), която се свързва с лоша прогноза. Тумори, свръхекспресиращи c-MET, са с високи стойности на MTV и TLG и по-кратка ОП, за разлика от неекспресиращи c-MET, които се демонстрират с по-ниски метаболитни параметри. В свое проучване *Liu G et al*. показват, че PET/CT-волуметричните параметри могат да служат за идентифициране на пациенти, подходящи за таргетираща c-MET терапия.[43] Карциноми на стомах със c-MET позитивна експресия имат по-високи стойности на MTV и TLG и по-лоша прогноза в сравнение с c-MET-негативни неоплазми.

Прогностичният потенциал на ^{68}Ga-FAPI-PET/CT предстои да бъде изяснен в проучвания.

Заключение

^{18}F-FDG-PET/CT не се препоръчва за рутинна първична диагностика на СК, но може да се използва като комплементарен метод при стадиране, рестадиране след проведено лечение и оценка на рецидив, осигуряващ допълнителна прогностична информация. В наличните до момента начални проучвания новият РФП ^{68}Ga-FAPI демонстрира предимство, преодолявайки недостатъците на FDG по отношение на биоразпределение и натрупване в туморните лезии, вкл. при „проблемните" хистологични варианти и карциноза на перитонеума, и следва да бъде предпочитан пред ^{18}F-FDG. Допълнителните ранни проучвания на FAPI като терапевтичен радиофармацевтик, маркиран с подходящ радионуклид, дават допълнителна надежда за контрол на тази онкологична болест.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394-424
2. Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, et al. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: Association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer* 2001; 92 (3): 634-641
3. Altmann A, Haberkorn U, Siveke J. The latest developments in imaging of fibroblast activation protein. *J Nucl Med* 2021; 62: 160-167
4. Meyer C, Dahlbom M, Lindner T, et al. Radiation dosimetry and biodistribution of (68) Ga-FAPI-46 PET imaging in cancer patients. *J Nucl Med* 2020; 61: 1171-1177
5. Zhao L, Pang Y, Luo Z, et al. Role of [68Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with [18F]-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48 (6): 1944-1955
6. Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein. *J Nucl Med* 2018; 59 (9): 1415-1422
7. Egger C, Cannet C, Gerard C, et al. Efects of the fbroblast activation protein inhibitor, PT100, in a murine model of pulmonary fbrosis. *Eur J Pharmacol* 2017; 809: 64-72
8. De Willige S, Malfiet JJ, Janssen HL, et al. Increased N-terminal cleavage of alpha-2-antiplasmin in patients with liver cirrhosis. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 2029-2036
9. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: Tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *J Nucl Med* 2019; 60 (6): 801-805
10. Dascălu R-I, Nicolae Păduraru D, Bolocan A, et al. The role of PET-CT in gastric cancer – A narrative review. *Sudan J Med Sci* (SJMS) 2020; 15 (3): 332-344
11. Cui J, Zhao P, Ren Z, et al. Evaluation of dual time point imaging 18F-FDG PET/CT in differentiating malignancy from benign gastric disease. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94 (33): e1356
12. Atay-Rosenthal S, Wahl RL, Fishman EK. PET/CT findings in gastric cancer: potential advantages and current limitations. *Imaging Med* 2012; 4 (2): 241-250.

13. Zhang Z, Zheng B, Chen W, Xiong H, Jiang C. Accuracy of 18F-FDG PET/CT and CECT for primary staging and diagnosis of recurrent gastric cancer: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2021; 21 (2): 164

14. Bosch KD, Chicklore S, Cook GJ, et al. Staging FDG PET-CT changes management in patients with gastric adenocarcinoma who are eligible for radical treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47 (4): 759-767

15. Kim EY, Lee WJ, Choi D, et al. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: Comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol* 2011; 79 (2): 183-188

16. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009; 12 (1): 6-22

17. Luo M, Song H, Liu G, et al. Comparison of DWI and 18F-FDG PET/CT for assessing preoperative N-staging in gastric cancer: evidence from a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8 (48): 84473-84488

18. Altini C, Niccoli A, Di Palo A, et al.18F-FDG PET/CT role in staging of gastric carcinomas: comparison with conventional contrast enhancement computed tomography. *Medicine* (Baltimore). 2015; 94 (20): e864

19. Findlay JM, Antonowicz S, Segaran A, et al. Routinely staging gastric cancer with 18F-FDG PET-CT detects additional metastases and predicts early recurrence and death after surgery. *Eur Radiol* 2019; 29 (5): 2490-2498

20. Smyth E, Schöder H, Strong V.E, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2012; 118 (22): 5481-5488

21. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14 (10): 1286-1312

22. Qin C, Shao F, Gai Y, et al. 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in the evaluation of gastric carcinomas: comparison with 18 F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2022; 63 (1): 81-88

23. Pang Y, Zhao L, Luo Z, et al. Comparison of 68 Ga-FAPI and 18 F-FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers. *Radiology* 2021; 298 (2): 393-402

24. Yang T, Ma L, Hou H, et al. FAPI PET/CT in the diagnosis of abdominal and pelvic tumors. *Front Oncol* 2022; 11: 797960

25. Jiang D, Chen X, You Z, et al. Comparison of [68 Ga]Ga-FAPI-04 and [18F]-FDG for the detection of primary and metastatic lesions in patients with gastric cancer: A bicentric retrospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49 (2): 732-742

26. 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

27. Li M, Younis MH, Zhang Y, et al. Clinical summary of fibroblast activation protein inhibitor-based radiopharmaceuticals: Cancer and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; doi: 10.1007/s00259-022-05706-y

28. Schneider PM, Eshmuminov D, Rordorf T, et al. FDG-PET-CT identifies histopathological non-responders after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric and cardia cancer: cohort study. *BMC Cancer* 2018; 18 (1): 548

29. Giganti F, De Cobelli F, Canevari C, et al. Response to chemotherapy in gastric adenocarcinoma with diffusion-weighted MRI and (18) F-FDG-PET/CT: correlation of apparent diffusion coefficient and partial volume corrected standardized uptake value with histological tumor regression grade. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40 (5): 1147-1157

30. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 525-529

31. Li P, Liu Q, Wang C, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate recurrent gastric cancer after surgical resection: A systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med* 2016; 30 (3): 179-187

32. Gadalla EH, Elmansy A, Elsayed N, et al. Diagnostic role of 18F-FDG PET/CT in recurrence detection of surgically treated gastric cancer: a cross-sectional study. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2019; 50: 93

33. Lee JW, Lee SM, Son MW, et al. Diagnostic performance of FDG PET/CT for surveillance in asymptomatic gastric cancer patients after curative surgical resection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43 (5): 881-888

34. Lee DY, Lee CH, Seo MJ, et al. Performance of (18) F-FDG PET/CT as a postoperative surveillance imaging modality for asymptomatic advanced gastric cancer patients. *Ann Nucl Med* 2014; 28 (8): 789-795

35. Baz AA, Hassan TA. Role of fused PET/CT compared to the standard contrast-enhanced CT in the follow-up assessment of the treated gastric malignancy. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2019; 50: 95

36. Cayvarlı H, Bekiş R, Akman T, Altun D. The role of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of gastric cancer recurrence. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2014; 23 (3): 76-83

37. Lee JW, Lee MS, Chung IK, et al. Clinical implication of FDG uptake of bone marrow on PET/CT in gastric cancer patients with surgical resection. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (13): 2385-2395

38. De Raffele E, Mirarchi M, Cuicchi D, et al. Evolving role of FDG-PET/CT in prognostic evaluation of resectable gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (38): 6923-6926

39. Park JS, Lee N, Beom SH, et al. The prognostic value of volume-based parameters using 18F-FDG PET/CT in gastric cancer according to HER2 status. *Gastric Cancer* 2018; 21: 213-224

40. Wu CX, Zhu ZH. Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (16): 4574-4585

41. Sun G, Cheng C, Li X, et al. Metabolic tumor burden on postsurgical PET/CT predicts survival of patients with gastric cancer. *Cancer Imaging* 2019; 19 (18). https://doi.org/10.1186/s40644-019-0205-9

42. Na SJ, O JH, Park JM, et al. Prognostic value of metabolic parameters on preoperative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in patients with stage III gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7 (39): 63968-63980

43. Liu G, Hu Y, Cheng X, et al. Volumetric parameters on 18F-FDG PET/CT predict the survival of patients with gastric cancer associated with their expression status of c-MET. *BMC Cancer* 2019; 19: 790

ПЕРИОПЕРАТИВНА ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО

доц. д-р Ася Консулова, дм[1,2]
д-р Константин Гроздев[3]
д-р Иван Казмуков2
д-р Александър Герасимов[1]
д-р Ивелина Панджарова[1]
д-р Красимира Петкова[4]
д-р Божидар Мурджев[4]
д-р Боряна Илчева[3]
д-р Цветан Йорданов[1]
д-р Сара Тунчева[1]
д-р Ивайла Димова[1]
д-р Марчела Колева[4]

[1]УСБАЛО – София
[2]Комплексен онкологичен център – Бургас
[3]УМБАЛ *Александровска* – София
[4]УМБАЛ *Света Анна* – София

ПЕРИОПЕРАТИВНА ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО

доц. д-р Ася Консулова, дм[1,2]
д-р Константин Гроздев[3]
д-р Иван Казмуков[2]
д-р Александър Герасимов[1]
д-р Ивелина Панджарова[1]
д-р Красимира Петкова[4]
д-р Божидар Мурджев[4]
д-р Боряна Илчева[3]
д-р Цветан Йорданов[1]
д-р Сара Тунчева[1]
д-р Ивайла Димова[1]
д-р Марчела Колева[4]

[1]УСБАЛО – София
[2]Комплексен онкологичен център – Бургас
[3]УМБАЛ *Александровска* – София
[4]УМБАЛ *Света Анна* – София

ОБЗОР

При стомашен карцином (СК) предоперативната химиотерапия (ХТ) е логично въведена поради подобряване на онкологичните резултати при начално гранично резектабилна и нерезектабилна болест с цел подобряване на възможността за радикална хирургия. От години вече провеждане на предоперативна ХТ като част от периоперативен подход е с доказана полза и при локално (сТ3-4), и при локорегионално(N+) авансирал резектабиленСК. В научната литература се утвърждават комбинирани ХТ режими с висока противотуморна ефективност както тройни четворни химиотерапевтични комбинации, които при предоперативно приложение водят до значително подобрение на преживяемостта без болест (ПББ) и обща преживяемост (ОП) с добра поносимост и приемливи нива на значима токсичност. Световен стандарт при тези стадии на болестта е да се започва със системно лечение, а не с непосредствена хирургия, както все още е рутинна практика в България.

Цел на настоящата публикация е обстоен поглед върху периоперативното лечение при СК чрез данни от доказателствената медицина и стремеж към по-широко и рутинно прилагане и в България.

Увод

Преживяемостта на пациенти със стомашен карцином (СК) в България е изключително ниска и нашата страна е на последно място по този показател в Европа.[1] Последно публикуваните данни от EUROCARE-5 докладват за пациенти с диагноза между 1999 – 2007 г.: средна 5-годишна относителна обща преживяемост (ОП) за Европа – 25.1%, а за България – двукратно по-ниска с 11.9%.[1] Място за подобрение има не само у нас, но и в Европа и САЩ като цяло при сравнение с Япония, където същият параметър за същия период надминава 71%.[2] Макар тези данни да са за период отпреди повече от 15 години, разликата е значителна и се запазва във времето и набляга на необходимостта от подобряване на лечението на тази онкологична локализация. Собствени данни от България са рядкост и само в единични центрове има ретроспективно измервана преживямост: наблюдавана 5-годишна ОП е докладвана в две публикации и достига до 17.6%.[3, 4]

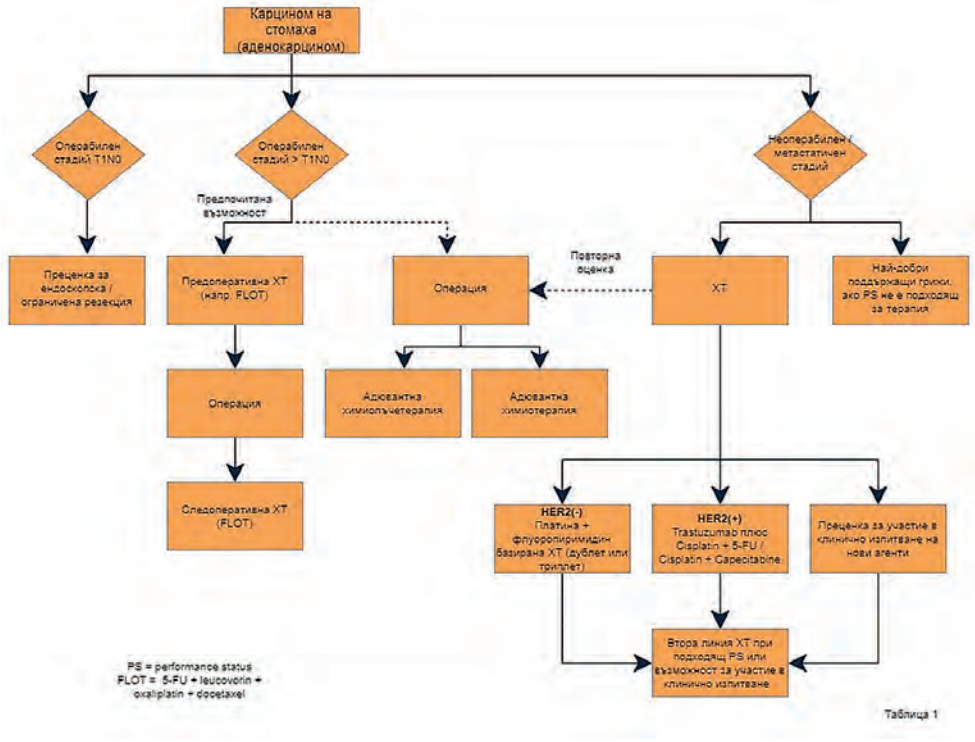
Провеждане на системно лечение преди и след хирургия, както и адекватен обем и тайминг на хирургично лечение за първичен тумор и лимфната дисекция с въвеждане на D2-лимфна дисекция (D2-ЛД) в световен мащаб, вече дава положителни резултати: 5-годишната ОП достига и надминава 38%. Постигна се и подобрение на хирургичните резултати – нива на R0-резекция и преживяемост без болест (ПББ).[5] Вече се обсъжда радикално хирургично лечение и при наличие на позитивна перитонеална цитология без видими перитонеални метастази, тъй като има данни, че при изходно позитивна перитонеална цитология (ПЦ+) предоперативна ХТ води до удължаване на ОП и негативирането ѝ (ПЦ–) след ХТ има прогностично значение.[6-9] Освен системна ХТ, възможно е при тази група пациенти провеждане и на интраперитонеална ХТ, за която също има данни за удължаване на ПБП и ОП.[10]

Търсене на предиктивни биомаркери и въвеждане на комбинирани ХТ-режими промени и подобри терапевтичните стратегии и клиничните резултати при пациентите със СК. Тези промени са от голямо клинично значение и е логично да бъдат въведени рутинно и в българската клинична практика, което до момента по много причини все още не се случва.

Периоперативна химиотерапия при СК – кога: поведение и мултимодален подход

Актуалното лечение на СК зависи от много фактори като стадий при диагноза и е обобщено в *Фиг. 1*, базирана на препоръките на Европейската асоциация по медицинска онкология (ESMO).[11]

Стадиране на СК. Освен закъсняла начална диагноза, стадирането на СК също може да бъде предизвикателство. Клиничното и патоанатомичното стадиране към момента се провежда по системата TNM 8. Освен ендоскопската оценка с биопсия и ехография, при образните методи, които се прилагат за стадиране и диагноза, метод на избор са компютър-томография (КТ), магнитнорезонансна томография (МРТ) и по-



Фигура 1. Терапевтичен алгоритъм при СК

някога PET/CT. При използване на PET/CT за основен подход за стадиране трябва да се има предвид различната чувствителност на този метод и на различните радиофармацевтици според хистологията на тумора (например ниска чувствителност при муцинозни карциноми). Въвеждане на различни радофармацевтици подобри мястото на PET/CT за стадиране и оценка на терапевтичен отговор при СК поради относително ниска чувствителност на ^{18}FDG и все по-широкото навлизане и на PET/CT с маркирани с *gallium 68* инхибитори на фибробластната активация (^{68}Ga-FAPI PET/CT).[12, 13] Освен чрез КТ, за максимално адекватна оценка на cN статуса метод на избор е ендоскопската ехография (ЕЕ), както и лапароскопия с изследване на перитонеум с лаваж или отпечатък.[11] Така при стадиране на болестта и доказване на неметастатична локално или локорегионално авансирала болест от няколко години по света е променено терапевтичното поведение със задължително обсъждане на предоперативна ХТ като част от периоперативно лечение.

Поведение при ранен СК. Исторически първо лечение при пациенти със СК е хирургично. Известен факт е, че прогнозата на тези пациенти се определя от стадия на болестта при диагноза.[15] Развитието на симптоми при СК е късно явление, което е една от причините тази болест да се диагностицира най-често в напреднал стадий. Ранен карцином в стадий IA е единственият стадий, който не налага системна ХТ.[11] В някои държави има въведен рутинен скрининг, примерно в Япония, поради висока честота на този карцином, като по честота води ранният СК с диагноза в стадий I при 58.7% (44% в стадий IA) от случаите. Това е и една от причините средната 5-годишна ОП в Япония да е значително по-висока – 60% до 91.5%.[2] В

България не се провежда скрининг и за СК и за 2016 г. и 2017 г. по данни от Българския ракoв регистър в стадий I се диагностицират 9.8% от пациентите (липсва информация за разпределение по стадии IA и IB).[16]

В стадий IA самостоятелна хирургия е стандарт на поведение. Ендоскопска мукозна резекция е възможен метод на избор при стадий IA и липса на мукозна улцерация при високодиференцирани (G1) лезии с размер < 15 mm и липса на клинично на метастатично засягане в регионални лимфни възли (cN0). Тумори в стадий cT1, които са неподходящи за ендоскопска резекция, подлежат на хирургично лечение, като има възможност за различен подход (отворен или чрез лапароскопия), варирайки с обема на резекция на стомаха от сегментна до тотална гастректомия.[11, 14] Варира и обемът на лимфна дисекция: само на перигастрични лимфни възли ± дисекция на N2-басейн – т. нар D1+ дисекция; обсъждат се и сентинелна биопсия и дисекция на ≥ 15 лимфни възли като изискване, за да може достоверно да бъде стадиран регионалният лимфен басейн.[14, 17] Основен онкологичен параметър, доказано свързан с преживямост и с хирургичното лечение, е ниво на R0-резекция, определено като липса на инфилтрация от СК от проксимална резекционна линия ≥ 2 cm при cT1 тумори.[17] В повечето центрове с голям обем оперирани пациенти хирургията стандартно се провежда лапароскопски като се дефинират изключенията, при които се провежда отворена операция.[18] Това към момента също не е рутинна практика в България.

Периоперативна химиотерапия при авансирал резектабилен неметастатичен СК – защо

Както и при други карциномни локализации, предоперативното лечение дава множество предимства и информация в сравнение със „сляпата" следоперативна (адювантна) ХТ. На първо място е тестването на туморния отговор *in vivo* и оценка на отговор от лечение, което дава ценна информация и насоки за следоперативно поведение. Допълнително възможността за снижение на стадия на тумора и намаляване на симптомите на болестта води до покачване на възможността за радикална R0-резекция, елиминиране на потенциална микрометастатична болест и потенциално излекуване; подобряват се и онкологичните резултати като ПББ и ОП.[19] Подобрява се и разбирането на тази болест, идентифицирайки пациентите, при които липсва достатъчен терапевтичен отговор и дава възможност за търсене на нови терапевтични стратегии или ХТ-режими.

Предоперативната ХТ има недостатъци, основно свързани с възможно отлагане или забавяне на потенциална онкологично радикална хирургия при пациенти, чиито тумори не отговарят на прилаганата системна терапия. При тази група пациенти терапевтичните възможности с цел излекуване са силно ограничени и се идентифицира категория с по-лоша прогноза, даваща възможност за търсене на нови терапевтични стратегии. Известно е обаче, че при провеждане на начална хирургия с последващо системно лечение прогнозата отново е значително по-лоша.

Периоперативна химиотерапия при авансирал резектабилен неметастатичен СК – как и какво: терапевтични избори

Данни за полза от системна ХТ за първи път са публикувани за тройната цитостатична комбинация, съдържаща *epirubicin, cisplatin* и 5-*fluorouracil (*5-FU) – ECF, още през 80-те години на миналия век. Поради

относително добрите резултати при пациенти с локално и локорегионално авансирала болест със степен на обективен отговор (СОО) между 49% и 56% логично тази комбинация е изпитвана за постигане на отговор и при операбилен карцином. Първите данни за полза от периоперативна ХТ са публикувани още през 2006 *г.* с резултати от проучването MAGIC.[20] В него са включени 503 пациенти с локално авансирал резектабилен карцином във всички неметастатични стадии, като основна част от пациентите са с висок туморен товар – cT2-3, cN1-3. В контролното рамо лечението започва с начална хирургия, а в експерименталното е изпитван периоперативен подход – първо системна ХТ (3 цикъла ECF), последвана от хирургия и още три цикъла ХТ. Данните сочат, че предоперативно добавяне на ХТ води до значимо подобрение на 5-годишната ОП с 13% (36% срещу 23%), както и на честотата на далечни и локални рецидиви. Освен редукция на риска от карцином-свързана смъртност с 25%, се регистрират и множество ползи от периоперативния подход: предоперативната ХТ води до значимо намаляване на обема на първичния тумор и намалява броя на метастатично засегнати регионални лимфни възли след лечение със снижение на стадия на болестта.

Последващо френско проучване ACCORD докладва подобни резултати от периоперативно приложен дублет през 28 дни от *cisplatine* и 5-FU.[21] Проучване MAGIC включва основно пациенти със СК, докато в ACCORD пациентите имат предимно проксимални тумори, потвърждаващи логиката за въвеждане на периоперативно системно лечение като основан на доказателства и за проксимални, и за дистални сублокализации.

Capecitabine като заместител на венозно прилаган 5-FU е възможна алтернатива в периоперативното лечение като част от триплета ECX (*epirubicin*, *cisplatine*, *capecitabine*) и се предпочита пред ECF. Също така има позитивни данни за платина-съдържащи дублети и триплети: *cisplatine*/5-FU или EOX (*epirubicin*, *oxaliplatine*, *capecitabine*).

Единственото радикално лечение на СК е хирургичното, но в световната онкологична практика то се провежда след предоперативна ХТ. Това е препоръчано не само при нерезектабилна болест, но и при тумори над cT2 или при N+ стадий. Причина за това са широк обем научни данни от фаза III проспективно рандомизирано проучване на немската група AIO*:* подобрена ОП (15.6% срещу 5.8%) при пациенти с операбилен СК, които са получили нова комбинация периоперативна ХТ: *docetaxel*, *oxaliplatine, calcium folinate* и 5-FU (FLOT) срещу *epirubicin*, *cisplatine* и 5-FU или *capecitabine*. Към момента се приема, че FLOT е най-ефективният предоперативен ХТ режим при СК.[5] Основната препоръка е, че при резектабилен СК с решение за периоперативен подход клиницистите трябва да предпочитат системно лечение с режим FLOT, а при невъзможност – с *epirubicin* + *cisplatin* + 5-FU/*capecitabine* (режими ECF/ECX) или *cisplatin* + 5-FU (CF).

Продължава дискусия и за продължителността на лечение – като цяло все по-смело се обсъждат 3-4 месеца (6-8 цикъла), тъй като началните данни потвърждават полза от двумесечно лечение (4 цикъла), водещи до удължаване на средната ОП с 15% срещу ECF/ECX: 50 месеца за пациенти, лекувани с два месеца FLOT срещу 35 месеца за контролното рамо с ECF/ECX (HR 0.77; 95%CI 0.63-0.94). Снижение на стадия на болестта с ypN0 е значимо по-чест в групата с FLOT: 49% срещу 41% (p = 0·025). Честотата на постигане на R0-резекция също е значимо по-висока при групата пациенти, лекувани с FLOT, спрямо тези с ECF/ECX – 85% срещу 78%. Честотата на сериозни нежелани реакции с сходна в двете рамена, включително и в ранния следоперативен период – 27% (p = 0.0162).[5]

Таблица 2. Скала за оценка на туморна регресия по Becker

Скала за оценка на туморна регресия по *Becker*	Хистологични характеристики	Оценка
1a	Липсва резидуална туморна инфилтрация + посттерапевтични промени	Пълен терапевтичен отговор
1b	< 10% резидуална туморна инфилтрация + посттерапевтични промени	Субтотален терапевтичен отговор
2	10-50% резидуална туморна инфилтрация + посттерапевтични промени	Частичен терапевтичен отговор
3	> 50% резидуална туморна инфилтрация ± посттерапевтични промени	Минимален терапевтичен отговор

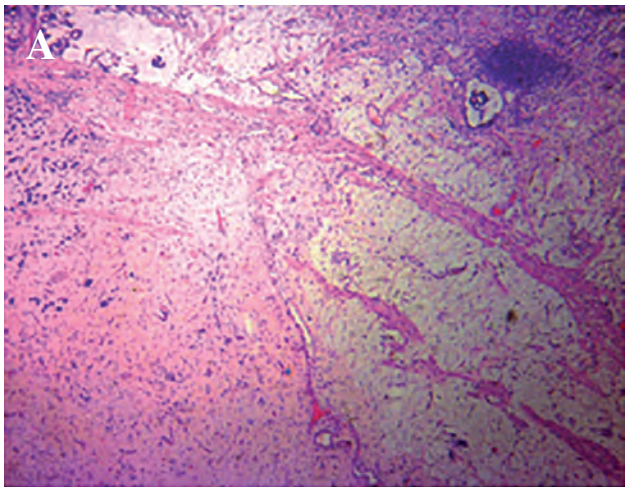
Към момента липсват препоръки за смяна на вида на следоперативната ХТ при липса на значим отговор от предоперативно приложения режим. Няма данни и за добавяне на лъчелечение към предоперативна ХТ или за комбинация с периоперативен подход и засега не се препоръчва.[5]

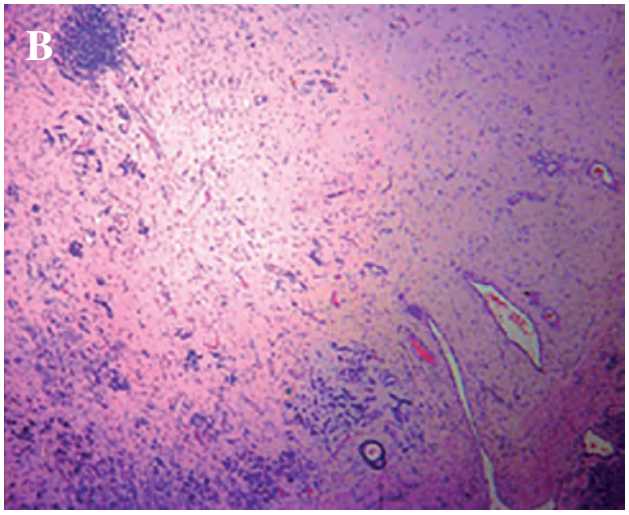
Има научни търсения за предиктивни биомаркери, които да дефинират подгрупи с потенциална по-значима полза от пред- и периоперативна системна ХТ. Налице са данни, че *HER2*-генна амплификация при СК е негативен прогностичен белег. Към момента позитивната HER2-експресия дава основание за провеждане на таргетна терапия с *trastuzumab,* като допълнение към системната ХТ, само при метастатична болест, но не и периоперативно. Има данни, че тумори с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) имат по-добра прогноза.[22] Засега обаче при пациенти с резектабилен СК не се препоръчва изследване на MSI с цел предикция за решение за периоперативна ХТ, т.е. тя трябва да се провежда според индикациите и стадия на болестта.[21, 22]

Оценка на терапевтичен отговор след предоперативна химиотерапия

Провеждане на системна ХТ преди хирургия за СК налага обективна оценка на туморния отговор. Предоперативните образни методи (КТ, МРТ, ЕЕ) и рестадиращата лапароскопия оценяват възможността за последваща хирургия, нейния обем, както и потенциалната възможност за постигане на R0-резекция. Хистологичната оценка на туморната регресия се извършва по различни скали, оценяващи туморната регресия в първичния тумор и в регионалните лимфни възли, дисецирани при хирургия – TRG скали. За горен отдел на гастроинтестинален тракт има пет утвърдени скали: *Mandard, Becker*, Japanese Gastric Cancer Association (JGCA), College of American Pathologists (CAP) и China-TRG системи. Всички те са статистически значими и показват корелация между степен на туморна регресия и прогноза и преживяемост на пациентите.[23] Най-често се използва 4-степенната система на *Becker* и тя е най-лесно приложима в ежедневната практика (*Табл.* 2).[24, 25] Тази схема оценява процентното отношение на резидуални витални туморни клетки в туморно ложе, както и наличие или липса на регресивни промени, свързани с цитотоксичния ефект на предоперативната ХТ (фиброза, некроза и възпаление) (*Фиг. 2* и *3*).

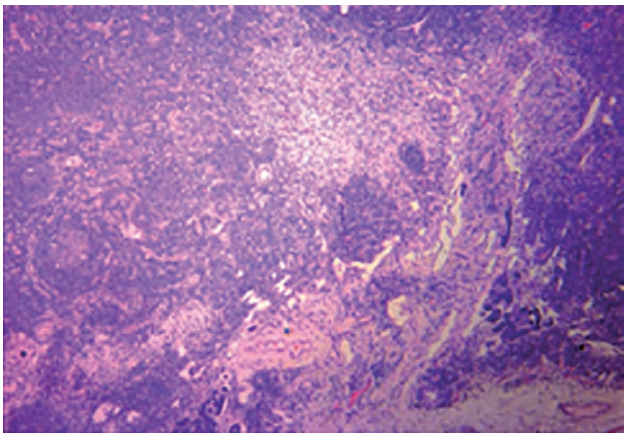
Освен туморната регресия и хистологичният тип по *Lauren*, други важни фак-





Фигура 2A и B. *Стомашна стена с инфилтрация от нискодиференциран аденокарцином (долу и ляво). След предоперативна ХТ се намират: А) зонално променен целуларитет с поява на полета само от фиброзна тъкан и лимфохистиоцитни възпалителни инфилтрати (горе и дясно); В) намален целуларитет (в дясно) с формиране на лимфоидни агрегати и фокуси с муцинови езера (H§E x 40)*

тори за оценка на преживяемостта след предоперативна ХТ са инвазията на тумора (ypT), както и ангажиране на лимфни възли (ypN). Установено е, че при пациенти с метастатично засегнати лимфни възли (ypN+) 5-годишната ОП е едва 25%. Не само ypN+, но и отношението им към общия брой хистологично изследвани лимфни възли е важен самостоятелен прогностичен



Фигура 3. *Лимфен възел с метастаза от нискодиференциран аденокарцином. Намира се и ацелуларна фиброзна зона, вероятно следствие на предоперативната ХТ (H§E x 40)*

фактор. Ангажиране на повече от 20% от изследваните лимфни възли е лош прогностичен белег. Третият важен хистологичен маркер, свързан с преживяемостта на пациентите, е ангажиране на резекционни линии: 5-годишната ОП на пациенти с позитивни резекционни линии е значимо по-ниска.[24, 25] Наличие на непълен патологичен отговор, ангажирани резекционни линии или метастатично засегнати лимфни възли (ypN+) се свързват с повишаване на възможността за туморен рецидив и влошават ОП. Това налага задължителното включване на тези три параметри в патологичния доклад, за да бъде той достатъчно информативен и пълен за последващото проследяване и оценка на отговора от лечение.

Бъдещи насоки

Интересен факт е, че в множество метаанализи на проучвания за периоперативна ХТ при СК се регистрира значима полза от предоперативна ХТ като все повече нараства и броят на провежданите цикли в търсене на по-добър терапевтичен отговор и хирургична радикалност. Логично е на следващ етап да бъде проучена и възможността

за изтегляне на цялата периоперативна ХТ в неоадювантен план с оглед получаване на максимална полза от провежданото системно лечение и предоставяне на възможност за изпитване на нови терапевтични стратегии, модалности или имунотерапия в следоперативен аспект.

Стратифицирането на пациентите според остатъчната болест (резидуален туморен товар) е друга възможна перспектива на развитие. Постигане на пълен патологичен отговор (ППО) или минимална резидуална болест вероятно би била категорията пациенти, при които е възможна следоперативна деескалация на лечение или изпитване на нови терапевтични стратегии в адювантен аспект. Така бихме могли да персонализираме лечението на пациентите със СК, което е съвременният начин на мислене в световната клинична онкология. Изследването на нови маркери или тяхната динамика спрямо първичния тумор (например тумор-инфилтриращи лимфоцити, PD-L1, HER2-експресия) биха могли да определят пациенти, подходящи за нов вид лечение в адювантен аспект.

Заключение

При пациенти с операбилен СК предоперативно провеждане на ХТ дава значителни предимства, предоставяйки ценна информация за биологичния *in vivo* отговор и възможността за намаляване на стадия на болестта и на туморния обем, подобрявайки резултатите на хирургичното лечение. Пациентите, които не отговарят на системното лечение, са с много лоша прогноза и малка вероятност за радиално излекуване.

Хирургия. Ендоскопска мукозна резекция е възможен метод на избор при G1 СК с размер < 15 mm в стадий IA, липса на мукозна улцерация с размер < 15 mm и cN0. Туморите cT1, които са неподходящи за ендоскопска резекция, както и по-високите Т-стадии подлежат на хирургично лечение с възможност за различен подход (отворен или чрез лапароскопия) и с вариране на обема на стомашна резекция – от сегментна до тотална гастректомия. Препоръчва се провеждане на D2-дисекция на лимфни възли. Единственото радикално лечение на СК е хирургичното, но в световната онкологична практика то се провежда след предоперативна ХТ. Това е препоръчано не само при нерезектабилна болест, но и при резектабилни тумори над cT2 или при N+ стадий.

Химиотерапия. При (не)резектабилен стомашен карцином с решение за периоперативен подход клиницистите трябва да предпочитат 3-4-месечно (6-8 цикъла) системно лечение с режим FLOT. При невъзможност – с *epirubicin* + *cisplatin* + 5-FU/*capecitabine* (режими ECF/ECX) или *cisplatin* + 5-FU (CF). Не се препоръчва изследване на предиктивни биомаркери, като MSI, с цел предикция за решение за периоперативна ХТ. Към момента липсват препоръки за смяна на вида на следоперативната ХТ при липса на значим отговор от предоперативно приложения режим.

Лъчелечение. Добавяне на лъчелечение към предоперативна ХТ или в комбинация с периоперативен подход към момента не е с доказана полза и не се препоръчва рутинно.

Патоанатомия. След предоперативна ХТ трябва да се провежда хистологичната оценка на туморната регресия чрез TRG-скали, които са статистически значими и показват корелация между степен на туморна регресия и прогноза и преживяемост на пациентите. Наличие на непълен патологичен отговор, ангажирани резекционни линии или метастатично засегнати лимфни възли (ypN+) се свързват с повишаване на възможността за туморен рецидив и влошават ОП. Ангажиране на повече от 20% от изследваните лимфни възли е лош прогностичен белег.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23-34
2. Katai H, Ishikawa T, Akazawa K, et al. Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001–2007). *Gastric Cancer* 2018; 21 (1): 144-154
3. Angelov KG, Vasileva MB, Grozdev KS, et al. Clinical and pathological characteristics, and prognostic factors for gastric cancer survival in 155 patients in Bulgaria. *Hepato-gastroenterology* 2014; 61 (136): 2421-2424
4. Ангелов К. Оптимизиране на оперативния подход и лимфната дисекция при болни с рак на стомаха. Дисертационен труд. Медицински Университет София – 2014
5. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A ra. *Lancet* 2019; 393 (10184): 1948-1957
6. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21: 10-18. https://doi.org/10.1007/s10120-017-0749-y
7. Lorenzen S, Panzram B, Rosenberg R, et al. Prognostic significance of free peritoneal tumor cells in the peritoneal cavity before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric carcinoma undergoing potentially curative resection. *Ann Surg Oncol* 2010;17 (10): 2733-2739. doi:10.1245/s10434-010-1090-4
8. Cabalag CS, Chan STF, Kaneko Y, et al. A systematic review and meta-analysis of gastric cancer treatment in patients with positive peritoneal cytology. *Gastric Cancer* 2015; 18: 11-22. https://doi.org/10.1007/s10120-014-0388-5
9. Cabalag CS, Chan STF, Kaneko Y, et al. A systematic review and meta-analysis of gastric cancer treatment in patients with positive peritoneal cytology. *Gastric Cancer* 2015*;* 18: 11-22. https://doi.org/10.1007/s10120-014-0388-5
10. Coccolini F, Catena F, Glehen O, et al. Effect of intraperitoneal chemotherapy and peritoneal lavage in positive peritoneal cytology in gastric cancer. Systematic review and meta-analysis. *EJSO* 2016; 42 (9): 1261-1267
11. Lordick F, Carneiro F, Smyth EC, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 1-49 https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004
12. Naffouje SA, Salti GI. Extensive lymph node dissection improves survival among american patients with gastric adenocarcinoma treated surgically: Analysis of the national cancer database. *J Gastric Cancer* 2017; 17: 319-337
13. Qin C, Shao F, Gai Y, et al. ^{68}Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in the Evaluation of Gastric Carcinomas: Comparison with ^{18}F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2022; 63 (1): 81-88. doi: 10.2967/jnumed.120.258467.
14. Pang Y, Zhao L, Luo Z, et al. Comparison of ^{68}Ga-FAPI and ^{18}F-FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers. *Radiology* 2021; 298 (2): 393-402. doi: 10.1148/radiol.2020203275.
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (1): 7-30. Available from: http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21442
16. Валерианова З (редактор). Заболяемост от рак в България, 2016 и 2017. Български национален раков регистър. София [Internet]. 2017; Available at: file:///C:/Users/User/Downloads/Zaboliavaemost_ot_ra_%202016_2017%20(1).pdf
17. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021; 24: 1-21. https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y
18. Son T, Hyung WJ. Laparoscopic gastric cancer surgery: Current evidence and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (2): 727-735
19. Zhu Z, Gong Y-B, Xu H-M. Neoadjuvant therapy strategies for advanced gastric cancer: Current innovations and future challenges. *Chr Dis* and *Trans Med* 2020; 6 (3): 147-157
20. 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
21. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *JCO* 2011; 29 (13): 1715-1721

22. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *JCO* 2019; 37 (35): 3392-3400

22. Kim JW, Cho SY, Chae J, et al. Adjuvant chemotherapy in microsatellite instability-high gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2020; 52 (4): 1178-1187. doi:10.4143/crt.2020.313

23. Zhu Y, Sun Y, Hu S, et al. Comparison of five tumor regression grading systems for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy: A retrospective study of 192 cases from National Cancer Center in China. *BMC Gastroenterol* 2017; 17 (41). DOI 10.1186/s12876-017-0598-5

24. Thies S, Langer R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Front Oncol* 2013; 3: 262

25. Becker K, Langer R, Reim D, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: A summary of 480 cases. *Ann Surg* 2011; 253 (5): 934-939

26. Miyashiro I, Miyoshi N, Hiratsuka M, et al. Detection of sentinel node in gastric cancer surgery b*y i*ndocyanine green fluorescence imaging: Comparison with infrared imaging. *Ann Surg Oncol* 2008; 25 (5): 1672-1676

ХИРУРГИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО

проф. д-р Никола Владов, дмн
доц. д-р Васил Михайлов, дм
д-р Цветан Тричков

Военномедицинска академия – София

ХИРУРГИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО

проф. д-р Никола Владов, дмн
доц. д-р Васил Михайлов, дм
д-р Цветан Тричков

Военномедицинска академия – София

ОБЗОР

Радикалната хирургична резекция е основен принцип в лечението на стомашния карцином (СК). С напредъкът на химиотерапията и лъчелечението се подобряват и резултатите при пациенти с операбилна болест. Мултидисциплинарният подход с активна координация между различните специалисти е крайъгълният камък за оптимално лечение на СК, както и за подобряване на прогнозата. Радикалната гастректомия включва отстраняване на тумора в адекватни онкологични граници и оптимална лимфна дисекция. Сплено-съхраняващата D2-лимфна дисекция е настоящият стандарт за всички резектабилни тумори, с изключение на ранни карциноми (≤ T1a лезии), при които е възможно да се извършват ендоскопски резекции. Периоперативна или адювантна химиотерапия трябва да се предложи на всички пациенти с резектабилен тумор при напреднал Т-стадий и ангажирани лимфни възли. При пациенти с локално авансирали тумори, инфилтриращи съседни органи, мултивисцералната резекция може да се предприеме при стриктно селектирани случаи с добър пърформанс статус и ефективен отговор на неоадювантна химиотерапия, което цели да доведе до подобряване на общата преживяемост. Ролята на циторедуктивната хирургия с хипертермична интраперитонеална химиотерапия трябва да бъде прецизирана при пациенти с ограничена перитонеална болест.

Увод

В България стомашният карцином (СК) се нарежда на пето място по заболяемост и на шесто по смъртност, като има тенденция тази честота да се увеличи в следващите десетилетия.[1] Лечението на СК често се разглежда като функция на източния спрямо западния подход. Степента на заболяемост в Източна Азия е значително по-висока, отколкото в Европа и Северна Америка.[2] По-богатият опит при СК в азиатските страни доведе до различен подход по отношение на скрининг, превенция и лечение.[3] Източните

хирурзи са пионери и привърженици на миниинвазивни техники и по-обширна лимфни дисекция, които дълги години са били противоречиви в западните институции, но сега се изпълняват с все по-голяма честота. Хирургията остава единственият метод за радикалното лечение на СК, а напредъкът в химиотерапията (ХТ) и лъчелечението (ЛЛ) доведе до подобряване на дългосрочните резултати при операбилни пациенти.[4, 5] С напредъка на новите терапевтични средства и технологии бъдещото лечение на СК ще продължи да се развива и ще изисква координирани, мултидисциплинарни екипи от лекари, целящи оптимизиране на резултатите за пациентите. Важно е всички медицински специалисти, участващи в лечението на СК, да усвоят най-добрите и съвременни медицински практики, за да се предостави на пациентите най-високо качество на грижа.[6-17]

Индикации за резектабилност

Радикалната резекцията при СК е единствен избор за курабилност на болестта, но пациентите трябва да бъдат оценявани стриктно с оглед обема на оперативната интервенция. Кандидатите за стомашна резекция не трябва да имат тежки съпътстващи заболявания, които биха предотвратили безопасния ход на интервенцията и гладкото протичане на следоперативния период. Обикновено СК се счита за неоперабилен, ако са налични далечни метастази или инвазия на голям кръвоносен съд (аорта, долна куха вена, хепатална артерия, трункус целиакус).[18] Засягането на лиеналната артерия не е противопоказание за резекция, тъй като съдът може да бъде резециран анблок със стомах, слезка и дистален панкреас. Наличието на метастатични интеркаво-аортални, медиастинални или чернодробно-хилусни лимфни възли (ЛВ) се счита за далечна дисеминация и се класифицира като стадий IV.[19] За СК тип *linitis plastica*, който е свързан с лоша прогноза, има известни противоречия относно това дали трябва да се прибягва до хирургия. В ерата на неоадювантната химиотерапия (НАХТ) обаче много хирурзи избират да извършат резекция при условие, че постигането на чисти резекционни линии (R0) е възможно.[20-22] Въпреки че пациентите с метастатичен СК (мСК) не отговарят на условията за радикална хирургия, това не означава, че няма да претърпят хирургично лечение, особено при настъпили усложнения като обструкция, кървене или перфорация.[18]

Хирургично лечение

Лечението на СК изисква мултидисциплинарен подход с активна координация между отделните специалисти. Потенциално резектабилни са пациентите в стадий I-III, докато при случаи със стадий IV се извършва палиативно лечение. За целите на хирургичното лечение СК се разделя на следните групи:

I. Ранен СК (РСК) – T1 N0 M0:

- Ендоскопска резекция[23]: ендоскопска мукозна резекция (ЕМР), ендоскопска субмукозна дисекция (ЕСД);
- Хирургия (гастректомия, парциална стомашна резекция)[24-26];
- Антибиотично лечение за ерадикация на *Helicobacter pylori*[27].

II. Карцином на стомаха с локорегионално ангажиране – T2-T4 N+ M0:

- Периоперативна ХТ (съгласно *MAGIC* протокол)[4];
- Инициална хирургия, последвана от адювантна химиолъчетерапия[28–30];
- Начална хирургия, последвана от адювантна ХТ[31-33].

III. Авансирал СК (неоперабилен T3/T4 N+ или M1): изборът на терапевтичен подход до голяма степен зависи от пърформанс статуса (PS) на пациента:

- Хирургия: палиативна гастройеюностомия или палиативна гастректомия (при избрани пациенти с обструкция, перфорация или персистиращо кървене, което не се повлиява от консервативно лечение);
- Палиативна ХТ: може да подобри качеството на живот (КнЖ) и да удължи преживяемостта;
- Палиативно ЛЛ: за контрол на болка и кървене;
- Таргетна терапия: при HER2-позитивни тумори;
- Контрол на болка и асцит.

Хирургия при ранен стомашен карцином (РСК)

Тази категория е дефинирана за първи път през 1962 г. от Japanese Society of Gastroenterological Endoscopy като аденокарцином, ограничен до лигавица или субмукоза, независимо от засягане на лимфни възли.[34] Въпреки че може да се извършва ендоскопска резекция при определени пациенти, отговарящи на критериите за РСК, в световен мащаб гастректомията остава най-широко използвания подход. Радикалната стомашната резекция при РСК е свързана с до 98% 5-годишна преживяемост.[24-26] Могат да се извършват и частични стомашни резекции в случаи, които отговарят на критериите за ендоскопска резекция, но няма възможност за извършване на ендоскопска мукозна резекция (EMP) или ендоскопска субмукозна дисекция (ЕСД).[35, 36] Честотата на регионални метастатични лимфни възли е много ниска при пациенти с лезии, които са ограничени до мукозата (≤ 3%), като D2-стомашна резекция се явява прекалено инвазивна хирургия, докато при субмукозна инвазия лимфните възли са засегнати в 15-20% от случаите.[37] Поради ограничена чувствителност на образните методики за откриване на метастази в регионални лимфни възли D2-стомашната резекция се превърна в стандартна процедура от опитни хирурзи в специализирани центрове. В тези случаи изследваното на сентинелни лимфни възли е осъществимо[38], но ефективността му е все още дискутабилна.

Лапароскопската хирургия за РСК е технически осъществима алтернатива на отворената, когато се извършва в специализирани центрове. Най-малко 7 рандомизирани проучвания и метаанализи, както и няколко нерандомизирани, сравняват лапароскопски срещу отворен подход при РСК. Те стигат до заключение, че лапароскопската хирургия намалява интраоперативна кръвозагуба, следоперативна болка, продължителност на болничния престой и усложнения, като същевременно броят на дисецирани лимфни възли е напълно сравним.[39-42]

Хирургични подходи

Радикалната резекция предлага най-добър шанс за дългосрочна преживяемост при пациенти с локализиран или локално авансирал, но операбилен СК, особено в комбинация с адювантна или периоперативна ХТ, съответно лъчехимиолечение (ЛХЛ). Основна цел на хирургията при СК е постигане на чисти резекционни линии (R0). Цели се резекция на 5 cm от туморната формация. При дистални и разположени в кардията лезии тази граница може да не е технически постижима за дисталния и проксималния резекционен край. В такива случаи негативен марж от най-малко 1 cm, потвърден чрез гефрир, се счита за приемлив. Препоръчва се D2-лимфна дисекция при всички стомашни резекции. Съществуват три вида стомашни резекции: субтотална (дистална), проксимална и тотална гастректомия (според локализацията на тумора).

- Тотална гастректомия (ТГ) – включва пълно отстраняване на стомаха, включително гастроезофагеалната връзка (ГЕВ) и пилора.

- Субтотална (дистална) гастректомия (СГ) – включва отстраняване на пилор, антрум, малката кривина до ГЕВ и различна част от тялото на стомаха.

- Проксимална гастректомия (ПГ) – включва отстраняване на ГЕВ, кардия, фундус, малка кривина до *incisura angularis* и различни части от тялото в зависимост от локализацията на тумора. Ангажирани лимфни възли по протежение на гастроепиплоичната аркада (D4 и D6) е противопоказание за ПГ, а трябва да се извърши ТГ. След резециране дисталният стомашен остатък се транслоцира проксимално, като трябва да е съхранено кръвоснабдяването от десните гастроепиплоични и десните гастрални съдове. Освен това, ремнантът трябва да бъде мобилен, без напрежение върху езофагогастралната анастомоза. Също така трябва да се извършва дилатация на пилора или пилоропластика поради неизбежна вагусова денервация на стомашния остатък.

Хирургия при дистални тумори. При СГ трябва да се запазят поне кардията и фундусът на стомаха. Стомашният остатък се кръвоснабдява само от късите стомашни съдове. При дистални тумори повече от две проучвания не показват ползи за общата преживяемост (ОП) при сравнение на тотална и субтотална гастректомия.[43, 44] Освен това СГ се асоциира с по-добър хранителен статус и КнЖ и е широко приета като метод на избор при дистален СК. По отношение на частичните резекции при дистален СК има вариации, разработени от японски хирурзи, които се извършват за ограничаване на следоперативните синдроми, които могат да настъпят от променената стомашна анатомо-физиология.[45-48] Техниките, запазващи функцията, включват пилор-съхраняваща сегментна гастректомия и запазване на дисталните клонове на *nervus vagus*. Тези методики не са популярни и се прилагат много рядко от западните хирурзи.[18]

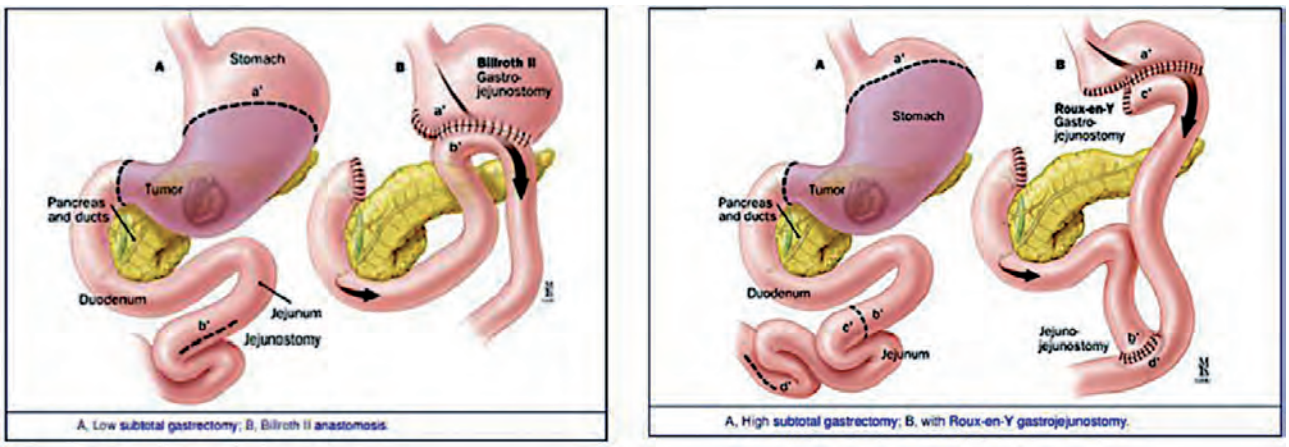
Хирургия при проксимални тумори. Проксималната гастректомия е алтернатива на ТГ при тумори в ранен стадий (≤ T1cN0) според Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines[49], но може да бъде избор дори при локално авансирал проксимален СК след НАХТ при условие, че размерът и местоположението на тумора позволява запазване на адекватен стомашен остатък, без да се компрометира онкологичността на резекционните линии.[50] Въпреки това, ТГ е предпочитана от повечето хирурзи поради следните две причини: (1) *Roux-en-Y* реконструкция, извършена по време на ТГ, е свързана с много ниска честота на рефлукс езофагит; приблизително една трета от пациентите развиват това усложнение след[51]; (2) след ПГ може да останат недисецирани лимфни възли по хода на малката кривина на стомаха, което е често място на лимфно метастазиране.

Данни за двата подхода (ПГ срещу ТГ) дава метаанализ[52], който включва две рандомизирани клинични проучвания (РКП) и девет ретроспективни проучвания, като показва сходна 5-годишна преживяемост (61% срещу 64%), но по-голям процент на рецидиви в групата на ПГ (39% срещу 24%). Усложненията също са сигнификантно повече при ПГ, например стеноза на анастомозата (27% срещу 7%) и рефлукс езофагит (20% срещу 2%). Поради тази причина ТГ остава предпочитан хирургичен избор при проксимален СК. Важно е да се отбележи, че ТГ трябва да се извършва при всички пациенти с карциноми в средната част на корпуса,

както и при наличие на тумори по типа на *linitis plastica*.

Видове реконструкции след стомашна резекция. След парциална или тотална гастректомия е необходима реконструкция на стомашночревния тракт (СЧТ). Разработени са различни методи за запазване на дуоденалния и йеюналния континуитет, което е важно за предотвратяване загубата на мастно разтворими витамини и тънкочревен рефлукс.[53] Някои процедури включват изграждането на стомашен pouch, който да служи като функционален резервоар след гастректомия. Различните видове реконструкции са създадени, за да се ограничи развитието на пострезекционни синдроми. Въпреки това, след почти всяка реконструкция се наблюдава ранен или късен дъмпинг синдром в различна степен поради резециране на пилора.[18]

След ПГ най-чести реконструктивни методи са тези по *Billroth* и *Roux-en-Y* (*Фиг. 1*). При реконструктивната анастомоза по *Billroth I* стомашният остатък се анастомозира термино-терминално (Т-Т) към дуоденума, което, от своя страна, запазва дуоденалния и йеюнален континуитет. Тази процедура, която изисква анастомоза без напрежение, не е осъществима след СГ или ТГ, които се извършват в повечето случаи с цел радикална резекция на тумора. *Billroth II* реконструкцията свърза стомашния остатък към проксималния йеюнум термино-латерално (Т-Л), като по този начин се запазва континуитета на „празното" черво, но не и на дуоденума. Рефлуксен гастрит и дъмпинг също може да се наблюдава след тази реконструкция с тенденция за малабсорбция на мастно разтворими витамини поради изключване на дванадесетопръстника от хранителния пасаж. *Roux-en-Y* реконструкцията анастомозира стомашния ремнант към прекъсната дистална йеюнална бримка, докато проксималния йеюнум се анастомозира на отстояние Т-Л към дисталната тънкочревна бримка (Y-образно). Така се извършва отклоняване на билиарната деривация от стомашния ремнант. Реконструкцията по типа *Roux-en-Y* води до по-малък рефлукс отколкото реконструкцията по *Billroth*, но може да доведе до стомашна атония и неблагоприятни последици от трансекцията на йеюнума, което допринася за развитието на *Roux* синдром с коремни болки и повръщане.[19, 54] Въпреки че анатомичните особености и предпочитанията на хирурга диктуват вида на реконструкция, рандомизирани проучвания показват, че реконструкция по *Roux* се понася по-добре от пациентите и е свързана с по-добро КнЖ в сравнение с реконструкцията по *Billroth.*[55-57]



Фигура 1. *Видове реконструктивни операции (Illustrations by Michael Linkinhoker 2013 Johns Hopkins University)*

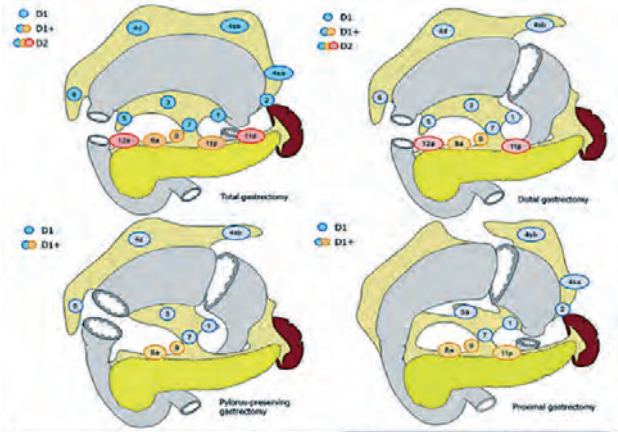
След ТГ възстановяване на СЧТ може да бъде осъществено или чрез *Roux-en-Y* реконструкция или чрез интерпозиция на червата (йеюнум или дебело черво). При метода по *Roux* се извършват различни видове реконструкции чрез Т-Т, Т-Л или pouch езофаго-йеюноанастомоза, като тънкочревната бримка може да се подведе ретроколично (по *Hunt*) или антеколично (по *Rodino*).[58] Най-разпространена и препоръчителна реконструкция е термино-латералната, гастроентероанастомоза по *Roux*.[59, 60] Въпреки ограничените литературни данни, някои автори препоръчват реконструкцията чрез pouch при пациенти с очаквана дългосрочна преживяемост, тъй като този метод е свързано с по-добри функционални резултати и подобрено КнЖ.[19, 61-66]

Интраабдоминален дренаж и назогастрална сонда (НГС). Повечето хирурзи поставят дренажи и НГС при гастректомирани пациенти, но литературните данни не подкрепят тази практика, посочвайки, че няма сигнификантност спрямо периоперативните резултати и честотата на усложнения. Въпреки това, в някои случаи поставянето на НГС при ТГ е напълно оправдано: при пациенти с висок риск от инсуфициенция на анастомозата; с оглед ранно захранване; при пациенти, при които ентералното хранене може да намали времето до стартиране на адювантна ХТ.[19] Няма строги препоръки за НГС (NCCN препоръчва поставянето им при избрани пациенти) и се прилагат при 24% до 32% от пациенти.[67-69]

Хирургични особености при радикални стомашни резекции

Бурсектомия (БЕ). Докато оментектомията е приета като стандарт при РГ, ролята на БЕ все още е дискутабилна. Японските насоки за лечение на СК препоръчват БЕ при тумори с инвазия на сероза, като заявяват, че трябва да се избягва при Т1/Т2-карциноми с оглед предотвратяване на нараняване на панкреас или съседни кръвоносни съдове.[49] Метаанализ, който включва две РКП и три ретроспективни проучвания, показват, че БЕ не подобрява преживяемостта при пациенти със СК.[70] Друго голямо РКП, което включва над 1200 пациенти от Япония, оценяващо ролята на БЕ при стадий Т3/Т4а, демонстрира сходна 3-годишна преживяемост между двете групи (HR 1.075).[71] Авторите заключават, че БЕ може да бъде извършена безопасно, но не се препоръчва рутинно при стадий Т3/Т4 и не може да се препоръча като стандартна процедура при хирургичното лечение на стомашен аденокарцином.

Лимфна дисекция (ЛД). Използва се класификацията на Japanese Gastric Cancer Association[72], като са включени четири степени (D1, D2, D3 и D4) (*Фиг. 2*): (1) D1 включва отстраняване на лимфни възли в групите от 1 до 6; (2) D2 включва отстраняване на D1 плюс групите от 7 до 11; (3) D3 включва D2 ЛД плюс групите от 12 до 14; (4) D4 включва D3 ЛД със групите от 15 до 16.



	D0	D1	D1+	D2
Total Gastrectomy	Lymphadenectomy less than D1	No. 1-7	D1 + No. 8a, 9, 11p	D1 + No. 8a, 9, 11p, 11d, 12a
Distal Gastrectomy	Lymphadenectomy less than D1	No. 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7	D1 + No. 8a, 9	D1 + No. 8a, 9, 11p, 12a
Pylorus-preserving gastrectomy	Lymphadenectomy less than D1	No. 1, 3, 4sb, 4d, 6, 7	D1 + No. 8a, 9	
Proximal gastrectomy	Lymphadenectomy less than D1	No. 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7	D1 + No. 8a, 9, 11p	

Фигура 2. *Групи лимфни възли и лимфна дисекция (Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018, 5th edition. Gastric Cancer 24, 1–21 (2021). https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y)*

D2-лимфаденектомията е въведена от японски хирурзи и препоръчана като стандартна практика в Япония още от 60-те години на миналия век. Повечето западни хирурзи извършват гастректомия само с ограничена дисекция на лимфни възли (D1) поради липсата на ползи за преживяемост и по-висок процент на усложнения, свързани с D2.[73, 74] През 2006 г. рандомизирано проучване от Тайван показа значима полза за ОП и преживяемостта без рецидив (ПБР) при D2/D3-лимфна дисекция в сравнение с D1-лимфаденектомия, без сигнификантно повишаване на периоперативната смъртност.[75] Нидерландско проучване (*Dutch Trial*[76]) показа, че смъртните случаи, свързани със СК, са значително повече в D1-групата в сравнение с тези в D2. Тази разлика е още по-висока, когато се изключи периоперативната смъртност. Анализът на подгрупите показва, че осъществяване на дистална сплено-панкреатектомия (ДСП), извършвана рутинно при някои протоколи в хода на D2-лимфна дисекция, достоверно намаляват ОП поради по-висока периоперативна смъртност. Поради тези данни авторите препоръчват сплено-панкреато-съхраняващи D2-гастректомии при пациенти с резектабилен СК. Метаанализ на *Jiang et al.*, който включва 12 РКП при различни лимфаденектомии за резектабилен СК, не установява сигнификантна разлика за преживяемост между D1- и D2-лимфна дисекция.[77] Субгруповият анализ на пациенти със сплено- панкреато-съхраняващи резекции показва тенденция към по-добра ОП в D2-групата в сравнение с D1. Освен това се наблюдава значимо подобряване на ПБР в полза на D2-лимфна дисекция. Не се отчитат значими разлики при ОП и ПБР между D2- и D3-групата. В обобщение, D2-лимфната дисекция носи ползи за ОП и е настоящ стандарт при неметастатичен резектабилен СК в стадий T3/T4. Рутинна ДСП не се препоръчва в хода на D2-дисекция. Събраните до момента доказателства посочват, че D3-лимфна дисекция не подобрява ОП. Необходимо е лимфната дисекция да включва минимум 16 лимфни възли с оглед на оптималното стадиране и онкологична адекватност.[78]

Резекционни линии (РЛ-и). Проучвания през 80-те години на миналия век показваха, че РЛ-и < 3 cm от първичния тумор корелират с повишен риск от микроскопски положителни РЛ (R1).[79] Затова се препоръчва резекция на 5 cm проксимално и дистално от лезията. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) препоръчва РЛ-и на > 4 cm от тумора, докато Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines съветват за > 2 cm при T1-тумори и 3–5 cm при T2-T4-тумори.[49, 80] Лимитиращ фактор за оптимални РЛ-и е местоположението на тумора (близост до ГЕВ при проксимални тумори или до дуоденума при дистални). Повечето проучвания относно РЛ-и при резектабилен СК акцентират спрямо проксималния резекционен край.

Проксимална РЛ при проксимални тумори. Изследване от Япония, което включва само пациенти с R0-резекция, показа, че марж > 2.8 cm от тумора се свързва с повишена преживяемост при СК тип II/III по *Siewert.*[81] Това проучване обаче е преди появата на съвременната стратегия за нео- и адювантна ХТ, като парадигмите при лечението на СК са се променили драстично от тогава. За разлика от японското изследване, проучване на US Gastric Cancer Collaborative и на *Lee et al*. не показва разлика за поява на локален рецидив и ОП въз основа на отстоянието на проксимална РЛ.[82, 83] В заключение, при проксимален СК негативна проксимална РЛ, отстояща на 1 cm от тумора, потвърдено интраоперативно чрез гефрир, се считат за приемлива.

Проксимална РЛ при дистални тумори. Стремежът към по-голямо отстояние

на проксималната РЛ често води до ТГ при дистален СК. Проспективни проучвания показват, че ТГ, сравнена със СГ, не намалява процента на локални рецидиви и не подобрява ОП, а се асоциира и с по-голяма честота на усложнения, по-лош хранителен статус и КнЖ.[43, 84, 85] Проучване на US Gastric Cancer Collaborative показва, че при дистален СК микроскопска проксималната РЛ от > 3 cm се асоциира с подобрена ПБР и ОП. Тази корелация не се наблюдава при тумори в стадий II/III, което най-вероятно се дължи на агресивната туморна биология.[86]

Дистална РЛ. За разлика от наличните данни за проксимални РЛ-и при СК, за дисталните е налична по-оскъдна информация. В проучване върху прогностичната значимост на дуоденалната инвазия при пациенти с дистален СК *Kakeji et al.* заявяват, че инфилтрацията на дванадесетопръстника е свързана с по-големи туморни размер, лимфоваскуларна инвазия, метастатични лимфни възли и намалена преживяемост.[87] Някои серии съобщават, че положителна дистална РЛ не се свързва с намалена ОП, далечна диseminация или локален рецидив.[88] В повечето случаи постигането на отрицателна РЛ е възможно само чрез извършване на панкреато-дуоденална резекция. Потвърждаването на негативна дистална РЛ от най-малко 1 cm чрез гефрир се счита за приемлива.

Интраоперативно експресно хистологично изследване за оценка на РЛ-и. Извършването на гефрир има диагностична точност от 93-98% и оказва влияние върху хода на оперативната интервенция.[89, 90] Тази практика се основава на хипотезата, че R1 е свързана с повишена честота на рецидиви. Затова извършването на ререзекция при R1 с цел постигане на R0 води до по-добри дългосрочни резултати. Редица проучвания показват подобрени резултати при конверсия от R1 в R0 при пациенти, при които не се наблюдава екстензивно лимфно ангажиране.[91, 92] Ако не може да се достигне оптимален марж, японските автори препоръчват използването на гефрир за оптимизиране на шанса за постигане на R0.[49]

Поведение при позитивни РЛ-и. Има разлика между микроскопски и макроскопски позитивни РЛ-и, т.е. между R1- и R2-резекция и терапевтичното поведение се променя от потенциално курабилно към палиативно, като резултатите при отделните пациенти варират в широки граници. По правило R1-резекцията се асоциира с проксимален СК, дифузен тип, големи размери, ниска диференциация, напреднал T- и N-стадий.[88, 93, 94] Вариантите след R1-резекция включва ХТ, ЛЛ и ререзекция. Трябва да се прецизира клиничната ситуация и състоянието на пациента с оценка на риск/полза от допълнително лечение. Освен това потенциалните ползи от интервенцията трябва да се разглеждат в контекста на значимите онкологични фактори. При пациенти с ранен стадий, където положителна РЛ се асоциира с негативни резултати, в съображение е по-агресивно лечение. От друга страна, в по-късни стадии на СК, когато са намесени и други патологични фактори като T-стадий или екстензивно лимфно ангажиране, е вероятно да последва ранен рецидив, затова трябва да се подходи с повишено внимание и внимателна оценка на ползите и рисковете от всяка една интервенция.

Панкреато-дуоденална резекция (ПДР) при засягане на дуоденум или панкреас

С напредъка в хирургията и подобренията в периоперативните грижи ПДР се превърна в допустим вариант за постигане на дългосрочна преживяемост. Систематичен анализ за ПДР при локално авансирал СК включва осем ретроспективни серии с 132 пациенти. Резултатите показват, че при

липса на контраиндикации за лечение (парааортални лимфни възли, положителна цитология и перитонеална карциноматоза) ПДР с гастректомия осигурява средна преживяемост от 26 месеца и постига 47.4% 5-годишна преживяемост срещу средна преживяемост от 6 месеца при палиативни пациенти.[95] Авторите заключават, че ПДР е свързана с по-висок процент на усложнения и поради хетерогенност на наличните данни определянето на точни критерии за подбор е много трудно. Въпреки това, те констатират, че подходът със сигурност може да удължи преживяемостта при селектирани пациенти и в ръцете на опитен хирург в големи по обем центрове за панкреатична хирургия.

Екстензивна мултивисцерална резекция (МВР)

Систематичен анализ за ролята на екстензивните резекции при СК заключава, че гастректомия с МВР (спленектомия, черногробна резекция, колектомия, панкреатична резекция и др.) може да се извърши при авансирал СК с цел постигне на R0 и по-добра дългосрочна преживяемост.[96] Това трябва да става при стриктно селектирани случаи след НАХТ. От друга страна, такива екстензивни операции не се препоръчват при пациенти с разпространено лимфно ангажиране (≥ N3).

Постоперативни усложнения (ПУ)

Въпреки че хирургията предлага най-добър шанс за лечение на пациенти със СК, стомашните резекции крият своите рискове за постоперативни компликации. Усложненията включват ранева инфекция, кървене, инсуфициенция на анастомоза, дуоденални/панкреатични или лимфни фистули, кардиопулмонални усложнения, стомашна дилатация и постгастректомични синдроми.[97] Постоперативните усложнения след ТГ се дължат предимно на инсуфициенция, като в дългосрочен план може да се стигне до стриктура на хранопровода. Най-значимо усложнение в ранния следоперативен период след ТГ е инсуфициенция на езофаго-йеюноанастомозата, за което се съобщава при 5% до 7%.[98, 99] Незначителен „ликидж“ може да бъде контролиран с антибиотици, чревна декомпресия или перкутанен дренаж. Съобщава се, че покритите стентове имат известен успех, но могат да доведат до сериозни усложнения и реоперация, свързано с повишена смъртност в около 30%.[99, 100] Инсуфициенцията може да доведе до стриктура на хранопровода приблизително при 4% от пациентите и обикновено се овладява чрез серийни ендоскопски дилатации.[101] По-малко тревожни, но все още проблематични са постгастректомичните синдроми.[102, 103] След резекция може да се засегне стомашния мотилитет с по-бързо или забавено стомашно изпразване. Бързото преминаване се изявява чрез дъмпинг синдром – явление, причинено от липса или обхода на пилора. Проявява се със симптоми на диария, гадене, повръщане, диафореза, сърцебиене. Повечето пациенти се подобряват при промяна на диетата.[104] След стомашна резекция някои пациенти могат да имат забавено изпразване на остатъка, което се свързва с епигастрална болка и повръщане. Степента на гастропареза зависи от няколко фактора: наличие на ваготомия, обем на стомашната и тънкочревна резекция, обем на лимфната дисекция и вид на извършената реконструкция.[105] Дългогодишната и нелекувана гастропареза води до хранителни и метаболитни последици, които могат да бъдат овладяни с диета, перорални прокинетични и антиеметични средства. Въпреки това, при тежък електролитен дисбаланс може да се наложи рехоспитализация.[106]

Хирургични усложнения при стомашен карцином

Кървене. Стомашният карцином може да манифестира с хеморагия, която може да бъде остра и хронична. Ендоскопските процедури[107] или артериалната емболизация[108] обикновено се предпочитат като терапии от първа линия. Въпреки това, при пациенти с локализиран резектабилен СК може да се извърши по спешност гастректомия с лимфна дисекция след адекватно кръвопреливане и хемодинамично стабилизиране.[109] При пациенти с метастатична болест метод на избор е ангиоемболизация или палиативно хемостатично ЛЛ.[110] При пациенти с хронична кръвозагуба се прилагат инхибитори на протонната помпа и/или хемостатично ЛЛ.

Малигнена обструкция. Пациенти с резектабилен обструктивен СК могат да бъдат предложени за гастректомия с лимфна дисекция при приемлив пърформанс статус и след предоперативна субституираща подготовка.[111] Друг избор е ендоскопско поставяне на йеюнален хранителен катетър и периоперативна ХТ. При обтуриращи метастатични дистални тумори се прибягва или до палиативна гастройеюностомия, или до ендоскопско поставяне на стент. При пациенти в добро общо състояние гастройеюностомията е за предпочитане пред стентиране.

Перфорация. При малки перфорации без данни за перитонит поведението е консервативно с поставяне на НГС, адекватно антибиотично покритие и субституираща интравенозна терапия. При пациенти с перитонит се прибягва до спешна оперативна интервенция с лаваж и дренаж, а при възможност – до радикална стомашна резекция.[109]

Периоперативни резултати при стомашен карцином

През последните две десетилетия в западните страни прогнозата при СК не се е подобрила значително поради късно диагностициране на болестта.[112] Честотата на периоперативна смъртност след парциална стомашна резекция варира от 1% до 10% според възраст, коморбидност и пърформанс статус.[113-115] При ТГ периоперативната смъртност варира от 2% до 13%.[74, 116] От друга страна, дългосрочните резултати зависят от възраст на пациента, пол, локализация и стадий на тумора, хистологичен тип, резекционни линии и прилагано лечение. По-добри резултати се наблюдават при азиатските серии, сравнени със западните, дори когато са разделени на подгрупи по стадий.[117-121] Хипотезите, обясняващи тези различия, включват разлики за лечение (особено хирургични техники), етнически характеристики, колаборация на пациента и различия в туморната биология. Въпреки че дългосрочните данни за КнЖ след стомашна резекция са ограничени, проучвания показват, че тези процедури водят до подобрение.[122-127]

Собствен опит за радикално лечение на стомашен карцином

През Клиниката по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология за периода 2004-2021 г. са преминали 350 пациенти с хистологично верифициран СК, при които е извършено радикално оперативно лечение. Осъществени са 244 стандартни стомашни резекции (ССР) и 106 мултивисцерални резекции (МВР). За оценка на дългосрочните резултати е използвана контролна група от 101 пациенти с палиативна интервенция (обходна анастомоза или експлорация).

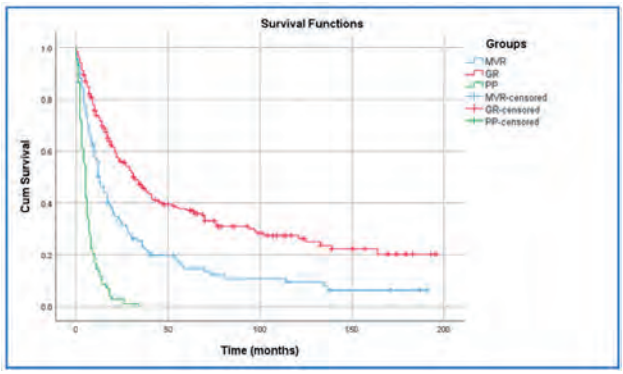
В групата на ССР 60% са мъже и 40% – жени, като при 52.5% е извършена СГ, а при 47.5% – ТГ. Средната възраст е 64 години (интервал 31-90). Периоперативна (30-днев-

на) смъртност е отчетена при 2 случая (0.9%). Значими постоперативни усложнения (Clavien-Dindo ≥ IIIa) са отчетени при 11 пациенти (4.9%). В 10 случая се е наложило извършване на реоперация (4.4%), като при 9 е осъществена хемостаза (4.0%), а при 3 ре-анастомоза (1.3%). Средният размер на туморите е 54.9 mm като най-честа локализация е антрум (n = 108, 47.8%), следван от корпус (n = 84, 37.2%) и кардия (n = 20, 8.8%). Linitis plastica се установява в 4.4% от случаите (n = 10). Превалират ниско диференцирани карциноми – 60.2% (n = 136). Ранен стадий на болестта е установен в 21.7% от случаите (T1 при 3 и T2 при 46 пациенти), а в останалите 78.3% болестта е в напреднал стадий (T3 при 97 и T4a при 80 пациенти). Лимфно ангажиране (N+) се установява при 67.3% от случаите (n = 152), като средният дисециран брой лимфни възли е 23.5, а средно 6.2 са метастатични. D2-лимфна дисекция е осъществена в 94.2% (n = 213) от случаите. При 92.5% (n = 209) е постигната R0-резекция. Средният следоперативен престой е 9 дни (5-35). Установената средна ОП е 43.1 месеца.

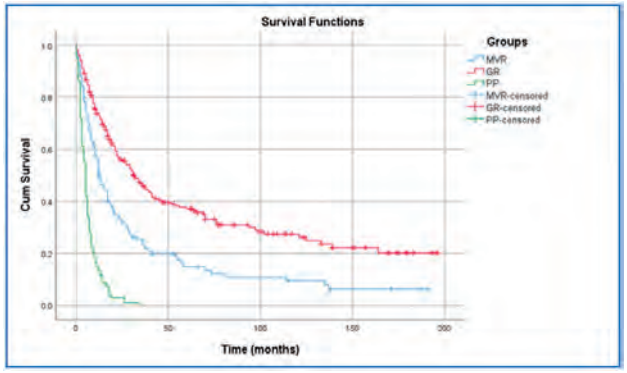
В групата на МВР 75 (70.8%) пациенти са мъже и 31 – жени (29.2%). Средната възраст е 64 години (интервал 28-88). В четири случая (3.8%) е отчетена 30-дневна перioперативна смъртност. В повечето случаи оперативният достъп е чрез срединна лапаротомия (99.1%) като анблок резекция е извършена при 81 пациенти (76.4%). Най-често резецираните органи са слезка (n = 70, 63.6%), следвана от панкреас (n = 35, 31.8%), дебело черво (n = 24, 21.8%) и черен дроб (n = 23, 20.9%). В 56.4% от случаите са резецирани два органа, в 28.7% – три, при 13.9% – четири, а при един случай (0.94%) са резецирани пет органа – ТГ, ДСП, лява чернодробна лобектомия и лява колектомия. При осем пациенти е извършена панкреато-дуоденална резекция поради локално авансирал СК (7.55%). Значими постоперативни усложнения (Clavien-Dindo ≥ IIIa) са отчетени при 18 пациенти (16.98%). Реоперация е извършена в 13 случая (12.3%): хемостаза (n = 11, 10.4%) и реанастомоза (n = 4, 3.8%). Панкреатична фистула е отчетена в 8 случая от извършени 35 панкреатични резекции (22.85%). Средният размер на туморите е 67.4 mm, като най-честа локализация е корпус (n = 40, 37.7%), следван от антрум (n = 26, 24.5%) и кардия (n=18, 17.0%). Linitis plastica се установява в 15.1% от случаите (n = 16). И тук превалират ниско диференцирани тумори – 60.4% (n = 64). Реална туморна инвазия към съседни органи (T4b) е установена в 73.6% (n = 78), докато при останалите 26.4% е налицен стадий T3/T4a (n = 28). Лимфният статус е разпределен както следва: N0 – 17.9% (n = 19), N1 – 17.9% (n = 19), N2 – 29.2% (n = 31) и N3 – 34.9% (n = 37). Средно са дисецирани 18.4 лимфни възли, като средно 9.5 са метастатични. D2-лимфна дисекция е осъществена в 62.3% от случаите (n = 66), а D3 – в 37.7% (n = 40). Постигане на R0 е установено в 83.96% (n = 89). Средният следоперативен период е 13 дни (7-55). Средната ОП е 28.1 месеца, а годишната е както следва: едногодишна (58.3%), 3-годишна (27.7%) и 5-годишна (18.8%).

Сравнени са резултатите между ССР и МВР по отношение на ОП (43.1 срещу 28.1 месеца), 30-дневна смъртност (0.9% срещу 3.8%; $p = 0.05$; 95%CI 0.2621-8.4762; χ^2 3.548) и значими постоперативни усложнения (≥ I-IIa; 4.9% срещу 16.98%; $p = 0.0002$; 95%CI 5.1796-20.6076; χ^2 13.740). Разликите са сигнификантни в полза на ССР. Преживяемостта при МВР е сигнификантно по-висока от тази при палиативни процедури (*Фиг. 3*). Дългосрочните резултати при R0-МВР са по-добри, отколкото при R1 ($p = 0.003$; 95%CI 910.6678%-17.1921; χ^2 4.635) (*Фиг. 4*). Сравняване на ОП между R0-МВР и пациенти със ССР показва предимство спрямо

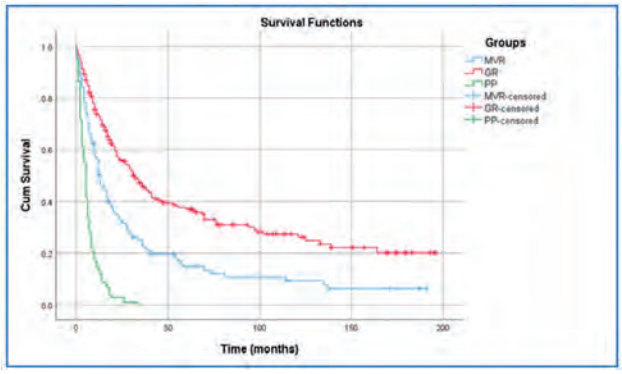
стандартните процедури (p = 0.0002). При сравняване на ОП при палиативни процедури, M1-, R1- и N3-случаи не се наблюдава статистическа значимост ($p > 0.05$) (*Фиг. 5*). Може да се заключи, че R1 и N3 се явяват независими прогностични фактори за лоши дългосрочни резултати. Не се наблюдава сигнификантна корелация между вид и брой на резецирани органи спрямо преживяемост и значими усложнения. При сравняване на преживяемостта при случаи с извършена реоперация и тези без ревизия се установява сигнификантност (p = 0.028; 95%CI 71 0.6308-14.6966; χ^2 4.853). Не се установява достоверна корелация между постоперативно кървене и преживяемост (p = 0.18).



Фигура 3. *Сравнение на преживяемост между ССР (GR), МВР (MVR) и палиативни процедури (PP)*



Фигура 4. *Сравнение на преживяемост по R-статус*



Фигура 5. *Сравнение на преживяемост между палиативни процедури, R1, M1 и N3.*

Заключение

Лечението на СК се развива през последните няколко десетилетия и ще продължи с разработването на нови терапевтични средства. Крайъгълният камък в лечението на СК се явява радикалната хирургия, подпомогната от периоперативна терапия. Всички специалисти трябва да продължат да работят заедно върху оптималните терапевтични подходи и тяхната последователност с цел постигането на още по-добри кратко- и дългосрочни резултати.

Акценти

- Решението за извършване на резекция при СК трябва да се вземе след мултидисциплинарно обсъждане, за да се гарантира оптимална терапевтична стратегия и лечение.
- Основна цел на стомашната резекция е постигане на хистологично верифицирани свободни резекционни линии (R0).
- D2-лимфната дисекция е призната за оптимален подход и трябва да придружава стомашната резекция (при стадий ≥ T1b) при положение, че може да се извърши сигурно и безопасно.
- След стомашна резекция реконструкция по *Roux-en-Y* се понася по-добре и е свързана с подобрено КнЖ в сравнение с реконструкция по *Billroth*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (6): 394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61 (2): 69-90. doi:10.3322/CAAC.20107
3. Kim GH, Liang PS, Bang SJ, Hwang JH. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc* 2016; 84 (1):18-28. doi:10.1016/J.GIE.2016.02.028
4. 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. doi:10.1056/NEJMOA055531
5. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (12): 1389-1396. doi:10.1016/S1470-2045(14)70473-5
6. Shinohara T, Ohyama S, Yamaguchi T, et al. Clinical value of multidetector row computed tomography in detecting lymph node metastasis of early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (7): 743-748. doi:10.1016/j.ejso.2005.03.005
7. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, et al. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (25): 4011. doi:10.3748/WJG.14.4011
8. D'Ugo DM, Pende V, Persiani R, et al. Laparoscopic staging of gastric cancer: an overview. *J Am Coll Surg* 2003; 196 (6): 965-974. doi:10.1016/S1072-7515(03)00126-1
9. Cardona K, Zhou Q, Gönen M, et al. Role of repeat staging laparoscopy in locoregionally advanced gastric or gastroesophageal cancer after neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (2): 548-554. doi:10.1245/S10434-012-2598-6
10. Irino T, Sano T, Hiki N, et al. Diagnostic staging laparoscopy in gastric cancer: a prospective cohort at a cancer institute in Japan. *Surg Endosc* 2018; 32 (1): 268-275. doi:10.1007/S00464-017-5673-Z
11. Huang J, Luo H, Zhou C, et al. Yield of Staging Laparoscopy for Incurable Factors in Chinese Patients with Advanced Gastric Cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018; 28 (1):19-24. doi:10.1089/LAP.2017.0170
12. Machairas N, Charalampoudis P, Molmenti EP, et al. The value of staging laparoscopy in gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2017; 30 (3): 287. doi:10.20524/AOG.2017.0133
13. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer* 2003; 6 (3): 142-145. doi:10.1007/S10120-003-0240-9
14. Bagaria B, Sood S, Sharma R, Lalwani S. Comparative study of CEA and CA19-9 in esophageal, gastric and colon cancers individually and in combination (ROC curve analysis). *Cancer Biol Med* 2013; 10 (3): 148. doi:10.7497/J.ISSN.2095-3941.2013.03.005
15. Namasivayam S, Martin DR, Saini S. Imaging of liver metastases: MRI. *Cancer Imaging* 2007; 7 (1): 2-9. doi:10.1102/1470-7330.2007.0002
16. Hopkins S, Yang GY. FDG PET imaging in the staging and management of gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2011; 2 (1):39. doi:10.3978/J.ISSN.2078-6891.2010.004
17. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: Stomach. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (12): 3077-3079. doi:10.1245/S10434-010-1362-Z
18. Solsky I, In H. surgical treatment for gastric cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2021; 31 (3): 581-605. doi:10.1016/J.GIEC.2021.04.001
19. Hunt KK, American College of Surgeons, Alliance for Clinical Trials in Oncology. *Operative Standards for Cancer Surgery. Volume 2, Esophagus, Melanoma, Rectum, Stomach, Thyroid.* Vol 2. (Katz MH, ed.). Lippincott Williams & Wilkins; 2018. Accessed June 13, 2022.
20. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, et al. Results of irradiation or chemoirradiation following resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 46 (3): 589-598. doi:10.1016/S0360-3016(99)00446-0
21. Liang C, Chen G, Zhao B, et al. Borrmann type IV gastric cancer: focus on the role of gastrectomy. *J Gastrointest Surg* 2020; 24 (5): 1026-1032. doi:10.1007/S11605-019-04236-7

22. Blackham AU, Swords DS, Levine EA, et al. Is Linitis plastica a contraindication for surgical resection: A multi-institution study of the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (4): 1203-1211. doi:10.1245/S10434-015-4947-8

23. Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, et al. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9 (2): 88-92. doi:10.1007/S10120-005-0357-0

24. Morita S, Katai H, Saka M, et al. Outcome of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Br J Surg* 2008; 95 (9): 1131-1135. doi:10.1002/BJS.6295

25. Mochiki E, Kamiyama Y, Aihara R, et al. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: Five years experience. *Surgery* 2005; 137 (3): 317-322. doi:10.1016/J.SURG.2004.10.012

26. Hiki N, Nunobe S, Kubota T, Jiang X. Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (8): 2683-2692. doi:10.1245/S10434-013-2931-8

27. Kwon YH, Heo J, Lee HS, et al. Failure of Helicobacter pylori eradication and age are independent risk factors for recurrent neoplasia after endoscopic resection of early gastric cancer in 283 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39 (6): 609-618. doi:10.1111/APT.12633

28. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345 (10): 725-730. doi:10.1056/NEJMOA010187

29. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2011; 30 (3): 268-273. doi:10.1200/JCO.2011.39.1953

30. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomised trials: A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11 (7): 837-843. doi:10.1023/A:1008377101672

31. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2012; 379 (9813): 315-321. doi:10.1016/S0140-6736(11)61873-4

32. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357 (18): 1810-1820. doi:10.1056/NEJMOA072252

33. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303 (17): 1729-1737. doi:10.1001/JAMA.2010.534

34. Murakami T. Early cancer of the stomach. *World J Surg* 1979; 3 (6): 685-691. doi:10.1007/BF01654788

35. Kitaoka H, Yoshikawa K, Suzuki M, et al. Study on local resection of the tumor with preservation of the regional lymph-nodes for early gastric cancer. *Nihon Gan Chiryo Gakkai Shi* 1983; 20 (18): 969-978. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6619644/

36. Ohgami M, Otani Y, Kumai K, et al. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five years experience. *World J Surg* 1999; 23 (2):187-193. doi:10.1007/PL00013167

37. Sano T, Kobori O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumour. *Br J Surg* 1992; 79 (3): 241-244. doi:10.1002/BJS.1800790319

38. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol* 2013; 31 (29): 3704-3710. doi:10.1200/JCO.2013.50.3789

39. Kim YW, Baik YH, Yun YH, et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2008; 248 (5): 721-727. doi:10.1097/SLA.0B013E318185E62E

40. Kim W, Kim HH, Han SU, et al. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: Short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg* 2016; 263 (1): 28-35. doi:10.1097/SLA.0000000000001346

41. Lu W, Gao J, Yang J, et al. Long-term clinical outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: A comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (27). doi:10.1097/MD.0000000000003986

42. Deng Y, Zhang Y, Guo TK. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: A meta-analysis based on seven randomized controlled trials. *Surg Oncol* 2015; 24 (2): 71-77. doi:10.1016/J.SURONC.2015.02.003

43. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: Five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999; 230 (2): 170-178. doi:10.1097/00000658-199908000-00006

44. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989; 209 (2): 162-166. doi:10.1097/00000658-198902000-00005

45. Katai H. Function-preserving surgery for gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2006; 11 (5): 357-366. doi:10.1007/S10147-006-0613-2

46. Park DJ, Lee HJ, Jung HC, et al. Clinical outcome of pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer in comparison with conventional distal gastrectomy with Billroth I anastomosis. *World J Surg* 2008; 32 (6): 1029-1036. doi:10.1007/S00268-007-9441-4

47. Ishikawa K, Arita T, Ninomiya S, et al. Outcome of segmental gastrectomy versus distal gastrectomy for early gastric cancer. *World J Surg* 2007; 31 (11): 2204-2207. doi:10.1007/S00268-007-9192-2

48. Ando S, Tsuji H. Surgical technique of vagus nerve-preserving gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *ANZ J Surg* 2008; 78 (3): 172-176. doi:10.1111/J.1445-2197.2007.04396.X

49. Sano T, Kodera Y. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14 (2): 113-123. doi:10.1007/S10120-011-0042-4

50. Sugoor P, Shah S, Dusane R, et al. Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal third gastric cancer: total gastrectomy is not always necessary. *Langenbeck's Arch Surg* 2016; 401 (5): 687-697. doi:10.1007/S00423-016-1422-3

51. Buhl K, Schlag P, Herfarth C. Quality of life and functional results following different types of resection for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16 (4): 404-409. https://europepmc.org/article/med/2379597

52. Pu Y-W, Gong W, Wu Y-Y, et al. Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. A meta-analysis on postoperative complications, 5-year survival, and recurrence rate. *Saudi Med J* 2013; 34 (12): 1223-1228. Accessed June 6, 2022. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24343461/

53. Sharma D. Choice of digestive tract reconstructive procedure following total gastrectomy: A critical reappraisal. *Indian J Surg* 2004; 66: 270-276. www.indianjsurg.com

54. Fischer JE, Ellison CE, Upchurch GR, et al. Fischer's Mastery of Surgery, 7e. 7th ed. (Fischer JE, ed.). Wolters Kluwer; 2019. https://surgery.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=2422

55. Zong L, Chen P. Billroth I vs. Billroth II vs. Roux-en-Y following distal gastrectomy: a meta-analysis based on 15 studies. *Hepatogastroenterol* 2011; 58 (109): 1413-1424. doi:10.5754/HGE10567

56. Hirao M, Takiguchi S, Imamura H, et al. Comparison of Billroth I and Roux-en-Y reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer: one-year postoperative effects assessed by a multi-institutional RCT. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (5): 1591-1597. doi:10.1245/S10434-012-2704-9

57. Csendes A, Burgos AM, Smok G, et al. Latest results (12-21 years) of a prospective randomized study comparing Billroth II and Roux-en-Y anastomosis after a partial gastrectomy plus vagotomy in patients with duodenal ulcers. *Ann Surg* 2009; 249 (2): 189-194. doi:10.1097/SLA.0B013E3181921AA1

58. Lehnert T, Buhl K. Techniques of reconstruction after total gastrectomy for cancer. *Br J Surg* 2004; 91 (5): 528-539. doi:10.1002/BJS.4512

59. Naum C, Bîrlă R, Marica DC, Constantinoiu S. In search of the optimal reconstruction method after total gastrectomy. Is Roux-en-Y the best? A review of the randomized clinical trials. *Chirurgia (Bucur)* 2020; 115 (1) :12-22. doi:10.21614/CHIRURGIA.115.1.12

60. Wang G, Ceng G, Zhou B, et al. Meta-analysis of two types of digestive tract reconstruction modes after total gastrectomy. *Hepatogastroenterol* 2013; 60 (127): 1817-1821. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24634950/

61. El Halabi HM, Lawrence W. Clinical results of various reconstructions employed after total gastrectomy. *J Surg Oncol* 2008; 97 (2): 186-192. doi:10.1002/JSO.20928

62. Syn NL, Wee I, Shabbir A, Kim G, So JBY. Pouch versus no pouch following total gastrectomy: Meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Ann Surg* 2019; 269 (6): 1041-1053. doi:10.1097/SLA.0000000000003082

63. Menon P, Sunil I, Chowdhury SK, Rao KLN. Hunt-Lawrence pouch after total gastrectomy: 4 years follow up. *Indian Pediatr* 2003; 40 (3): 249-251. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12657760/

64. Hunt CJ. Construction of food pouch from segment of jejunum as substitute for stomach in total gastrectomy. *AMA Arch Surg* 1952; 64 (5): 601-608. doi:10.1001/ARCHSURG.1952.01260010619009

65. Lawrence W. Reservoir construction after total gastrectomy: An instructive case. *Ann Surg* 1962; 155 (2): 191-198. doi:10.1097/00000658-196200000-00004

66. Lawrence Jr W. Reconstruction after total gastrectomy: what is preferred technique? *J Surg Oncol* 1996; 63 (4): 215-220. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8982364/

67. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017: Clinical practice guidelines in Oncology. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* Published online 2017. doi:10.6004/jnccn.2017.0131

68. Patel SH, Kooby DA, Staley CA, Maithel SK. An assessment of feeding jejunostomy tube placement at the time of resection for gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2013; 107 (7): 728-734. doi:10.1002/JSO.23324

69. Dann GC, Squires MH, Postlewait LM, et al. An assessment of feeding jejunostomy tube placement at the time of resection for gastric adenocarcinoma: A seven-institution analysis of 837 patients from the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *J Surg Oncol* 2015; 112 (2): 195-202. doi:10.1002/JSO.23983

70. Shen WS, Xi HQ, Wei B, Chen L. Effect of gastrectomy with bursectomy on prognosis of gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (40): 14986. doi:10.3748/WJG.V20.I40.14986

71. Terashima M, Doki Y, Kurokawa Y, et al. Primary results of a phase III trial to evaluate bursectomy for patients with subserosal/serosal gastric cancer (JCOG1001). https://doi.org/101200/JCO2017354_suppl5. 2017; 35 (4_suppl): 5-5

72. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition Japanese Gastric Cancer Association. doi:10.1007/s10120-011-0040-6

73. Bonenkamp JJ, Songun I, Welvaart K, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet (London, England)* 1995; 345 (8952): 745-748. doi:10.1016/S0140-6736(95)90637-1

74. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: Preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet (London, England)* 1996; 347 (9007): 995-999. doi:10.1016/S0140-6736(96)90144-0

75. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7 (4): 309-315. doi:10.1016/S1470-2045(06)70623-4

76. Songun I, Putter H, Kranenbarg E, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (5): 439-449. doi:10.1016/S1470-2045(10)70070-X

77. Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: A meta-analysis. *J Surg Oncol* 2013; 107 (8): 807-814. doi:10.1002/JSO.23325

78. Biondi A, D'Ugo D, Cananzi FCM, et al. Does a minimum number of 16 retrieved nodes affect survival in curatively resected gastric cancer? *Eur J Surg Oncol* 2015; 41 (6): 779-786. doi:10.1016/J.EJSO.2015.03.227

79. Bozzetti F, Bonfanti G, Bufalino R, et al. Adequacy of margins of resection in gastrectomy for cancer. *Ann Surg* 1982; 196 (6): 685. doi:10.1097/00000658-198212001-00012

80. Nicole McMillian N, Lenora Pluchino MA, Ajani JA, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Gastric Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. Published online 2022. https://www.nccn.org/home/member-

81. Mine S, Sano T, Hiki N, et al. Proximal margin length with transhiatal gastrectomy for Siewert type II and III adenocarcinomas of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 2013; 100 (8): 1050-1054. doi:10.1002/BJS.9170

82. Postlewait LM, Squires MH, Kooby DA, et al. The importance of the proximal resection margin distance for proximal gastric adenocarcinoma: A multi-institutional study of the US Gastric Cancer Collaborative. *J Surg Oncol* 2015; 112 (2): 203-207. doi:10.1002/JSO.23971

83. Lee CM, Jee YS, Lee JH, et al. Length of negative resection margin does not affect local recurrence and survival in the patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (30): 10518. doi:10.3748/WJG.V20.I30.10518

84. Braga M, Molinari M, Zuliani W, et al. Surgical treatment of gastric adenocarcinoma: impact on survival and quality of life. A prospective ten year study. *Hepatogastroenterol* 1996; 43 (7): 187-193. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8682460/

85. Rausei S, Mangano A, Galli F, et al. Quality of life after gastrectomy for cancer evaluated via the EORTC QLQ-C30 and QLQ-STO22 questionnaires: surgical considerations from the analysis of 103 patients. *Int J Surg* 2013; 11 Suppl 1(S1). doi:10.1016/S1743-9191(13)60028-X

86. Squires MH, Kooby DA, Poultsides GA, et al. Is it time to abandon the 5-cm margin rule during resection of distal gastric adenocarcinoma? A multi-institution study of the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (4): 1243-1251. doi:10.1245/S10434-014-4138-Z

87. Kakeji Y, Tsujitani S, Baba H, et al. Clinicopathologic features and prognostic significance of duodenal invasion in patients with distal gastric carcinoma. *Clin Pathol* 1991. doi:10.1002/1097-0142

88. Bickenbach KA, Gonen M, Strong V, et al. Association of positive transection margins with gastric cancer survival and local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (8): 2663-2668. doi:10.1245/S10434-013-2950-5

89. Jian GS, Jae HC, Woo JH, et al. Intraoperative frozen section margin evaluation in gastric cancer of the cardia surgery. *Hepatogastroenterol* 2006; 53 (72): 976-978. https://europepmc.org/article/med/17153467

90. Spicer J, Benay C, Lee L, et al. Diagnostic accuracy and utility of intraoperative microscopic margin analysis of gastric and esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (8): 2580-2586. doi:10.1245/S10434-014-3669-7

91. Kim SH, Karpeh MS, Klimstra DS, et al. Effect of microscopic resection line disease on gastric cancer survival. *J Gastrointest Surg* 1999; 3 (1): 24-33. doi:10.1016/S1091-255X(99)80004-3

92. Chen JD, Yang XP, Shen JG, et al. Prognostic improvement of reexcision for positive resection margins in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39 (3): 229-234. doi:10.1016/J.EJSO.2012.08.004

93. Byoung CC, Hei CJ, Hye JC, et al. Prognostic impact of resection margin involvement after extended (D2/D3) gastrectomy for advanced gastric cancer: a 15-year experience at a single institute. *J Surg Oncol* 2007; 95 (6): 461-468. doi:10.1002/JSO.20731

94. Nagata T, Ichikawa D, Komatsu S, et al. Prognostic impact of microscopic positive margin in gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2011; 104 (6): 592-597. doi:10.1002/JSO.22022

95. Roberts P, Seevaratnam R, Cardoso R, et al. Systematic review of pancreaticoduodenectomy for locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1(Suppl.1). doi:10.1007/S10120-011-0086-5

96. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: A systematic review. *Gastric Cancer* 2012; 15 (Suppl.1). doi:10.1007/s10120-011-0074-9

97. Huang CM, Zheng CH. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: Surgical technique and lymphadenectomy. *Laparosc Gastrectomy Gastric Cancer Surg Tech Lymphadenectomy* 2015: 1-344. doi:10.1007/978-94-017-9873-0/COVER

98. Sierzega M, Kolodziejczyk P, Kulig J. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Br J Surg* 2010; 97 (7): 1035-1042. doi:10.1002/BJS.7038

99. Lang H, Piso P, Stukenborg C, et al. Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (2): 168-171. doi:10.1053/EJSO.1999.0764

100. Lee SR, Kim HO, Park JH, Yoo CH. Clinical outcomes of endoscopic metal stent placement for esophagojejunostomy leakage after total gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2018; 28 (2): 113-117. doi:10.1097/SLE.0000000000000513

101. Fukagawa T, Gotoda T, Oda I, et al. Stenosis of esophago-jejuno anastomosis after gastric surgery. *World J Surg* 2010; 34 (8): 1859-1863. doi:10.1007/S00268-010-0609-Y

102. Svedlund J, Sullivan M, Liedman B, et al. Quality of life after gastrectomy for gastric carcinoma: controlled study of reconstructive procedures. *World J Surg* 1997; 21 (4): 422-433. doi:10.1007/PL00012265

103. Liedman B, Andersson H, Bosaeus I, et al. Changes in body composition after gastrectomy: results of a controlled, prospective clinical trial. *World J Surg* 1997; 21 (4): 416-421. doi:10.1007/PL00012264

104. Berg P, McCallum R. Dumping Syndrome: A review of the current concepts of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Dig Dis Sci* 2016; 61 (1): 11-18. doi:10.1007/S10620-015-3839-X

105. Shafi MA, Pasricha PJ. Post-surgical and obstructive gastroparesis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9 (4): 280-285. doi:10.1007/S11894-007-0031-2

106. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127 (5): 1592-1622. doi:10.1053/J.GASTRO.2004.09.055

107. Kim Y Il, Choi IJ. Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer. *Clin Endosc* 2015; 48 (2): 121. doi:10.5946/CE.2015.48.2.121

108. Lee HJ, Shin JH, Yoon HK, et al. Transcatheter arterial embolization in gastric cancer patients with acute bleeding. *Eur Radiol* 2009; 19 (4): 960-965. doi:10.1007/S00330-008-1216-2

109. Kasakura Y, Ajani JA, Fujii M, et al. Management of perforated gastric carcinoma: a report of 16 cases and review of world literature. *Am Surg* 2002; 68 (5): 434-440. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12013286/

110. Lee JA, Lim H Do, Park W, et al. Radiation therapy for gastric cancer bleeding. *Tumori* 2009; 95 (6): 726-730. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20210237/

111. No JH, Kim SW, Lim CH, et al. Long-term outcome of palliative therapy for gastric outlet obstruction caused by unresectable gastric cancer in patients with good performance status: endoscopic stenting versus surgery. *Gastrointest Endosc* 2013; 78 (1): 55-62. doi:10.1016/J.GIE.2013.01.041

112. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70 (1):7-30. doi:10.3322/CAAC.21590

113. Kurita N, Miyata H, Gotoh M, et al. Risk model for distal gastrectomy when treating gastric cancer on the basis of data from 33,917 japanese patients collected using a Nationwide Web-based Data Entry System. *Ann Surg* 2015; 262 (2): 295-303. doi:10.1097/SLA.0000000000001127

114. Damhuis RAM, Tilanus HW. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 2773 patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A (6): 928-931. doi:10.1016/0959-8049(95)00075-5

115. Bo T, Peiwu Y, Feng Q, et al. Laparoscopy-assisted vs. open total gastrectomy for advanced gastric cancer: long-term outcomes and technical aspects of a case-control study. *J Gastrointest Surg* 2013; 17 (7): 1202-1208. doi:10.1007/S11605-013-2218-1

116. Hartgritik HH, Van De Velde CJH, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (11): 2069-2077. doi:10.1200/JCO.2004.08.026

117. Verdecchia A, Mariotto A, Gatta G, et al. Comparison of stomach cancer incidence and survival in four continents. *Eur J Cancer* 2003:1603-1609. doi:10.1016/S0959-8049(03)00360-5

118. Markar SR, Karthikesalingam A, Jackson D, Hanna GB. Long-term survival after gastrectomy for cancer in randomized, controlled oncological trials: comparison between West and East. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (7): 2328-2338. doi:10.1245/S10434-012-2862-9

119. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218 (5): 583-592. doi:10.1097/00000658-199321850-00002

120. Gill S, Shah A, Le N, et al. Asian ethnicity-related differences in gastric cancer presentation and outcome among patients treated at a canadian cancer center. *J Clin Oncol* 2003; 21 (11): 2070-2076. doi:10.1200/JCO.2003.11.054

121. Davis PA, Sano T. The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: what are the facts? what are the suggestions? *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40 (1): 77-94. doi:10.1016/S1040-8428(00)00131-1

122. Anderson ID, MacIntyre IMC. Symptomatic outcome following resection of gastric cancer. *Surg Oncol* 1995; 4 (1): 35-40. doi:10.1016/S0960-7404(10)80029-5

123. Wu CW, Chiou JM, Ko FS, et al. Quality of life after curative gastrectomy for gastric cancer in a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2008; 98 (1): 54. doi:10.1038/SJ.BJC.6604097

124. Shan B, Shan L, Morris D, et al. Systematic review on quality of life outcomes after gastrectomy for gastric carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6 (5): 544. doi:10.3978/J.ISSN.2078-6891.2015.046

125. Karanicolas PJ, Graham D, Gönen M, et al. Quality of life after gastrectomy for adenocarcinoma: A prospective cohort study. *Ann Surg* 2013; 257 (6): 1039-1046. doi:10.1097/SLA.0B013E31828C4A19

126. Iivonen MK, Mattila JJ, Nordback IH, Matikainen MJ. Long-term follow-up of patients with jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy. A randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35 (7): 679-685. doi:10.1080/003655200750023327

127. Tyrväinen T, Sand J, Sintonen H, Nordback I. Quality of life in the long-term survivors after total gastrectomy for gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2008; 97 (2): 121-124. doi:10.1002/JSO.20925

МЯСТО НА ПРОКСИМАЛНАТА ГАСТРЕКТОМИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Ивелин Такоров, дм
д-р Димитрия Вълчева

Военномедицинска академия – София

МЯСТО НА ПРОКСИМАЛНАТА ГАСТРЕКТОМИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Ивелин Такоров, дм
д-р Димитрия Вълчева

Военномедицинска академия – София

ОБЗОР

Поради нарастваща честота на проксимален стомашен карцином (ПСК) проксималната гастректомия (ПГ) все повече се обсъжда като метод на избор при ранна и авансирала болест след успешна неоадювантна химиотерапия. Основен въпрос при извършването на процедурата е онкологичната ефективност и безопасност, свързани с ограничената лимфна дисекция. От друга страна, поради висока честота на следоперативни усложнения възникват множество методи на реконструкция след ПГ. Според класификацията на Японската асоциация по стомашен карцином (JGCA) реконстукцията след ПГ следва да бъде извършвана чрез три основни метода: езофагогастростомия (ЕГС), двойна реконструкция на пасажа (double tract reconstruction) или йеюнална интерпозиция (ЙИ). Все още липсва консенсус за стандартизиране на процедурата. По отношение на нутритивен статус и следоперативно качество на живот ПГ има предимство пред тоталната гастректомия (ТГ), водейки до по-малка редукция на тегло и по-добро усвояване на витамин B_{12} и желязо. Цел на настоящия обзор е да оцени ефективността и безопасността на ПГ и най-подходящите методи за реконструкция след резекция.

Увод

Стомашният карцином (СК) е петата най-разпространена злокачествена болест в световен мащаб, с най-често разпространение в Източна Азия, Източна Европа и Южна Америка.[1] В последните няколко години се забелязва промяна в епидемиологичните характеристики на СК – намаляване на честотата на разпространение. Въпреки това, честотата на проксимален СК (ПКС) нараства както на запад, така и в Азиатските държави.[2, 3] Според класификацията на Японската асоциация по стомашен карцином (JGCA) ПСК е аденокарцином, заемащ проксималната трета на стомаха, със или без ангажиране на гастро-езофагеалната връзка.[4] Въпреки развитието на химио-, имуно- и таргетната терапия, хирургичната резекция все още остава единствен потенциален лечебен метод

при СК.[5] С развитие на миниинвазивната хирургия лапароскопската гастректомия се е наложила като стандарт в лечението на СК.[6, 7] В днешно време обаче все още няма консенсус за избора на хирургична интервенция при ПКС. Решението за извършването на проксимална гастректомия (ПГ) или тотална гастректомия (ТГ) зависи изцяло от преценката на хирурга според клиничния стадий на болестта, размера на първичния тумор, лимфогенното метастазиране, както и от обема на остатъчния стомах.[8, 9] Въпреки че ТГ може да гарантира по-щателна лимфна дисекция, се счита, че ПГ е също толкова ефективен метод по отношение на обща преживяемост (ОП) и възникване на рецидив и е с по-добри резултати относно функционалния статус на пациента след операция.[10] Обаче ПГ има недостатъци – висока честота на възникване на стеноза на анастомозата и рефлукс езофагит. С цел решаване на тези проблеми са възникнали различни методи на реконструкция след ПГ. Въпреки това, в днешно време все още няма прието и приложено стандартизиране на процедурата.

Онкологична ефективност на проксималната гастректомия

Онкологичната ефективност на една хирургична интервенция при малигнена болест е от първостепенно значение. Основно притеснение при извършване на ПГ е запазването на инфрапилоричните, супрапилоричните лимфни възли, лимфните възли по малката кривина дистално от резекционната линия, както и лимфните възли по хода на артерия гастроепиплоика декстра. Според JGCA прилагане на ПГ може да бъде индицирано само при ранен СК в стадий cT1N0M0, с размер на тумора под 4 cm и само в случаи, когато може да бъде съхранен поне половината от стомаха.[4] При авансирали случаи на проксимален карцином JGCA препоръчва извършване на тотална гастректомия с D2-лимфна дисекция. Съществуват множество проучвания, които сравняват ПГ и ТГ по отношение на онкологична ефективност и ОП. Метаанализ на *Zang et al.* от 2019 г., включващ 3667 пациенти, от които при 1483 е извършена ПГ, а при 2184 – ТГ, сравнява 5-годишна ОП и поява на рецидив, като разделя пациентите в две групи – ранен ПСК и ПСК в стадий I-IV.[11] При пациенти с ранен ПСК не се отчита статистически значима разлика за 5-годишна ОП между групата с ПГ и ТГ (OR 1.16; 95%CI 0.72-1.86, $p = 0.54$). Въпреки това обаче, при пациенти в стадий I-IV честотата на възникване на рецидив е достоверно по-висока при ПГ (OR 1.55; 95%CI 1.09-2.19, $p < 0.01$). Според друг метаанализ на *Tian et al.*, анализиращ 1282 пациенти с ранен СК, не се открива статистически значима разлика между ПГ и ТГ по отношение на ефикасност и безопасност на процедурата.[10] Японско мултицентрично проспективно проучване от 2020 г. сравнява краткосрочни и дългосрочни резултати между ПГ и ТГ при ранен СК; тригодишната преживяемост е 96% при ПГ и 92% при ТГ ($p = 0.49$).[12] Извършени са и няколко проучвания за оценка на онкологичната ефективност на ПГ при авансирал СК. *Sugoor et al.* анализират ретроспективно появата на локален рецидив, далечен рецидив и 2-годишната преживяемост при 75 пациенти с авансирал ПСК; при 43 пациенти е извършена ПГ, а при 32 – ТГ. В заключение авторите констатират, че ПГ може да бъде алтернатива на ТГ дори при авансирал СК след извършена предоперативна химиотерапия.[13] В проучване на *Yura et al.* се оценява ефикасността на извършена лимфна дисекция при ПКС; авторите демонстрират, че процентът на метастази в лимфните басейни № 4 и № 12a е респективно 0.99% и 0.006% и не се откриват метастази в басейните от № 5 и № 6 при пациенти със стадий T2/T3 (n = 202).[14] Според тези резултати ПГ би била безопасен и ефективен метод дори при СК в стадий T2/T3. Въпреки това, все още липсват проспек-

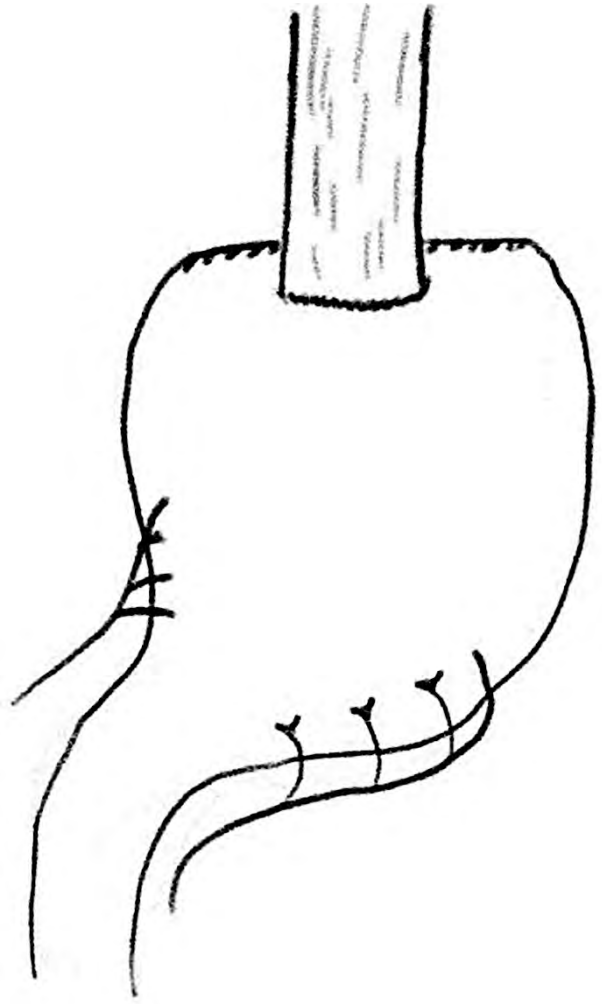
тивни рандомизирани проучвания, които да оценят дългосрочните резултати от ПГ при авансирал СК.

Методи на реконструкция

Основен недостатък на ПГ е високият риск за възникване на постоперативни усложнения, най-честите от които са рефлукс езофагит и стеноза на анастомозата. Ръководство на JGCA предлага три метода на реконструкция: езофагогастростомия, двойна реконструкция на пасажа (double tract reconstruction) и йеюнална интерпозиция (ЙИ).[4]

Езофагогастростомия (ЕГС). Това е може би най-простият и технически лесен метод за реконструкция след ПГ. Той включва една единствена анастомоза между остатъчния стомах и хранопровода (*Фиг. 1*). В условията на лапароскопия механичен за извършването ѝ може да бъде използван кръгов съшивател с OrVil глава.[15] При прилагането на този метод обаче се наблюдават много високи проценти на стеноза на анастомозата и поява на рефлукс езофагит. В проучване на *An et al.* се описват сравнително високи нива на следоперативни усложнения – най-често рефлукс езофагит и стеноза на анастомозата. Дори в заключение авторите не препоръчват извършване на ПГ при проксимален КС.[16] В мултицентрично проучване на Италианската научна група за изследване на СК (GIRCG) авторите регистрират по-висок процент на постоперативни усложнения при извършване на ПГ в сравнение с ТГ: честотата на рефлукс езофагит и стеноза на анастомозата възлиза на 6.6% при групата с ПГ срещу 1.3% при ТГ.[17] Поради тези причини конвенционалната езофаго-гастростомия не е считана за подходящ метод на реконструкция след ПГ.

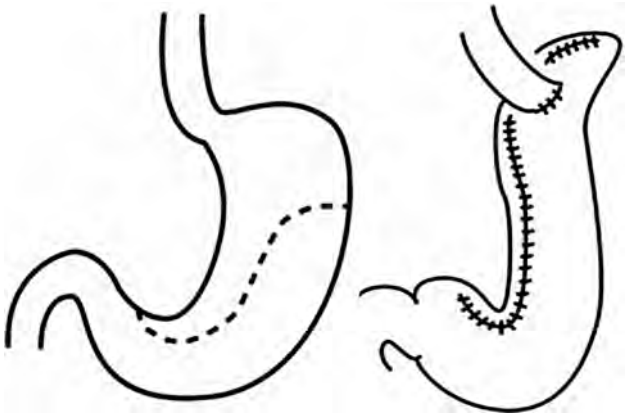
С цел снижаване на процента на следоперативни усложнения много хирурзи модифицират техниката. За първи път описана от *Adachi et al.*, т.нар. gastric tube



Фигура 1. *Езофагогастростомия*

reconstruction (*Фиг. 2)* има за цел да удължи пътя на храносмилателните секрети към хранопровода и по този начин да намали рефлуксните симптоми.[18] Авторите декларират, че методът е лесно изпълним, безопасен и ефикасен.

В друга публикация *Ichikawa et al.* описват извършване на термино-латерална езофаго-гастроанастомоза с циркулярен съшивател[19], отчитайки добри следоперативни резултати – нисък процент на рефлуксни оплаквания при запазване на физиологичната функция на остатъчния стомах. *Kuroda et al.* описват друга модифицирана езофаго-гас-

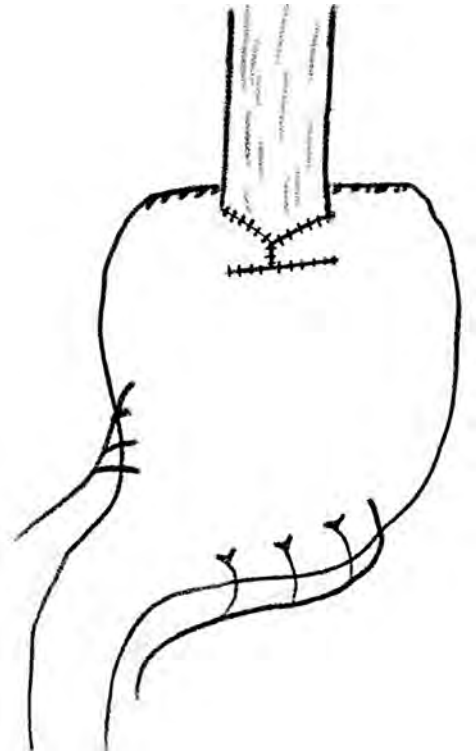


Фигура 2. *Gastric tube reconstruction*

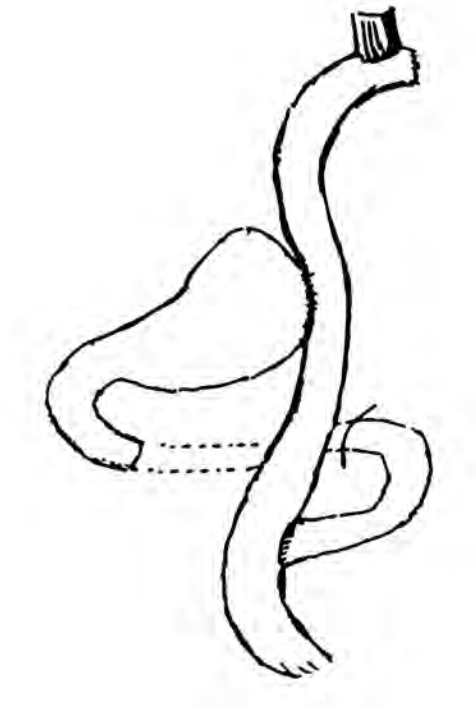
тростомия, която наричат рекунструкция на двете платна (double flap reconstruction) (*Фиг. 3*).[20] При тази техника дисталната част на хранопровода се имплантира в субмукозата на стомаха, като се прави Н-образна инцизия по предна стомашна стена. По този начин анастомозата се разполага в т.нар. серо-мускуларен джоб, който функционира като клапа срещу рефлукса на стомашен сок и храна.[20] Авторите отчитат значително намаляване на постоперативни усложнения при прилагане на тази методика. Въпреки това, препоръчват рутинно прилагане на интраоперативна гастроскопия с цел визуализиране на анастомозата и избягване на допълнително стеснение.[21, 22]

Двойна реконструкция на пасажа (double tract reconstruction, ДРП). Този метод се счита за най-ефективен по отношение на превенцията на следоперативния рефлукс езофагит. Техническото изпълнение включва Y-езофаго-йеюноанастомоза и гастро-йеюноанстомоза на 10-15 cm дистално от нея (*Фиг. 4*)**.**

Предимството на тази техника е, че интерпозицията на йеюнум между стомах и хранопровод минимизира риска от рефлукс по два механизма – увеличена дистанция и изоперисталтична чревна бримка. Според метаанализ от 2020 г. появата на следоперативен рефлукс езофагит е в най-малък



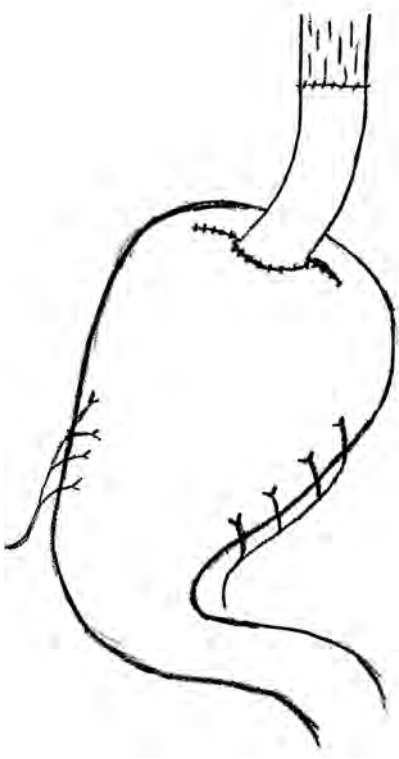
Фигура 3. *Реконструкция на двете платна*



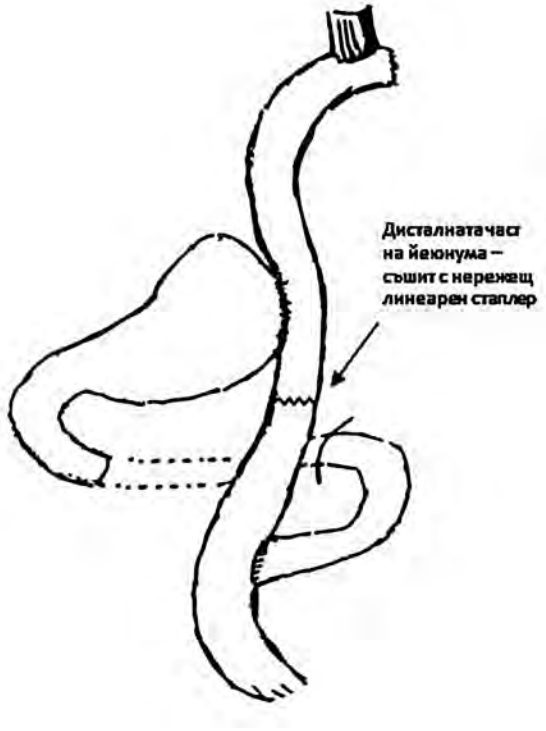
Фигура 4. *Двойна реконструкция на пасажа*

процент при пациенти с ДПР (8.6%), следван от реконструкция на двете платна, а най-често усложнението се наблюдава при езофаго-гастростомия (19.3%).[23] В друг метаанализ от 2022 г., сравняващ три оперативни метода на реконструкция след проксимална гастректомия (ЕГС, ДРП и ЙИ) и ТГ, авторите установяват превес на ДРП и ТГ в сравнение с другите методи по отношение на възникването на следоперативна стриктура на анастомозата.[24] В метаанализ на *Tian et al.* при субгрупов анализ авторите установяват, че техниката на ДРП показва сравними постоперативни резултати с ТГ по отношение на ниво на следоперативни усложнения. Авторите стигат до извода, че методът е безопасен, ефективен и с отлични резултати по отношение на най-чести следоперативни усложнения.[10]

Йеюнална интерпозиция (ЙИ). Методът на реконструкция с ЙИ представлява имплантиране на сегмент от йеюнум между хранопровода и остатъчния стомах (*Фиг. 5).* По този начин се намалява рискът от възникване на следоперативен рефлукс.[25] *Nomura et al.* предлагат техника, която в общи линии представлява модифицирана ДРП, само че дисталната част на йеюнума след гастро-йеюноанастомозата бива перпендикулярно зашита с нережещ линеарен стаплер (*Фиг. 6*).[26] Авторите смятат, че по този начин се съхранява нормалната храносмилателна функция на стомаха. Като недостатък на метода може да се изтъкне описаната по-висока честота на стомашна дилатация.



Фигура 5. *Йеюнална интерпозиция*



Фигура 6. *Модифицирана ДРП – реконструкция*

Постоперативен нутритивен статус и качество на живот

Метаанализ от 2019 г. на *Lee et al.*, включващ 883 пациенти, сравнява лапароскопска ПГ и лапароскопска ТГ. Авторите установяват, че една година след операция-

та при пациенти след ТГ се наблюдава значително по-ниско телесно тегло (95%CI 3.01-6.05, $\bar{x}$ = 4.53, $p < 0.01$) и по-ниски нива на Hgb в кръвта (95%CI 1.88-5.87, $\bar{x}$ = 3.87, $p < 0.01$). Серумните нива на общ протеин, албумин и лимфоцити са по-ниски при пациенти след ТГ, като разликата не е статистически значима.[27] Наличието на функционален стомашен остатък при ПГ позволява абсорбция на вит. B_{12} чрез продукция на интринзик фактор, а възможността на храната да преминава през дуоденума позволява абсорбцията на желязо. Освен това дуоденалният пасаж има физиологични предимства при абсорбция на храносмилателни вещества с физиологичната секреция на жлъчен и панкреатичен секрет и регулация на гастроинтестиналните хормони.[28] Тези нутритивни предимства могат да бъдат ключови за карциномно болните пациенти, защото загубата на тегло е свързана с намалена ОП, отговор на химиотерапия, качество на живот и пърформанс статус.[29] Доказано е, че загуба на тегло повече от 10% е свързана със симптоми, водещи до значимо намаляване на качеството на живот.[30]

Заключение

Проксималната гастректомия може да бъде обсъждана като метод на избор при ранен ПСК. Онкологичната ефективност при авансирал карцином остава неясна и този вид резекция не е препоръчителна, освен при селектирани пациенти, подложени на неоадювантна химиотерапия. Метод на избор за възстановяване на континуитета на гастроинтестиналния тракт е двойната реконструкция на пасажа с доказани ползи на фона на минимални следоперативни усложнения. По отношение на нутритивния статус на пациентите ПГ категорично превъзхожда ТГ, защото е свързана с по-малка загуба на тегло, физиологично усвояване на витамин B_{12} и желязо, по-високи нива на хемоглобин и албумин, както и с по-добро качество на живот след операцията, но със сравними онкологични резултати и ОП. Въпреки това е необходимо изготвянето на ясни и точни стандарти за прилагане на процедурата и техническото ѝ изпълнение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, et al. Changes in clinicopathological features and survival after gastrectomy for gastric cancer over a 20-year period. *Br J Surg* 2011; 98: 255-260. doi: 10.1002/bjs.7310
3. Shen L, Shan YS, Hu HM, et al. Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol* 2013; 14: e535-547. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70436-4
4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021; 24: 1-21. https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y
5. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 1286-312. doi: 10.6004/jnccn.2016.0137
6. Liakakos T, Roukos D. Laparoscopic gastrectomy: advances enable wide clinical application. *Surg Endosc* 2008; 22: 1553-1555. doi: 10.1007/s00464-008-9869-0
7. hiraishi N, Yasuda K, Kitano S. Laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 167-176. doi: 10.1007/s10120-006-0380-9
8. Martin RC II, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Achieving R0 resection for locally advanced gastric cancer: is it worth the risk of multiorgan resection? *J Am Coll Surg* 2002; 194 (5): 568-577
9. Papachristou D, Fortner J. Adenocarcinoma of the gastric cardia. The choice of gastrectomy. *Ann Surg* 1980; 192 (1): 58
10. Tian P, Liu Y, Bian S, et al. Laparoscopic proximal gastrectomy versus laparoscopic total gastrectomy for proximal gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021; 10: 607922. doi: 10.3389/fonc.2020.607922

11. Zhang W, Zhang D, Chen X, et al. Comparison of safety and efficacy between proximal gastrectomy and total gastrectomy for upper third gastric cancer: A meta-analysis. *Chinese J Gastrointest Surg* 2019; 22: 470-478
12. Yamasaki M, Takiguchi S, Omori T, et al. Multicenter prospective trial of total gastrectomy versus proximal gastrectomy for upper third cT1 gastric cancer. *Gastric Cancer* 2021; 24: 535-543. https://doi.org/10.1007/s10120-020-01129-6
13. Sugoor P, Shah S, Dusane R, et al. Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal third gastric cancer: Total gastrectomy is not always necessary. *Langenbeck's Arch Surg* 2016; 401 (5): e687-697
14. Yura M, Yoshikawa T, Otsuki S, et al. Oncological safety of proximal gastrectomy for T2/T3 proximal gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019; 22 (5): e1029-1035
15. Takeuchi H, Oyama T, Kamiya S, et al. Laparoscopy-assisted proximal gastrectomy with sentinel node mapping for early gastric cancer. *World J Surg* 2011; 35 (11): e2463-2471
16. An JY, Youn HG, Choi MG, et al. The difficult choice between total and proximal gastrectomy in proximal early gastric cancer. *Am J Surg* 2008; 196 (4): e587-591
17. Rosa F, Quero G, Fiorillo C, et al. Total vs proximal gastrectomy for adenocarcinoma of the upper third of the stomach: a propensity-score-matched analysis of a multicenter western experience (On behalf of the Italian Research Group for Gastric Cancer-GIRCG). *Gastric Cancer* 2018; 21 (5): e845-852
18. Adachi Y, Inoue T, Hagino Y, et al. Surgical results of proximal gastrectomy for early-stage gastric cancer: jejunal interposition and gastric tube reconstruction. *Gastric Cancer* 1999; 2 (1): e40-45
19. Kuroda S, Nishizaki M, Kikuchi S, et al. Double-flap technique as an antireflux procedure in esophago-gastrostomy after proximal gastrectomy. *J Am Coll Surg* 2016; 223 (2): e7-13
20. Shoji Y, Nunobe S, Ida S, et al. Surgical outcomes and risk assessment for anastomotic complications after laparoscopic proximal gastrectomy with double-flap technique for upper-third gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019; 22 (5): e1036-1043
21. Hayami M, Hiki N, Nunobe S, et al. Clinical outcomes and evaluation of laparoscopic proximal gastrectomy with double-flap technique for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (6): e1635-1642
22. Shaibu Z, Chen Z, Mzee S, et al. Effects of reconstruction techniques after proximal gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Onc* 2020; 18: 171. https://doi.org/10.1186/s12957-020-01936-2
23. Tan L, Ran M, Liu Z, et al. Comparison of the prognosis of four different surgical strategies for proximal gastric cancer: A network meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2022; 407: 63-74. https://doi.org/10.1007/s00423-021-02378-4
24. Katai H, Morita S, Saka M, et al. Long-term outcome after proximal gastrectomy with jejunal interposition for suspected early cancer in the upper third of the stomach. *Br J Surg* 2010; 97 (4): e558-562
25. Nomura E, Lee SW, Kawai M, et al. Functional outcomes by reconstruction technique following laparoscopic proximal gastrectomy for gastric cancer: double tract versus jejunal interposition. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 20
26. Tanioka T, Waratchanont R, Fukuyo R, et al. Surgical and nutritional outcomes of laparoscopic proximal gastrectomy versus total gastrectomy: A meta-analysis. *Surg Endosc* 2020; 34 (3): 1061-1069. doi: 10.1007/s00464-019-07352-2. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31932938.
27. Schwarz A, Buchler M, Usinger K, et al. Importance of the duodenal passage and pouch volume after total gastrectomy and reconstruction with the Ulm pouch: prospective randomized clinical study. *World J Surg* 1996; 20: 60-66. https ://doi.org/10.1007/s0026 89900 011
28. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34: 503-509. https ://doi.org/10.1016/s0959 -8049(97)10090-9
29. Climent M, Mumarriz M, Blazeby JM, et al. Weight loss and quality of life in patients surviving 2 years after gastric cancer resection. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1337-1343. https ://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.01.239

МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА И РОБОТ-АСИСТИРАНА ХИРУРГИЯ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО

доц. д-р Николай Белев, дм

УМБАЛ *Еврохоспитал* – Пловдив

МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА И РОБОТ-АСИСТИРАНА ХИРУРГИЯ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО

доц. д-р Николай Белев, дм

УМБАЛ *Еврохоспитал* – Пловдив

ОБЗОР

Статията е обобщение на наличните систематични обзори, метаанализи, актуални ръководства и собствен опит за ролята на лапароскопската хирургия при комплексното лечение на стомашен карцином (СК). Интерпретирани са метаанализи по актуални проблеми на лапароскопската хирургия, публикувани от 2010 г. до 2021 г. Обобщени и съпоставени са актуални ръководства към 2021 г. от източно-азиатския опит и западните модели. За период от 2015 г. до януари 2022 г. са извършени 125 лапароскоски гастректомии (ЛГ), резултатите от които се дискутират в контекста на световния опит. С висока степен на доказателственост при резектабилен дистален СК се препоръчва извършването на лапароскопска дистална гастректомия (ЛДГ) с оглед по-добри хирургични резултати и намаляване на честотата на постоперативни усложнения. При резектабилен дистален СК клиницистите трябва да обсъждат прилагане на тотално лапароскопска дистална гастректомия (ТЛДГ) в сравнение с лапароскопски асисистирана дистална гастректомия (ЛАДГ) с оглед на по-добри постоперативни хирургични резултати. При пациенти със СК клиницистите трябва да обсъждат прилагане на лапароскопски тоталална гастректомия (ЛТГ) с оглед намаляването на постоперативни усложнения и подобряване на хирургичните резултати. При пациенти с локално авансирал СК клиницистите трябва да обсъждат прилагане на ЛТГ с D2-лимфна дисекция с оглед подобряване на хирургичните резултати и снижение на честотата на постоперативни усложнения или отворена ТГ с D2-дисекция поради сравними дългосрочни резултати и според опита на хирургичния екип. При възрастни пациенти със СК клиницистите трябва да обсъждат прилагане на ЛГ с оглед по-малка интраоперативна кръвозагуба, по-бързо постоперативно възстановяване и значимо намалена честота на постоперативни усложнения. В заключение, ЛГ е сигурна и общоприета процедура при хирургичното лечение на СК.

Увод

Всяка година в световен аспект се диагностицират над един милион пациенти със стомашен карцином (СК). Около 75% от тях умират от болестта, поставяйки СК на четвърто място по-честота и на второ място като причина за смърт между злокачествените новообразувания.[1-3] Повече от 140000 нови случая със СК се диагностицират всяка година в Европа, като 107000 от тях загиват от болестта. В Европейските държави 5-годишната преживяемост варира от 10% до 30%. Заболяването става симптоматично при напреднали стадии. Високата 5-годишна преживяемост (до 90%) в Япония и Република Корея се постига чрез навременни ендоскопски изследвания, ранна диагностика и последваща ранна резекция на стомаха. Този подход се налага поради високата честота на заболяването в тези региони (38-55/100000) в сравнение със САЩ, където честотата на СК е 1/100000.[4]

Честотата на СК показва широки географски вариации. Повече от 50% от новите случаи се откриват в развиващите се страни. Съществува 15-20-кратна разлика в риска между високо и ниско рискови популации. Високо рискови са страните от Източна Азия (Япония, Китай, Корея), умерено рискови са страните от Източна Европа, Централна и Южна Америка, а ниско рискови са регионите на Южна Азия, Северна и Източна Африка, Северна Америка, Австралия и Нова Зенландия.[5]

Най-често срещан СК е аденокарциномът, който се подразделя на 4 типа: тубуларен, папиларен, муцинозен и тип „пръстен с камък“. Японските автори го класифицират на диференциран и недиференциран. Диференцираната група включва папиларен аденокарцином, високо диференцираните и умерено диференцирани тумори. Туморите тип „пръстен с камък“ и ниско диференцираните тумори са включени в недиференцираната група. Муцинозните аденокарциноми биха могли да се включат и в двете групи според доминиращите компоненти.[6]

Скорошни доказателства, осигурени от клинични проучвания, и съвременни технически разработки силно улесниха прилагането на мултимодален подход за лечението на СК. Ендоскопската резекция е приета за куративен подход при ранни стомашни неоплазми. Лапароскопската гастректомия (ЛГ) набира все повече привърженици поради своята ефективност и безопастност. При локално авансирал СК радикалната гастректомия (РГ) с D2-лимфна дисекция е стандартна процедура в повечето центрове. Петгодишната преживяемост е повече от 60% в Япония и Корея, където повече от половината пациенти се диагностицират в ранен стадий. Обратно, СК се диагностицира в напреднал стадий при повечето пациенти от западния свят, като приблизително 50% от тях имат метастази при диагноза и само една втора са подходящи за радикално оперативно лечение. Системната химиотерапия се прилага като средство на избор за метастазирал СК, но въпреки приложението на анти-HER2 терапия общата преживяемост (ОП) остава 16 месеца. В западните страни СК се изявява по-често като дифузен тип, който по-често засяга и проксималната част на стомаха, а в източните страни по-често се диагностицира интестинален тип СК, който засяга дисталния стомах.[7, 8]

Засега ендоскопската резекция се приема за куративна опция при ранен СК, въпреки ниската му честота в Европа (10-15%).[9, 10] Хирургичното лечение остава единствена възможност за радикално лечение при резектабилен локално авансирал СК, като съвременните препоръки са за D2- лимфна дисекция за стадий II и III.[11] Този тип хирургически процедури са свързани със значим постоперативен стрес и висок процент на усложнения (20-46%). Лапароскопската хирургия на

СК набира все по-голяма популярност поради минималната хирургична травма, която генерира, по-ниския процент на постоперативни усложнения и по-добрите хирургични резултати, при сравними дългосрочни онкологични резултати.[12-14]

Стадиране и индикации за хирургия

За оптимално лечение на СК в днешно време е задължително правилното стадиране. Понастоящем не се приема самостоятелно хирургично лечение на авансиралия СК; според онкологичните препоръки оперативното лечение трябва да се комбинира с неоадювантна терапия. За ранния СК хирургичното лечение остава единствен куративен метод.[15]

Стадирането е ключов момент за правилно лечение и диктува терапевтичния алгоритъм. TNM-класификацията е най-използваната стадираща система. Пълнота стадиране се постига чрез комбиниране на различни образни техники (ултразвукова диагностика (УЗД), магнитнорезонансна томография (МРТ), мултидетекторна компютър- томография (МДКТ) и ПЕТ/СТ) с интервенционални ендоскопски техники на горен гастроинтестинален тракт (езофаго-гастро-дуоденоскопия, ендоскопска ехография) и стадираща лапароскопия. За поставяне на точна диагноза е задължително извършването на гастроскопия, защото чрез нея се осигурява хистологична диагноза и информация за локализацията и големината на тумора.[16]

След диагностициране на СК се удостоверява далечно разпространение на болестта (увеличени лимфни възли и метастази) чрез МДКТ) с интравенозен контраст на гръден кош, корем и малък таз. Чувствителността на МДКТ за идентифициране на ранни стомашни тумори може да се подобри чрез прилагане на протоколи за раздуване на стомаха и създаване на мултипланарни реконструкции. За съжаление, МДКТ не е метод за установяване на лимфни възли по-малки от 5 mm.[17] При пациенти с алергия към контрастни вещества и бъбречна недостатъчност, когато прилагането на контраст е противопоказно, се препоръчва МРТ. Има проучвания, които доказват предимствата на МРТ спрямо МДКТ при определяне на Т-стадий, докато при определяне на N-стадий двата метода са с еднаква чувствителност.[18]

Методът на PET/CT е иновативна техника, която не се използва рутинно при стадиране на СК. Лимитирането приложение на PET/CT се дължи фалшиво положителни резултати, генерирани от повишено натрупване на FDG във възпалени тъкани, както и по-ниското поемане на FDG от муцинозните и тип „пръстен с камък“ карциноми. ^{68}Ga-DOTA-FAPI PET/CT се цитира с изключително висока чувствителност при различни туморни болести (99%), но с по-ниска специфичност (87%), а радиофармацевтикът се препоръчва в случаи с карциноми, които не са показани за изследване с ^{18}F-FDG. По правило PET/CT демонстрира подобра специфичност в сравнение с МДКТ и по-малка специфичност в сравнение МРТ за установяването на лимфни метастази.[19, 20]

Чрез стадираща лапароскопия се установява разпространението на СК в свободната коремна кухина. Рутинното прилагане на лапароскопия намалява честотата на ненужните лапаротомии и честотата на постоперативен морбидитет и морталитет. Идентификацията на перитонеално разпространение, инвазия на съседни органи и чернодробни метастази са силните страни на тази техника.[21, 22]

Предоперативно поведение

Лечебната тактика при пациенти със СК се определя от мултидисциплинарен

екип. След подходящо стадиране се взема решение за първоначално хирургично лечение при пациенти с ранен СК. При всички пациенти с авансирал СК, при които перформанс статусът, придружаващите болести и органната функция позволяват, се започва с неоадювантна химиотерапия (НАХТ).[23] Пациенти, стадирани като T1N0, са кандидати за първична стомашна резекция или за ендоскопска субмукозна резекция при T1a тумори. При операбилни пациенти в стадий IB-III е необходима радикална гастректомия. Дистална гастректомия (ДГ) се прилага при отстояние на резекционен ръб на > 5 cm от проксималната туморна граница. Всички останали случаи са индицирани за тотална гастректомия (ТГ).

Лимфаденектомията изисква отстраняване на минимум 15 лимфни възела с оглед достатъчно стадиране на лимфния статус.[24, 25] За пацинти в стадий II-III с резектабилни тумори се препоръчват 6 цикъла перioперативна химиотерапия (три преди хирургичното лечение е три след операцията). Този подход се подкрепя от проучване, което показва подобрена 5-годишна преживяемост от 22% до 36%.[26]

Лапароскопска хирургия на СК

През 1994 г. *Kitano* извършва първата лапароскопски асистирана дистална гастректомия (ЛАДГ) с модифицирана D1-лимфна дисекция (D1 + група лимфни възли по лява гастрична артерия, D1 + група лимфни възли към обща хепатална артерия) за оперативно лечение на ранен СК с висок риск от лимфни метастази. *Azagra et al.* са пионери на лапароскопската стомашна хирургия в западния свят, като рапортуват за първата лапароскопска ТГ за СК през 1996 г. Същата група извършва и първата тотално лапароскопска дистална гастректомия (ТЛДГ) с *Billroth* II за СК. Първата серия от 5 болни с авансирал СК на антрум и корпус на стомаха е публикувана през 2000 г. от *Uyama et al.*; според авторите лапароскопска дистална гастректомия (ЛДГ) с D2-лимфна дисекция при авансирал дистален СК е осъществима и сигурна процедура.[27] *Kitano et al.* през 2002 г. публикуват резултати от първото рандомизирано проучване, сравняващо ЛДГ с отворена дистална гастректомия (ОДГ), като в рамките на това лимитирано изследване ЛДГ демонстрира по-ранно възстановяване на чревната функция и възможност за ходене, по-слаба болка и по-малка белодробна увреда. Според тези резултати ЛДГ може да се препоръча за лечението на ранен дистален СК.[28] Общите ползи от лапароскопската техника са: скъсен болничен престой, по-малка кръвозагуба и редуциране на постоперативни усложнения. През последното десетилетие рутинно се прилагат иновативни подходи за тотална лапароскопска анастомоза и роботизирана хирургия, което доведе до редуцирана оперативна травма с минимална кръвозагуба и сигурност при реконструкция, което предполага минимален риск от усложнения и подобрено качество на живот.[29]

Според японските препоръки за лечение типът на резекция се избира според големина и локализация на тумора и разпространение в регионалните лимфни възли.[30]

Лапароскопска дистална гастректомия (ЛДГ)

Методът представлява радикално лечение на тумори, локализирани в дистална трета на стомаха. Тази процедура се състои в отстраняване на дисталните две трети от стомаха със свободен резекционен ръб минимум от 5 cm. За постигане на оптимални онкологични резултати е необходимо извършването на подходяща лимфаденектомия: D1-лимфаденектомия при СК, ограничен до субмукоза, и D2-лимфаденектомия при СК, преминаващ през субмукоза.[31]

Хирургична техника. Пациентът заема легнало положение на операционната маса. Използва се система за интраоперативно термиране с оглед профилактика на хипотермията. Пневмоперитонеумът се създава по познатите начини (игла на *Wheres*, отворен метод на *Hasson*, оптичен троакар). Ние използваме 5-троакарна техника. Първия троакар от 12 mm се поставя над или под пъпа, според разстоянието между ксифоидния израстък и пъпа. На нивото на пъпа трансректално в дясно се поставя втори троакар от 12 mm. На около 2 cm медиално от предна аксиларна линия под ребрената дъга се поставя троакар fj 5 mm. В ляво, почти симетрично на десните, се поставят останалите два троакари от 12 mm. Нашият подход включва работа в сектор през по-голямата част на операцията, като операторът стои от дясната част на пациента, камера операторът е между краката на болния, а асистентът е от лявата страна на пациента. За този подход са необходими два монитора, разположени в ляво и дясно откъм главата на болния. След създаване на пневмоперитонеум до 12 mm следва цялостна лапароскопия в позиция на *Fowler* с последователен оглед на: десен субфрениум, десен чернодробен дял, ляв чернодробен дял и хепатогастрален лигамент (на този етап ние осъществяваме триангъл маньовър за екартиране на ляв чернодробен дял), ляв субфрениум, слезка и смив от двата субфрениума за цитологично изследване. Следва промяна в позицията на пациента, изместване на голямото було в горен коремен отдел, оглед на среден коремен отдел и мезентериеум. Продължава се с лапароскопия на малък таз и вземане на смив за цитологично изследване. Ние започваме гастректомията с отваряне на гастроколичния лигамент, използвайки различни енергийни инструменти, като прерязването на лигамента е на достатъчно разстояние от голямата кривина така, че съдовата арка и лимфният басейн в областта на регион 4 да остане към стомаха. Ревизира се оменталната бурса и се продължава в дистална посока с цел дисекция, изолация и клипсиране на десните гастро-епиплоечни съдове, като на този етап се дисецират лимфните възли в регион 6. Достатъчната дисекция в тази зона включва мобилизация на дуоденум на 2 cm под пилора и освобождаване на панкреато-гастралния лигамент. Продължава се с дисекция на десни гастрични съдове, лимфна дисекция в регион 5 и цялостно мобилизиране на D1-дуоденума, прекъсване на хепатогастралния лигамент максимално близо до черния дроб. На този етап се прекъсва дуоденума, използвайки трипъл стаплер ендоджия през десния троакар от 12 mm. Стомахът се измества краниално по посока на диафрагмата и се начева ретроградна лимфна дисекция, започвайки от холедохо-дуоденалния ъгъл, регион 12а (предна лява зона на хепато-дуоденалния лигамент), региони 8а и 8б по протежение на артерия хепатика комунис до трункус целиакус. Последва дисекция на регион 9 и дисекция и мобилизация на лява гастрична артерия (регион 7). Важно е да се отбележи съществуване на 10-15% вариативност в отделянето на артерия хепатика синистра от артерия гастрика синистра. Последната се прекъсва след клипсиране чрез хемолок. Продължава се с мобилизация на гастро-езофагеалната мембрана и лимфна дисекция в регион 1 до 4 cm под кардията по-малка кривина. По голямата кривина дисекцията продължава до долен полюс на слезката със запазване на късите гастрични съдове. По така определената резекционна линия стомахът се прекъсва в обем две трети чрез ендоджия, наложена през ляв горен троакар. Довършва се D2-дисекцията чрез отстраняване на лимфните възли по регион 10. Оментектомията се извършва в края на деструктивната фаза. Реконструкцията се

извършва тотално лапароскопски чрез антеколична омега гастро-ейюноанастомоза по задна стомашна стена. При малък стомашен остатък и налична диафрагмена херния се извършва гастро-ейюно анастомоза по *Roux-an-Y*. Спесиментът се екстрахира през минилапаротомия, защитена чрез раневи протектор.

Лапароскопска тотална гастректомия (ЛТГ)

Осъществяване на ЛТГ е преоритет на центрове с високо ниво на експертиза за извършване на езофаго-йеюноанастомозата и достатъчно опит при извършване на лапароскопска разширена лимфаденектомия.

Технически аспекти. Техниката повтаря стъпките на ЛДГ, като се разширява с дисекция на късите гастрични съдове, тотална мобилизация на стомаха и интраабдоминалната част на хранопровода. Последва прекъсване на хранопропода чрез ендоджия, наложена през десен трансректален троакар. Препоръчва се срочно изследване на проксимална резекционна линия, като при негативен резултат се извършва *Roux-en-Y* езофаго-ейюноанастомоза по различни модели: видеоасистиран анвил модел чрез циркулярен стаплер, видеоасистиран орвил подход, видеоасистирана линеарна анастомоза (delta-shaped) и видеоасистирана мануална термино-латерална анастомоза. Друга възможност е тотално лапароскопска анвил-техника чрез циркулярен стаплер, трансоралана орвил-техника с циркулярен стаплер и тотално лапароскопска линеарна техника в страна на анастомоза (delta-shaped)

Роботизирана гастректомия (РГ)

През последното десетилетие РГ претърпя бързо развитие, въпреки неприемливия баланс на цена-полза.[32] Проучванията при РГ показват по-дълго оперативно време, помалка кръвозагуба, но сравним морбидитет с ЛТГ. Резултатите след РГ показват удължено оперативно време, по-малка кръвозагуба, сравним морбидитет, подобен брой изследвани лимфни възли в сравнение с отворената гастректомия (ОГ). Петгодишната преживяемост след РГ е 100% при стадий IA, 84.5% при стадий IB, 76.9% при стадий II и 24% при стадий III.[33] Няколко проучвания показват данни за по-голям брой изследвани лимфни възли след РГ.[34-36] Този факт вероятно се дължи на филтриране на тремора, стабилната експозиция, 3D-изображение с висока разделителна способност, артикулиращи инструменти. Всички тези технически предимства позволяват на хирурзите да извършват лимфна дисекция в малко пространство и по кръвоносни съдове, разположени в дълбочина.[37]

Литературен обзор на доказателства

Обобщихме данни от метаанализи по актуални проблеми на лапароскопската хирургия на СК, публикувани от 2010 г. до 2021 г., индексирани в PubMed, Embase и ISI Web of Science databases. Обобщихме и съпоставихме актуални ръководства към 2021 г. от източноазиатския опит и западните модели. Открихме множество систематични и метаанализи, включително и на рандомизирани проспективни проучвания, за мястото на лапароскопската хирургия при цялостното лечение на СК. Според наличните данни формулирахме клинични въпроси и според отговорите им създадохме препоръки с различна тежест.

При резектабилен дистален СК прилагането на ЛДГ води до по-добри хирургични резултати и намаляване на честотата на постоперативни усложнения. Тази констатация е потвърдена с висока степен на доказателственост в метаанализ на 25 проучвания [6 рандомизирани контролирани проучвания (РКП) и 19 нерандомизирани кон-

тролирани проучвания (НРКП)] с участие на 3055 пациенти (1658 с ЛАДГ и 1397 с ОДГ). Извършването на ЛАДГ се свързва с удължено оперативни време (WMD 48.3 мин.; $p < 0.001$) и по-малко общи усложнения (OR 0.59; $p < 0.001$), медицински усложнения (OR 0.49; $p = 0.002$), малки хирургични усложнения (OR 0.62; $p = 0.001$), по-малка изчислена кръвозагуба (WMD −118.9 mL; $p < 0.001$) и по-кратък болничен престой (WMD −3.6 дни; $p < 0.001$). Периоперативната смъртност и големите усложнения са подобни при двете групи болни. Пациентите с ОДГ имат значимо по-голям брой изследвани лимфни възли (WMD 3.9 възли; $p < 0.001$), въпреки че делът на пациенти с по-малко от 15 изследвани лимфни възли е подобен при ЛАДГ и ОДГ (OR 1.26, $p = 0.09$).[1]

Друг метаанализ със селектирани пет РКП сравнява постоперативните резултати и усложненията след ЛАДГ и ОДГ за лечение на СК. Общо 326 пациенти са включени в проучването като 164 са претърпели ЛДГ, а 162 са след ОДГ. Установена е значимо по-малък обема на интраоперативна кръвозагуба, по-кратък болничния престой и намалена честота на усложнения при ЛДГ. Няма разлика по отношение на възстановяване на оралния прием, честотата на туморни рецидиви и смъртността. Оперативното време е значимо по-дълго, а броят на изследвани лимфни възли е по-малък при ЛДГ.[38, 39]

Тотално лапароскопска дистална гастректомия (ТЛДГ) се прилага при резектабилен дистален СК с оглед по-добри постоперативни хирургични резултати. Тази препоръка се потвърждава с умерена степен на доказателственост от метаанализ с включени 4562 пациенти със СК, анализирани в 24 НРП и в едно РКП. Резултатите сочат еднакви общи усложнения и честота на инсуфициенция на анастомозата при болните с ТЛДГ и ЛДГ. Въпреки тези данни, краткосрочните резултати (кръвозагуба, време на прием на течна храна, употреба на аналгетици и постоперативни нива на CRP) са с по-добри параметри при пациенти с ЛТДГ. В 25 проучвания се изследва оперативно време, а 21 проучвания анализират кръвозагуба и брой на изследвани лимфни възли. Метаанализът показва липса на достоверна разлика за оперативно време в условия на ТЛДГ и ЛДГ (WMD 4.51; 95%CI 13.93-4.92, I^2 95%, $p = 0.35$). В контраст на тези резултати кръвозагубата при ТЛДГ е достоверно по-малка в сравнение с тази при ЛДГ (WMD 35.67; 95%CI 61.09-10.25, I^2 97%, $p = 0.006$) и по-голям брой изследвани лимфни възли (WMD 2.10; 95%CI 0.78-3.41, I^2 69%, $p = 0.002$) при ТЛДГ срещу ЛДГ, като последната констатация не е статистически значима (WMD 0.41; 95%CI 0.44-1.26, I^2 0%, $p = 0.34$). По отношение на постоперативни резултати 17 проучвания представят данни за първи флатус, 15 проучвания показват данни за време на прием на кашава храна, а 23 – за продължителност на постоперативен болничен престой. Резултатите разкриват липса на статистическа значима разлика между ТЛДГ и ЛДГ за време на първи флатус (WMD 0.17; 95%CI 0.41-0.06, I^2 94%, $p = 0.14$), докато ТЛДГ позволява достоверно по-бързо включване на кашава диета (WMD 0.29; 95%CI 0.52-0.06, I^2 80%, $p = 0.02$) и по-кратък болничен престой (WMD 0.76; 95%CI 1.16-0.36, I^2 78%, $p = 0.0002$) от ЛДГ. Извършен е допълнителен подгрупов анализ, за да се определи дали разликата във времето на първа мека диета и продължителността на болничен престой се дължи на различния тип реконструкция (ТЛДГ – интракорпорална срещу ЛДГ – екстракорпорална), или на вида на анастомозата (*Billroth* I (B1), *Billroth* II (B2), *Roux-en-Y* (RY). Тези подгрупови анализи разкриват, че по отношение на време на първа кашава диета има достоверна разлика при *Billroth* I реконструкция (TLDG_B1 срещу LADG_B1), но не и при

Billroth II (TLDG_B2 срещу LADG_B2), докато по отношение на постоперативен болничен престой съществува сигнификантна разлика при *Billroth* II, но не и при *Billroth* I. Авторите заключават, че наличието на статистическа значима разлика е опровергано от групите на реконструкция. При пациенти след ТЛДГ се употребяват достоверно по-малко постоперативни аналгетици (WMD 0.79; 95%CI 1.52-0.05, I^2 83%, $p = 0.04$) и се установяват по-ниски стойности на CRP (WMD 0.75; 95%CI 1.25-0.25, I^2 0%, $p = 0.003$) в сравнение с ЛДГ. Не се установява статистическа разлика за общи усложнения (OR 0.97; 95%CI 0.79-1.19, I^2 14%, $p = 0.78$). За да се избегнат ефекти на туморен стадий и вид на реконструкция, е направен субгрупов анализ. Субгрупов анализ на усложнения на анастомоза (инсуфициенция, кървене и стеноза) показва липса на сигнификантна разлика (OR 0.16; 95%CI 0.72-1.88, I^2 0%, $p = 0.55$). По-отношение на неанастомотични усложнения (белодробни, панкреасни, интраабдоминално кървене, интраабдоминална колекция, абсцес, инсуфициенция на дуоденален чукан, забавено дуоденално изпразване, чревна обструкция, стомашна пареза, раневи усложнения) липсва статистически значима разлика между ТЛДГ и ЛДГ.[40]

Систематичен и метаанализ на 12 НРКП с 2255 пациенти с резектабилен СК сравнява постоперативните хирургични резултати и усложненията след ТЛДГ и ЛДГ. Не е установена разлика в продължителността на оперативната интервенция между двете групи ($p > 0.05$). Оценената интраоперативна кръвозагуба е значимо по-малка при ТЛДГ в сравнение с ЛДГ ($p < 0.01$). Прилагането на ТЛДГ се характеризира с по-кратък болничен престой и по-ранно захранване с течна храна. Времето на поява на първи флатус и постоперативните усложнения са подобни при двата оперативни подхода.[41]

Лапароскопската тотална гастректомия (ЛТГ) е приложима при пациенти със СК с оглед намаляване на постоперативни усложнения и подобряване на постоперативни хирургични резултати. За създаването на силна препоръчителност използваме данни от три метаанализа. Първият е публикуван през 2012 г. и кумулира данните от 9 сравнителни кохортни проучвания и 2 проучвания тип случай-контрола с общо 698 изследвани пациенти, които сравняват 314 ЛТГ с 384 ОТГ. Повечето изследвания произхождат от Азия и само две са от Европа. Лапароскопска тотална гастректомия, сравнена с ОТГ, се асоциира с достоверно намаляване на интраоперативната кръвозагуба (WMD 227.6 ml; 95%CI 144.3-310.9, $p < 0.001$), снижен риск от постоперативни усложнения (RR 0.51; 95%CI 0.33-0.77) и скъсен постоперативен престой (WMD 4.0 дни; 95%CI 1.4-6.5, $p < 0.001$). Тези ползи са за сметка на по-дълго оперативно време (WMD 55.5 мин.; 95%CI 24.8-86.2, $p < 0.001$). Честотата на болнична смъртност е сравнима при двете групи – 0.9% за ЛТГ и 1.8% за ОТГ (RR 0.68; 95%CI 0.20-2.36), като в нито едно проучване не е докладвана 30-60-дневна смъртност. Морбидитета е изследван във всички проучвания, като в 7 от тях е основно проучван фактор. Честотата на общи постоперативни хирургични усложнения е по-ниска при ЛТГ в сравнение с ОТГ (9.6% срещу 22.3%; RR 0.51; 95%CI 0.33-0.77). Инсуфициенция на анастомоза се среща при 2.1% от пациентите, преживяли ЛТГ, и при 3.6% от групата с ОТГ ($p = 0.436$). Стеноза на анстомоза е намерена при 3.1% и в двете групи ($p = 0.990$). Пневмония се среща при 1.6% от пациентите след ЛТГ и при 7% след ОТГ ($p = 0.030$). Проучването представя по-бързо функционално възстановяване при ЛТГ в сравнение с ОТГ. Средният брой дни за първи флатус е по-нисък (WMD 0.8 дни; 95%CI 0.3-1.4, $p < 0.001$), както и средният брой дни на рестартиране на прием на храна (WMD 1.2

дни; 95%CI 0.6-1.8; $p < 0.001$). Това вероятно е свързано с по-лека хирургична травма и по-незначителен системен възпалителен отговор, демонстрирани при ЛТГ с по-нисък левкоцитен брой на 1-ви, 3-ти и 7-ми ден. Стойността на CRP е значимо снижен при пациенти след ЛТГ на 1-ви постоперативен ден.[42] Втори метаанализ, включващ 2022 пациенти от 15 НРП, сравнява оперативни резултати, постоперативни усложнения и смъртност при ЛТГ и ОТГ. Двете групи имат сравнима постоперативна смъртност (OR 0.74; 95%CI 0.24-2.31, $p = 0.61$). Провеждането на ЛТГ се асоциира с достоверно по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD -201.19 mL; 95%CI: -296.50 – -105.87; $p < 0.0001$), по-ниска честота на общи усложнения (OR 0.73; 95%CI 0.57-0.92, $p = 0.009$), по-малко раневи усложнения (OR 0.39; 95%CI 0.21-0.72, $p = 0.002$), по-бързо възстановяване на стомашно-чревния мотилитет и по-кратко време на първи флатус (WMD -0.82; 95%CI: -1.18 – -0.45; $p < 0.0001$) и възстановяване на орален прием (WMD -1.30; 95%CI -1.84 – -0.75; $p < 0.00001$), по-кратък болничен престой (WMD -3.55; 95%CI -5.13 – -1.96; $p < 0.0001$), но удължено оперативно време (WMD 48.25 мин.; 95%CI 31.15-65.35, $p < 0.00001$) в сравнение с ОТГ.[43] В трети матаанализ, включващ 19 НРКП с 3943 пациенти, при 1754 е извършена ТЛГ а при 2189 – ОТГ. Анализът показва достоверно по-дълго оперативно време при ЛТГ в сравнение с ОТГ (WMD 48.25 мин., 95%CI 31.15-65.35, $p < 0.00001$). Обобщаване на данните определя ЛТГ като сигурна и ефективна процедура със сравними краткосрочни онкологични резултати: брой на изследвани лимфни възли (WMD -2.49; 95%CI -5.18-0.21, $p = 0.07$), засягане на резекционен ръб (OR 0.57; 95%CI 0.03-9.55, $p = 0.69$), дължина на проксимален резекционен ръб (WMD -0.26; 95%CI -0.54-0.01, $p = 0.06$) и дистален резекционен ръб (WMD 0.32; 95%CI -0.05-0.68, $p = 0.09$), по-малка интраоперативна кръвозагуба и честота на общи усложнения (OR 0.73; 95%CI 0.57-0.92, $p = 0.009$), по-малка честота на раневи усложнения (OR 0.39; 95%CI 0.21-0.72, $p = 0.002$), по-бързо възстановяване на стомашно-чревния мотилитет (време на първи флатус) (WMD -0.82; 95%CI -1.18 – -0.45, $p < 0.0001$) и време на първи орален прием (WMD -1.30; 95%CI -1.84 – -0.75, $p < 0.00001$) и по-кратък болничен престой (WMD -3.55; 95%CI -5.13 – -1.96, $p < 0.0001$).[44]

С множество клинични проучвания са потвърдени ползите от лапароскопската хирургия, произлизащи от минимална травма и по-малка кръвозагуба. Това е от особено значение при пациенти > 70 години, които са с повече придружаващи болести и влошен пърформанс статус. При възрастни пациенти със СК клиницистите трябва да обсъждат прилагане на ЛТГ с оглед по-малка интраоперативна кръвозагуба, по-бързо постоперативно възстановяване и значимо намалена честота на постоперативни усложнения. Силната препоръчителност се базира на резултати от метаанализ, който сравнява ЛГ с ОГ при възрастни пациенти със СК, публикувани между 1994 г. и 2015 г.; 7 проучвания с 845 пациенти са включени в изследването. ЛГ в сравнение с ОГ показва по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD -127.47; 95%CI -202.79 – -52.16, $p < 0.01$), скъсено време за самостоятелно придвижване (WMD -2.07; 95%CI -2.84 – -1.30), първи флатус (WMD -1.04; 95%CI -1.45 – -0.63, $p < 0.01$), орален прием (WMD -0.94; 95%CI -1.1 – -0.77, $p < 0.01$) и постоперативен болничен престой (WMD -5.26; 95%CI -7.58 – -2.93, $p < 0.01$). След ЛГ е установена намалена честота на общи постоперативни усложнения (OR 0.39; 95%CI 0.28-0.55, $p < 0.01$), по-малко хирургични усложнения (OR 0.47; 95%CI 0.32-0.69, $p < 0.01$), медицински усложнения (OR 0.35; 95%CI 0.22-0.56, $p < 0.01$), раневи усложнения (OR 0.40; 95%CI

0.19-0.85, $p = 0.02$) и белодробни инфекции (OR 0.49; 95%CI 0.26-0.93, $p = 0.03$). Не се наблюдава значима разлика между ЛГ и ОГ по отношение на брой изследвани лимфни възли, като ЛГ демонстрира по-дълго оперативно време (WMD 15.73; 95%CI 6.23-25.23, $p < 0.01$).[45] В друг систематичен и метаанализ са проучвани хирургичните и дългосрочните резултати след ЛГ и ОГ при високо рискови пациенти. Пациентите са дефинирани като високо рискови, когато имат ³ 1 от следващите критерии: възраст > 70 години, BMI > 30 kg/m^2, ASA ³ 3 и клиничен стадии T4 (cT4). В метаанализа са включени 1651 пациенти (873 с ЛГ и 778 с ОГ) от общо 12 НРКП. Оценената кръвозагуба е значимо редуцирана при ЛГ($p < 0.01$). Няма значима разлика по-отношение на оперативно време ($p = 0.17$) и брой на изследвани лимфни възли ($p = 0.21$). В групата с ЛГ времето на първи флатус ($p < 0.01$), времето на прием на храна ($p < 0.01$) и постоперативен болничен престой ($p < 0.01$) са значимо по-кратки в сравнение с тези при ОГ. По-малко общи постоперативни усложнения са докладвани след ЛГ (OR -0.10; 95%CI -0.14 – -0.07, $p < 0.01$). Хирургичните ($p < 0.01$) и нехирургичните ($p < 0.01$) усложнения са значимо редуцирани при ЛГ в сравнение с ОГ. Субгрупов анализ разкрива по-ниска честота на постоперативни усложнения при пациенти ³ 70 или 75 години (OR -0.19; 95%CI -0.28 – -0.11, $p < 0.01$), оперирани лапароскопски.[46]

Обсъждане

Лимитираните серии и недостатъчните РКП за влиянието на лапароскопската хирургия в краткосрочен и дългосрочен аспект при авансирал СК пораждат известна дискусия за препоръките и индикациите за нейното приложение. Данните от няколко метаанализа са в подкрепа на ЛГ при авансирал СК по отношение на краткосрочни резултати. В метаанализ с едно РКП и 13 НРКП са интерпретирани 2596 пациенти (1328 с ЛГ D2 и 1268 с ОГ D2). Сравняване на ЛГ D2 с ОГ D2 показва по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD -137.87 mL; 95%CI -164.41 – -111.33, $p < 0.01$), по-малка употреба на аналгетици (WMD -1.94; 95%CI -2.50 – -1.38, $p < 0.01$), скъсено време на първи флатус (WMD -0.98; 95%CI -1.30 – -0.66, $p < 0.01$) и по-кратък интервал на орален прием (WMD -0.85; 95%CI -1.67 – -0.03, $p < 0.05$), по-кратък болничен престой (WMD -3.08; 95%CI -4.38 – -1.78, $p < 0.01$). Постоперативните усложнения са представени в 13 проучвания и резултатите показват по-малко постоперативни усложнения след ЛГ D2 (OR 0.78; 95%CI 0.61-0.99, $p < 0.05$), без значима хетерогенност между проучванията (I^2 14%). Субгруповият анализ представя достоверно по-ниска честота на раневи усложнения (ранева инфекция, дехисценция) и пневмония при ЛГ D2. Не се установява разлика в честотата на големи хирургични усложнения, като инсуфициенция и стеноза на анастомоза, инсуфициенция на дуоденален чукан, панкреатит, панкреасна фистула и интраабдоминално кървене. Подгруповият анализ не показва сигнификантни разлики за големи хирургични усложнения по отношение на разширяване на гастректомията (ДГ/проксимална гастректомия/ТГ). Не се наблюдават значими разлики и за честота на реоперции, постоперативна смъртност, брой на изследвани лимфни възли, туморни рецидиви/метастази, 3-годишна и 5-годишна преживяемост без болест (ПББ) и обща преживяемост (ОП). Честотата на повторни операции е представена в 7 проучвания и липсва значима разлика между двете групи (OR 1.58; 95%CI 0.58-4.31) без значима хетерогенност между изследванията (I^2 0%). Прилагането на ЛГ D2 демонстрира по-голяма продължителност на оперативната интервенция (WMD 57.06 мин.; 95%CI 41.87-72.25, $p < 0.01$). Честотата на конверсия е

документирана в 11 проучвания с вариабилност от 0.00 до 6.67 и осреднена стойност – 1.68%. В 4 статии са разгледани причините за конверсия: кървене (n = 2), голям тумор (n = 2), нараняване на общ жлъчен канал (n = 1), затлъстяване (n = 1), технически трудности (n = 1), незадоволителен пневмоперитонеум (n = 1), проблем с линеарен стаплер (n = 1), плътни сраствания след отворена сигмоидектомия (n = 1) и фиксиран тумор (n = 1).[47] Рандомизирано контролирано проучване сравнява 162 ЛГ D2 със 160 ОГ D2 по отношение на техническа сигурност и онкологична издържаност, периоперативни морбидитет и смъртност; честотата на общи усложнения при ЛГ D2 е 11.72% срещу 14.38% при ОГ D2 (p = 0.512). И при двете групи не е регистрирана периоперативна смъртност. Резултатите от изследването представят ЛГ D2 като технически възможна и сигурна процедура, извършвана в център от опитен екип. Базирайки се на посочените данни, при пациенти с локално авансирал СК клиницистите биха могли да обсъждат прилагане на ЛТГ D2 лимфна дисекция с оглед подобряване на хирургичните резултати и намаляване на честотата на постоперативните усложнения.

В подкрепа на препоръката стоят данните от скорошен систематичен и мета-анализ, който сравнява краткосрочни хирургични и дългосрочни онкологични резултати след ЛГ при ранен и авансирал СК. Анализирани са постоперативни резултати, усложнения и дългосрочни онкологични резултати на 3943 пациенти от 19 клинични проучвания. Данните показват, че ЛТГ изисква повече оперативно време (WMD 39.66; 95%CI 25.4-53.85, I^2 97%, p < 0.00001), но има по-малко изследвани лимфни възли (WMD -2.15; 95%CI -3.19-1.11, I^2 81%, p < 0.0001), което фаворизира ОТГ. При ЛТГ има по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD -133.55, 95%CI -172.39-94.70, I^2 98%, p < 0.00001), скъсено време на първи флатус (WMD -1.09; 95%CI -1.93-0.25, I^2 99%, p = 0.01), по-кратък болничен престой (WMD -3.18; 95%CI -4.64-1.71, I^2 99%, p < 0.0001) и редуцирана употреба на аналгетици (WMD -2.37; 95%CI -2.59-2.15, I^2 27%, p < 0.00001). Общите усложнения са достоверно по-чести при ОТГ в сравнение с ЛТГ (OR 0.73; 95%CI 0.61-0.88, I^2 34%, p = 0.0008). По отношение на големи постоперативни усложнения няма значима разлика между двете групи (OR 0.93; 95%CI 0.69-1.27, I^2 17%, p = 0.67). Пациентите с ЛТГ имат намален шанс за малки постоперативни усложнения (OR 0.72; 95%CI 0.55-0.94, I^2 22%, p = 0.02). Специално за усложнения на езофаго-йеюноанстомоза няма значима разлика между двете групи: инсуфициенция (OR 1.03; 95%CI 0.64-1.64, I^2 0%, p = 0.92), стеноза (OR 1.37; 95%CI 0.59-3.18, I^2 0%, p = 0.46) и инсуфициенция на дуоденален чукан (OR 1.02; 95%CI 0.41-2.51, I^2 0%, p = 0.97). По отношение на дългосрочните резултати липсва статистическа значима разлика в честота на 5-годишна ОП (HR 0.95; 95%CI 0.79-1.11, I^2 0%, p < 0.001), разбира се с контрол на разширение на лимфна дисекция и съотношение на метастатични лимфни възли. При субгрупов анализ според стадий 5-годишната ОП е еднаква при ЛТГ и ОТГ в стадий I (HR 1.00; 95%CI 0.45-1.55, I^2 0%, p < 0.001) и стадии II и III (HR 1.13; 95%CI 0.68-1.59, I^2 0%, p < 0.001).[48]

Обсъждат се хетерогенни ретроспективни серии със субгрупови анализи при анализиране на дългосрочни онкологични резултати, което поражда дискусия за равнопоставеността на ЛГ. В едно РКП са включени 322 пациенти с локално авансирал СК pT2-4aN0-3M0 (162 лапароскопски оперирани и 160 с отворена операция). Честотата на 5-годишната ОП е 49% при ЛАГ и 50.7% след ОГ D2. Кривите на ОП и ПББ не показват разлика между двете групи (p = 0.654), а 5-годишната ПББ за всички пациенти е

48.3%: за ЛАГ D2 – 47.2% и за ОГ D2 – 49.6%. Не се наблюдава разлика в ОП за пациенти от стадий Ib, II и III, въпреки че незначима разлика за по-лоша 5-годишна ОП се установява след лапароскопски операции при стадий III (p = 0.273). При мултивариационен анализ ОП и ПББ са тясно свързани с големина на тумора, дълбочина на инвазията и метастатично засягане на регионални лимфни възли. Ефектът от лечението не се различава съществено между двете групи (съотв. p = 0.386 и p = 0.230). Общата честота на 5-годишни перитонеални рецидиви е 27.4% и 28.6% при лапароскопската и 26.0% при отворената група. Не се установява разлика за честотата на 5-годишни локални рецидиви между двете групи (p = 0.705): в общата група – 19.3% и 13.3% срещу 12.4% съответно за лапароскопска и отворена операция (p = 0.732). Общата честота на 5-годишни далечни рецидиви е 19.3-20.4% за лапароскопска и 18.0% за отворена операция (p = 0.599). В групата със стадий IVa 5-годишната ОП е 43.1% – 43.1% за лапароскопска и 42.4% за отворена операция. Петгодишната ПББ е 40.8% при лапароскопска и 41.9% при отворена хирургия. Кривите за ОП и ПББ не показват разлики между двете групи (съотв. p = 1.000 и p = 0.822).[49] В смисъла на посочените данни при пациенти с локално авансирал СК клиницистите биха могли да обсъждат прилагането на ЛТГ D2 или ОТГ D2 поради сравними дългосрочни резултати и според опита на хирургичния екип.

Продължаващата дискусия за мястото на ЛГ при авансирал СК се основава на малкия брой РКП с недостатъчен брой пациенти. Трудностите при организиране на хирургични РКП и влиянието на метаанализи, структурирани на базата на източни проучвания, генерирани в центрове с голям опит, води до популационна и епидемиологична несравнимост на пациентите. Различната биология и туморна характеристика е допълнителен фактор. Стръмната и продължителна крива на обучение по лапароскопска хирургия на СК се реализира трудно в западните болници поради несъществуващи центрове по стомашна хирургия и ниската честота на СК. Влиянието на периоперативното лечение и специфичните подходи в различните стадии следва да бъдат изследвани.

По настоящем не съществува категорично препоръчителен модел на езофагоейюноанастомозата след ТЛГ. Метаанализ сравнява краткосрочни резултати между интракорпорална анастомоза (ИКА) и екстракорпорална езофаго-ейюноанстомоза (ЕКА) след ТЛГ по повод СК. Данните сочат по-лек постоперативен период, по-добри козметични резултати и по-бързо възстановяване след ИКА. Не са открити значими разлики между двете техники по отношение на време за изпълнение, инсуфициенция и стеноза на анастомозата. Метаанализът се основава на 7 НРКП. Overlap-техниката се препоръчва пред Or-vil-реконструкцията поради по-малка честота на стеноза на анастомозата в ретроспективна серия от 188 последователни ТЛГ с ИКА.[50]

Предимствата на робот-асистирана гастректомия (РАГ) в сравнение с ЛГ са по-малка кръвозагуба (без клинично значение) и по-голям брой изследвани лимфни възли, без да са доказани предимства по отношение на онкологичните резултати.[51, 52] При пациенти със СК методът на РАГ би могъл да се използва като алтернатива на ЛГ и ОГ с оглед подобряване на постоперативните хирургични резултати. Препоръката се основава на метаанализ от 16 проучвания с 5764 пациенти (1593 с РАГ и 4171 с ЛГ): провеждането на РАГ се свързва с по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD -26.10; 95%CI -42.90 – -9.31, p = 0.002), по-кратък болничен престой (WMD -0.72; 95%CI -1.35 – -0.09, p = 0.024) и по-дълго оперативно време (WMD 49.68; 95%CI 35.54-63.82, p = 0.000). Без зна-

чима разлика при двете групи са честотата на конверсия, периоперативна смъртност, усложнения, проксимален резекционен ръб, дистален ръб и брой на изследвани лимфни възли. При дистален и ранен СК резултатите показват по-голям брой изследвани лимфни възли след РАГ (дистален СК: WMD 2.23; 95%CI 0.33-4.13, p = 0.021; ранен СК: WMD 2.58; 95%CI 1.05-4.12, p = 0.001).[53] Друг метаанализ сравнява постоперативни резултати между РАГ D2 с ЛГ D2: резултатите показват по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD 31.93; 95%CI -44.03 – -19.83), по-кратко време за първи флатус (WMD -0.13; 95%CI -0.22-0.04), по-бързо захранване с течна храна (WMD -0.20; 95%CI -0.28-0.12), по-малко тежки (RR 0.62; 95%CI 0.43-0.90) и общи усложнения (RR 0.75; 95%CI 0.62-0.91) и по-голяма продължителност на интервенцията (RR 0.75; 95%CI 0.62-0.91) при РАГ D2 в сравнение с ЛГ D2.[54] Със слаба препоръчителност и умерено качество на доказателствата РАГ би могла да се използва като алтернатива на ЛГ с оглед сравними постоперативни усложнения, периоперативна смъртност и дългосрочни онкологични резултати.

В метаанализ от 19 проучвания, включващи 7275 пациенти със СК, са анализирани постоперативни резултати и краткосрочни и дългосрочни онкологични резултати на 4598 лапароскопски оперирани пациенти и 2677 претърпели РГ. Не е установена значима разлика между двете групи по отношение на общи постоперативни усложнения (OR 1.07; 95%CI 0.91 ~ 1.25, p = 0.430) и постоперативна смъртност (OR 0.67; 95%CI 0.24 ~ 1.90, p = 0.450). Не е намерена сигнификантна разлика при двата оперативни модела за ОП (HR 0.95; 95%CI 0.76 ~ 1.18, p = 0.640), преживяемост без рецидив (ПБР) (HR 0.95; 95%CI 0.76 ~ 1.18, p = 0.640), честота на рецидиви (OR 0.90; 95%CI 0.67 ~ 1.21, p = 0.500). Обобщеният резултат на смъртността е измерен с помощта на модели с фиксирани ефекти поради липса на значима хетерогенност (I^2 0%, p = 0.880). Пет проучвания върху 2148 пациенти със СК съобщават за смъртност; обединеният анализ не показа значима хетерогенност (I^2 0%, p = 0.820) при използване на модел с фиксирани ефекти. Въпреки че не е намерена сигнификантна разлика за смъртността между двете техники, обобщеният анализ представя по-висока смъртност при ЛГ (OR 0.67; 95%CI 0.24 ~ 1.90, p = 0.450).[55]

Заключение

Понастоящем нараства значението на лапароскопския подход при третирането на СК. Тази техника демонстрира сравними и по-добри дългосрочни резултати в сравнение с отворената методика. По отношение на краткосрочните хирургични резултати ползите ѝ са категорично потвърдени. Качествената селекция на пациенти, високото ниво на експертиза и завършената крива на обучение са от решаващо значение за получаване на възможно най-добри резултати. Предоперативното стадиране е крайъгълният камък, определящ последователността в мултимодалния лечебен подход. Предстои да бъдат дефинирани и доказани реалните ползи от НАХТ и последващи лапароскопска, роботизирана или отворена хирургия. Роботизираната хирургия има подобни резултати в сравнение с отворените или лапароскопските подходи, но не е със силна препоръчителност поради високата си цена и липса на проучвания, доказващи предимствата ѝ

ЛИТЕРАТУРА

1. 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

2. Wright NA, Poulsom R, Stamp G, et al. Trefoil peptide gene expression in gastrointestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993; 104 (1): 12-20
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61 (2): 69-90
4. Stock M, Otto F. Geneder egulation in gastric cancer. *Gene* 2005; 360 (1): 1-19
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 (2): 74-108
6. Lee HH, Song KY, Park CH, Jeon HM. Undifferentiated- type gastric adenocarcinoma: prognosticimpact of three histological types. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 254
7. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2012
8. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2014; 23: 700-713
9. Tada M, Tanaka Y, Matsuo N, et al. Mucosectomy for gastric cancer: Current status in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl: D98-102
10. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, et al. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg* 2010; 97: 868-871
11. Dikken JL, van Sandick JW, Allum WH, et al. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery Europe. *Br J Surg* 2013; 100: 83-94
12. Memon MA, Khan S, Yunus RM, et al. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc* 2008; 22: 1781-1789
13. Haverkamp L, Weijs TJ, van der Sluis PC, et al. Laparoscopic total gastrectomyversus open total gastrectomy for cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013; 27: 1509-1520
14. van der Wielen N, Straatman J, Cuesta MA, et al. Short-term outcomes in minimally invasive versus open gastrectomy: The differences between East and West. A systematic review of the literature. *Gastric Cancer* 2018; 21: 19-30
15. Weledji EP. The principles of the surgical management of gastric cancer. *Intern J Surg Oncol* 2017; 2: e11
16. Russell MC, Mansfield PF. Surgical approaches to gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 250-258
17. Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer* 2012; 15: S3-18
18. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103: 2383-2390
19. Herrmann K, Ott K, Buck AK, et al. Imaging gastric cancer with PET and the radiotracers 18F- FLT and 18F-FDG: A comparative analysis. *J Nucl Med* 2007; 48: 1945-1950
20. Mahadevan D, Sudirman A, Kandasami P, G Ramesh. Laparoscopic staging in gastric cancer: An essential step in its management. *J Minim Access Surg* 2010; 6: 111-113
21. Hayes T, Smyth E, Riddell A, Allum W. Staging in esophageal and gastric cancers. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2017; 31: 427-440
22. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD004064
23. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829-854
24. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v38-v49
25. Park JY, Jo MJ, Nam BH, et al. Surgical stress after robot-assisted distal gastrectomy and its economic implications. *Br J Surg* 2012; 99: 1554-1561
26. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20
27. Uyama I, Sugioka A, Matsui H, et al. Laparoscopic D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer located in the middle or lower third portion of the stomach. *Gastric Cancer* 2000; 3: 50-55
28. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, et al. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: Aninterim report. *Surgery* 2002; 131: S306-311. doi:10.1067/msy.2002.120115

29. Wang S, Ling T, Zhao E, Cao H. The surgical treatment of gastric cancer in the era of minimally invasive surgery. *Minerva Chir* 2017; 72: 334-346

30. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018. *Gastric Cancer* 2021; 24: 1-21

31. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: Five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005; 241: 232-237

32. Coratti A, Fernandes E, Lombardi A, et al. Robot-assisted surgery for gastric carcinoma: Five years follow-up and beyond: A single western center experience and long-term oncological outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1106-1113

33. Shen W, Xi H, Wei B, Cui J, Bian S, et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: Comparison of short-term surgical outcomes. *Surg Endosc* 2016; 30: 574-580

34. Junfeng Z, Yan S, Bo T, et al. Robotic gastrectomy versuslaparoscopic gastrectomy for gastric cancer: Comparison ofsurgical performance and short-term outcomes. *Surg Endosc* 2014; 28: 1779-1787

35. Chen K, Pan Y, Zhang B, et al. Robotic versus laparoscopic Gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and updated meta-analysis. *BMC Surgery* 2017; 17: 93

36. Woo Y, Hyung WJ, Pak KH, et al. Robotic gastrectomy as an oncologically sound alternative to laparoscopic resections for the treatment of early-stage gastric cancers. *Arch Surg* 2011; 146: 1086-1092

37. Kim YW, Reim D, Park JY, et al. Role of robot-assisted distal gastrectomy compared to laparoscopy-assisted distal gastrectomy in suprapancreatic nodal dissection for gastric cancer. *Surg Endosc* 2016; 30: 1547-1552

38. Vinuela EF, Gonen MM, Brenan MF. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. *Ann Surg* 2012; 255 (3): 446-456. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824682f4.

39. Ohtani H, Tamamori Y, Naguchi K. Meta-analysis of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for gastric cancer. *JSR* 2010. https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.04.008

40. Jin HE, Kim MS, Lee CM. Meta-analysis and systematic review on laparoscopic-assisted distal gastrectomy (LADG) and totally laparoscopic distal gastrectomy (TLDG) for gastric cancer: Preliminary study for a multicenter prospective KLASS07 trial. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45 (12): 2231-2240

41. Zhang YX, Wu YJ, Guo WL. Systematic review and meta-analysis of totally laparoscopic versus laparoscopic assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 116. doi: 10.1186/s12957-015-0532-7

42. Haverkamp L, Teus JW, Pieter CS. Laparoscopic total gastrectomy versus open total gastrectomy for cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2012; doi: 10.1007/s00464-012-2661-1

43. Xiong J-J, Nunes QM, Huang W. Laparoscopic vs open total gastrectomy for gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (44): 8114-8132

44. Oh Y, Kim MS, Lee YT. Laparoscopic total gastrectomy as a valid procedure to treat gastric cancer option both in early and advanced stage: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019; https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.08.018

45. Wang J, Zhang S, Zhang N. Laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for elderly patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 90. doi: 10.1186/s12957-016-0859-8

46. Li Z, Zhao Y, Liu Y. Laparoscopic versus open gastrectomy for high-risk patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Intern J Surg Oncol* 2019; 52-60. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.03.003

47. Yan Shi Y, Xu X, Zhao Y. Short-term surgical outcomes of a randomized controlled trial comparing laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer. Springer Science+Business Media, LLC 2017. https://doi.org/10.1007/s00464-017-5942-x

48. Oh Y, Kim MS, Lee YT. Laparoscopic total gastrectomy as a valid procedure to treat gastric cancer option both in early and advanced stage: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019; 0748-7983. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.08.018

49. Zou ZH. Zhao LY, Mou TY. Laparoscopic vs open D2 gastrectomy for locally advanced gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (44): 16750-16764. doi: 10.3748/wjg. v20.i44.16750

50. Zheng XY, Pan Y, Chen K, et al. Comparison of Intracorporeal and extracorporeal esophagojejunostomy after laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer: A meta-analysis based on short-term outcomes. *Chinese Medical Journal* 2018; 131 (6): 713-720. doi: 10.4103/0366-6999.226899.

51. Chen K, Pan Y, Zhang B, et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and updated meta-analysis. *BMC Surgery* 2017; 17: 93

52. Obama K, Kim YM, Kang DR, et al. Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy. *Gastric Cancer* 2017; 21 (2): 2859295

53. Guoxiao L, Weisong S, Lin C. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: Meta-analisis. *World J Surg Onc* 2020; 18: 306. https://doi.org/10.1186/s12957-020-02080-7

54. Zhang X, Zhang W, Feng Z. Comparison of short-term outcomes of robotic-assisted and laparoscopic-assisted D2 gastrectomyfor gastric cancer:meta-analisis. *Videosurgery Miniinv* 2021; 16 (3): 443-454. doi: 10.5114/wiitm.2021.105731.

55. Ma J, Li X, Zhao S, et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Onc* 2020; 18: 306. https://doi.org/10.1186/s12957-020-02080-7

ЛИМФНИ ДИСЕКЦИИ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО

проф. д-р Даниел Костов, дмн
д-р Юлия Калчева

МБАЛ – Варна, Военномедицинска академия – София

ЛИМФНИ ДИСЕКЦИИ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО

проф. д-р Даниел Костов, дмн
д-р Юлия Калчева

МБАЛ – Варна, Военномедицинска академия – София

ОБЗОР

Стомашният карцином (СК) е една от най-честите причини за смърт в следствие на онкологична болест. Радикалната хирургия е основният метод за лечение и независим прогностичен фактор, при резектабилни тумори.

Докато за типа стомашна резекция съществуват утвърдени методики, то обемът на лимфната дисекция е все още предмет на дискусия. Глобална тенденция е D2-лимфната дисекция да се превърне в стандарт. Независимо от подобряване на диагностиката, хирургичната техника, достиженията на медицинската онкология и лъчелечение, резултатите от лечението на СК са все още незадоволителни.

Увод

По данни на Globocan (2020) стомашният карцином (СК) е едно от най-честите злокачествени новообразувания, нареждащо се на пето място по честота с 5.6%, след карцинома на гърда (11.7%), на бял дроб (11.4%), колоректален (10%) и простатен карцином (7.3%).[1] По честота на смъртност СК се нарежда на четвърто място (7.7%) след белодробния (18%), колоректалния (9.4%) и хепатоцелуларния карцином (8.3%). Централна и Източна Европа са на първо място по честота на новооткрити случаи на болестта и смъртност.

По данни на Националния раков регистър от 2011г. СК се нарежда на шестото място по честота при мъже и на осмо – при жени.[2] Диагнозата се поставя най-често в напреднал стадий (III, IV) в 60.3 % от случаите.[1-3] Според European Society of Medical Oncology (ESMO, 2016) и National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2022) около 95% от регистрираните случаи са аденокарциноми.[3, 4] През последните десетилетия се наблюдава превалиране на дифузния тип за сметка на интестиналния тип аденокарцином. Интестиналният тип е характерен за региони с традиционно по-висока

честота на разпространение и често се свърза с Helicobacter pylori (HP) инфекции, докато дифузният тип е по-разпространен в региони с по-ниски нива на заболеваемост.

Основен метод за лечение на СК е хирургичният.[3-5] Резекцията на първичния тумор с постигане на негативни резекционни линии е основна цел на лечението. Типът, обемът и начинът на изпълнение на оперативната интервенция, както и обемът на лимфна дисекция, продължават да са предмет на дискусия в достъпната литература.[3, 4] Лимитираните резекции, включително и такива с макроскопско позитивни резекционни линии, са с палиативен характер и се прилагат при усложнения от типа на кървене, обструкция или перфорация.[3, 4, 6, 7]

Ръководството на NCCN (2022) определя като резектабилен СК, при който липсват: локорегионално разпространение; инвазия в *radix mesenterii*; метастатични парааортални лимфни възли (басейн 16); инфилтрация на големи съдови структури около стомаха, с изключение на лиенални съдове; далечни метастази; перитонеална дисеминация.[3] Наличието на позитивна цитология при отсъствие на макроскопска перитонеална дисеминация е лош прогностичен белег за преживяемост. Директна инфилтрация от тумора в черен дроб, диафрагма, дебело черво или панкреас се класифицира като T4b.

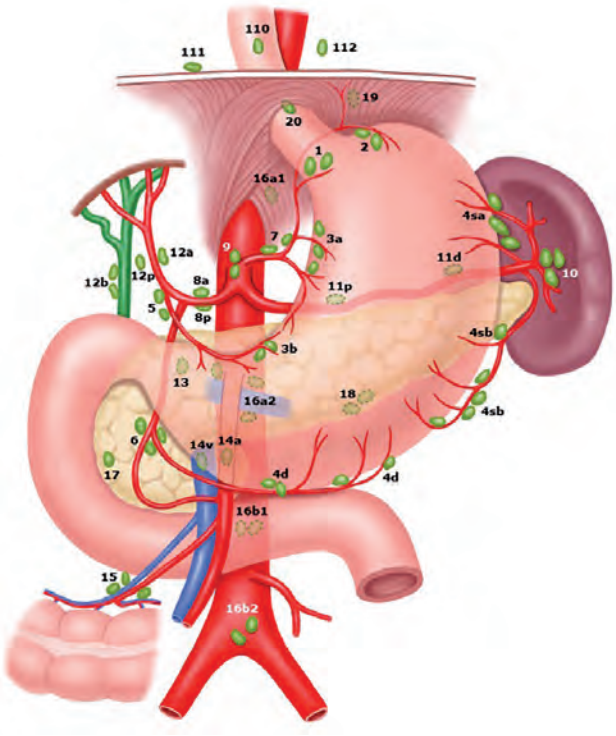
Според препоръките на ESMO (2016) и NCCN (2022) за предоперативна диагноза и оценка на тумора се прилага горна ендоскопия с последваща хистологична оценка, като за язвен тип лезия са необходими множество биопсии.[3, 4] Ендоскопската мукозна резекция и ендоскопската субмукозна дисекция предоставят по-голям по обем препарат, което подобрява туморното стадиране, а при ранни стадии на СК методиките са с потенциално лечебен ефект. Ендолуменната ехография е подходяща при ранни стадии на болестта, както и при необходимост от оценка на степен на ангажиране на стомашната стена при локално авансирал процес. Диагностичната лапароскопия влиза в съображение за оценка на перитонеална инвазия, локорегионално разпространение и наличие на метастатични лимфни възли. Образната диагностика допълва комплексната клинична диагноза. Ултразвуковото изследване дава информация за далечни метастази, перитонеална дисеминация и наличие на асцит. Компютър-томографията (КТ) и магнитнорезонансната томография (МРТ) са с висока чувствителност по отношение на инфилтрация на съдови структури, прорастване към съседни органи, метастази в лимфни възли и наличие на далечни метастази. Изследване с PET/CT влиза в съображение предимно за оценка на наличие на далечни метастази.[3, 4, 7, 8]

Ранен стомашен карцином и лимфна дисекция

Според Японското дружество по гастроентерология и ендоскопия ранният СК се дефинира като туморна лезия, локализирана само в мукоза и субмукоза, независимо от състоянието на лимфно разпространение.[9] Този тип СК е с висока честота в страните от Далечния Изток, където съществуват добре развити и работещи скринингови програми. Ранният СК се лекува успешно във високоспециализирани центрове с ендоскопска мукозна резекция и ендоскопска субмукозна дисекция, рутинно прилагани в Далечния Изток и Западните страни.[3, 5, 8, 9] Според препоръките на ESMO (2016), NCCN (2022) и JGCA (Japanese Gastric Cancer Association, 2021) на ендоскопска резекция подлежат тумори, класифицирани, като Tis и T1a.[3-5] При тези пациенти съществува практически нулев риск за метастазиране в регионални лимфни възли.[8, 9] Препоръките на ESMO (2016) за ендоскопска субмукозна дисекция са тумори с диаметър ≤ 2 cm, добре ограничени в лигавицата и без данни за язвен де-

ефект.[4] Ендоскопската мукозна резекция се прилага за лечение на тумори с диаметър ≤ 10-15 mm, ограничени в стомашната мукоза.

Стомашен карцином (T1b-4 M0) и лимфна дисекция. Субтоталната резекция на стомах се прилага при дистален СК. Туморите в проксималния стомах изискват тоталната гастректомия или проксимална стомашна резекция.[3-5] Лапароскопската и роботизираната хирургия на стомах е онкологично издържана при определени индикации и след приемлива по обем лимфна дисекция.[3-5] В напреднали случаи на СК (T4) с инвазия в съседни органи в съображение влизат мултиорганни резекции.[3, 10, 11] Обемът на лимфна дисекция е все още дискутабилен, независимо от множеството проведени проучвания. Според препоръки от последната ревизия на TNM класификацията на UICC и AJCC коректното стадиране на тумора изисква отстраняване на минимум 16 лимфни възли.[3, 4, 10-12]



Фигура 1. *Лимфни басейни (classified by the Japanese Gastric Cancer Association, 2011)*[13]

Японското дружество за лечение на стомашен карцинома разделя перигастричните лимфни възли в басейни, което улеснява лимфната дисекция (*Фиг. 1*).[5, 13]

Препоръките на Japanese Gastric Cancer Treatment Guideline (2021) са лимфна дисекция в обем според локализацията на СК и обема на стомашна резекция (*Таб. 1*).[5]

Таблица 1. *Обем на лимфна дисекция според локализация на СК и обем стомашна резекция (Int J Surg Oncol. 2011)*[13]

Вид оперативна намеса	DO	D1	D1+	D2
Тотална гастректомия	< D1	No. 1-7	D1+ No. 8a, 9, 11p, *No. 110	Dl+No. 8a, 9, 11p, 11d, 12a *No. 19, 20,110, 111
Субтотална N резекция при дистален карцином	< D1	No.1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7	Dl+No. 8a, 9	D1+ No. 8a, 9, 11p, 12a
Проксимална резекция при висок карцином	< D1	No. 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7	D1+ No. 8a, 9, 11p, *No. 110	D1+ No. 8a, 9, 11p, 12a

**(езофагеално засягане)*

Обем на лимфна дисекция според NCCN (2022). D1-лимфната дисекция (лимфни басейни от 1 до 6) включва резекция на голям и малък оментум, леви и десни паракардиални лимфни възли, лимфни възли по хода на малката и голямата кривина, супрапилорични лимфни възли и по хода на *a. gastrica dextra* и инфрапилорични лимфни възли. D2-лимфната дисекция включва D1-лимфна дисекция с допълнение на лимфни възли по хода на *a. gastrica sinistra* (басейн 7), *a. hepatica communis* (басейн 8), *truncus coeliacus* (басейн 9) и *a. lienalis* (басейн 11).

В Япония и Южна Корея D2-лимфната дисекция е възприета като „златен стандарт“ и дебат не съществува. Поради противоречиви резултати за преживяемост и

постоперативни усложнения в западните страни въпросът за обема на лимфна дисекция е все още дискутабилен.[3, 14, 15]

В Европа са проведени три проспективни рандомизирани проучвания, като най-мащабно по брой пациенти и продължителност на проследяване е Dutch Cancer Trial (1989-1993) с 711 включени случаи.[6, 18] Следващите по обем са проучването на Medical Research Committee – UK (1986-1993) с включени 400 пациенти и най-скорошното – на Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG), (1998-2005) с включени 267 пациенти.[10, 16, 17, 19] Анализът на резултатите от Dutch Cancer Trial и проучването на Medical Research Committee – UK показват сигнификантно по-висока честота на следоперативна смъртност и усложнения при пациенти, подложени на D2-лимфна дисекция. Негативните резултати по отношение на следоперативните усложнения се обясняват главно с необходимост от синхронна спленектомия или панкреатектомия. При среден период на следоперативно проследяване от 7 години групите с D2-лимфна дисекция са с по-ниска честота на локорегионални рецидиви, по-ниска честота на смъртност, произтичаща непосредствено от онкологичната болест, но по отношение на обща преживяемост (ОП) не е установена сигнификантна разлика между групата с D1- и D2-лимфна дисекция.[3, 6, 17-19] Според актуални метаанализи на резултати от най-скорошното проучване на IGCSG и по-задълбочен анализ на резултати от Dutch Cancer Trial се установява тенденция за налагане в практиката на D2-лимфна дисекция.[6, 11, 17] В препоръките на ESMO (2016) и NCCN (2022) за СК специално се подчертава ползата от извършване на операцията във високоспециализирани центрове от обучени хирурзи. При тези условия се установява тенденция за спад в честотата на ранни и късни следоперативни усложнения, подобряване на ОП и преживяемост без болест (ПББ).[10,16]

По правило D2-лимфната дисекция не трябва да се комбинира рутинно със спленектомия и панкреатектомия. Увеличаването на оперативния обем е показано само в случаи на директна туморна инвазия, а не като част от D2-лимфната дисекция. Според ESMO (2016) и NCCN (2022) D2 лимфната дисекция е препоръчителна при всички тумори в стадий по-висок от Tis и T1a.

Регистрира се тенденция към разширяване на обема на лимфна дисекция както в страните от Далечния Изток, така и в Европа. В проучвания на National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin, Китай (2021) и на *Degiuli et al.* (2016) се акцентира върху потенциалната ползи от разширяване обема на D2-лимфната дисекция в строго селектирани случаи.[11,15]

14(v)-ти лимфен басейн. Честотата на метастазиране в лимфните възли по хода на *v. mesenterica superior*-14(v) е много ниска за тумори в стадий I (T1N0M0, T1N1M0,T2N0M). С напредване на процеса се повишава и вероятността за метастатично засягане на 14(v) лимфен басейн, съотв. с 1.6% за стадий II, 6.3% за стадий IIIa, 20.5% за стадий IIIb, 32.2% за стадий IIIc и 66.7% за стадий IV. [11, 15] Въпреки липсата на категорични доказателства за полза от разширена D2-лимфната дисекция, отстраняването на възлите от 14(v) лимфен басейн влиза в съображение при наличие на метастаза в 6-ти лимфен басейн, напреднал дистален СК и рецидив след субтотална стомашна резекция.

10-ти лимфен басейн. Анализът на литературни данни показва, че дисекцията на лимфните възли в хилуса на слезката (басейн 10) без спленектомия е препоръчителна при локално авансирал тумор с проксимална локализация, инфилтриращ голяма стомашна кривина.[11, 15]

13-ти лимфен басейн. Съгласно 5-та ревизия на класификацията на JGCTG (2021) наличието на туморни клетки в ретропан-

креатичните лимфни възли (басейн 13) се приема за далечни метастази (M1).[5] Рутинната D2-лимфна дисекция не включва отстраняване на лимфните възли от 13-ти лимфен басейн. Ретропанкреатичната лимфна дисекция влиза в съображение при туморна инфилтрация на дуоденума.[11, 15]

16-ти лимфен басейн. Разширената D2-лимфна дисекция, комбинирана с парааортална лимфна дисекция (басейн 16), не се прилага рутинно в хирургичната практика. Парааортална лимфна дисекция е препоръчителна при локално авансирал процес с цел подобряване на локалния контрол и осигуряване на R0-резекционна линия.[11, 15] Според проучвания на *Kinami et al.* (2021) и след интегриране на резултатите от Dutch Cancer Trial и JCOG9501 (рандомизирано клинично проучване върху D2 срещу D2 + PAND) се установява, че D2-лимфната дисекция достоверно удължава следоперативната преживяемост в сравнение с D2 + PAND дисекция.[20, 21]

Лимфна дисекция и лапароскопска стомашна резекция

Анализът на публикуваните данни от мащабните рандомизирани проучвания KLASS 01 (Южна Корея, 2019), KLASS 02 (Южна Корея, 2020), CLASS 01 (Китай, 2019) и CLASS 02 (Китай, 2020), проследяващи резултата от лапароскопски извършена стомашна резекция с D2-лимфна дисекция срещу конвенционална резекционна хирургия с D2-лимфна дисекция, установява съпоставими резултати при двете групи пациенти.[22-25] Препоръките на NCCN (2022) са за извършване на лапароскопска резекция на стомах с D2-лимфна дисекция при строго селектирани пациенти във високо специализирани центрове с опит в лапароскопската хирургия. Тумори в стадий T4b не са показани за лапароскопска хирургия.

Заключение

Към момента на поставяне на диагнозата СК често е в напреднал стадий, което изисква мултидисциплинарен подход в диагностиката и лечението. Необходимо е стандартизиране на лечебния подход с цел подобряване на резултатите. Ендоскопската мукозна/субмукозна резекции са методи на избор при тумор в стадий Tis и T1a, където лимфната дисекция не е задължителна. При тумори в стадий ≥ T1b и всички N+ радикалната хирургия при СК изисква негативни резекционни линии и D2-лимфна дисекция с отстраняване на минимум 16 лимфни възли.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Global Cancer Observatory (2020) Stomach.
2. Димитрова Н, Петкова Й, Узунова Л. Заболяемост от рак в България, 2011; Том XXII, 2013; ISSN: 1314-7315
3. National Comprehensive Cancer Network. 2022. *Gastric cancer (version 2.2022). Available at: www.nccn.com*
4. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Supplement 5): v38-v49. doi:10.1093/annonc/mdw350
5. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021; 24: 1-21. doi. org/10.1007/s10120-020-01042-y
6. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (11): 2069-77. doi: 10.1200/JCO.2004.08.026.
7. Coburn N, Cosby R, Klein L, et al. Staging and surgical approaches in gastric cancer: A clinical practice guideline. *Curr Onco*l 2017; 24 (5): 324-331. doi: 10.3747/co.24.3736.
8. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cance*r 2007; 10: 1-11 doi: 10.1007/s10120-006-0408-1

9. Saragoni L. Up-grading the definition of early gastric cancer. *Cancer Biol Med* 2015; 12: 355-361. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0054.
10. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Italian Gastric Cancer Study Group. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014; 101 (2): 23-31. doi: 10.1002/bjs.9345.
11. Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A, et al. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. *World J Gastroenter*ol 2016; 22 (10): 2875-2893. doi:10.3748/wjg.v22.i10.2875
12. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, et al. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, 2017; Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, ISBN 9781119263579 (paper), ISBN 9781119263548 (Adobe PDF), ISBN 9781119263562 (epub)
13. Tamura S, Takeno A, Miki H. Lymph node dissection in curative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Int J Surg Oncol* 2011; 2011: 748745. doi:10.1155/2011/748745.
14. Kim HI, Hur H, Kim YN, et al. Standardization of D2 lymphadenectomy and surgical quality control (KLASS-02-QC): a prospective, observational, multicenter study [NCT01283893]. *BMC Cancer* 2014; 14: 209. doi: 10.1186/1471-2407-14-209.
15. Ke B, Liang H. Current status of lymphnode dissection in gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2021; 33 (2): 193-202. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2021.
16. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015 (8): CD001964. Published 2015 Aug 12. doi:10.1002/14651858.CD001964.pub4.
17. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S60-9. doi: 10.1007/s10120-011-0110-9.
18. de Steur WO, Hartgrink HH, Dikken JL, et al. Quality control of lymph node dissection in the Dutch Gastric Cancer Trial. *Br J Surg* 2015; 102 (11): 1388-93. doi: 10.1002/bjs.9891.
19. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999; 79 (9-10): 1522-30. doi: 10.1038/sj.bjc.6690243.
20. Wang Z, Chen JQ, Cao YF. Systematic review of D2 lymphadenectomy versus D2 with para-aortic nodal dissection for advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (9): 1138-1149. doi:10.3748/wjg.v16.i9.1138.
21. Kinami S, Saito H, Takamura H. Significance of lymph node metastasis in the treatment of gastric cancer and current challenges in determining the extent of metastasis. *Front Oncol* 2022; 11: 806162. doi:10.3389/fonc.2021.806162.
22. Hyung WJ, Yang HK, Park YK, et al. Korean Laparoendoscopic Gastrointestinal Surgery Study Group. Long-term outcomes of laparoscopic distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: The KLASS-02-RCT Randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (28): 3304-3313. doi: 10.1200/JCO.20.01210.
23. Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Korean Laparoendoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: The KLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5 (4): 506-513. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6727
24. Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) Group. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: The CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321 (20): 1983-1992. doi: 10.1001/jama.2019.5359.
25. Liu F, Huang C, Xu Z, et al. Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) Group. Morbidity and mortality of laparoscopic vs open total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: The CLASS02 multicenter randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6 (10): 1590-1597. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3152.

КАРТОГРАФИРАНЕ НА СЕНТИНЕЛНИ ЛИМФНИ ВЪЗЛИ

проф. д-р Соня Сергиева, дм[1]
доц. д-р Ивелин Такоров, дм[2]
д-р Димитрия Вълчева[2]

[1]СБАЛОЗ *Проф. д-р М. Мушмов* – София
[2]Военномедицинска академия – София

КАРТОГРАФИРАНЕ НА СЕНТИНЕЛНИ ЛИМФНИ ВЪЗЛИ

проф. д-р Соня Сергиева, дм[1]
доц. д-р Ивелин Такоров, дм[2]
д-р Димитрия Вълчева[2]

[1]СБАЛОЗ *Проф. д-р М. Мушмов* – София
[2]Военномедицинска академия – София

ОБЗОР

Гастректомията с D1/D2-лимфна дисекция е стандарт на лечение при резектабилен стомашен карцином (СК). Ненужната лимфна дисекция обаче увеличава морбидитета без винаги да подобрява преживяемостта на пациента. Поради тези факти възниква концепция при ранен СК cT1bN0M0 да се извършва картографиране на сентинелни лимфни възли (СЛВ-и). Методът изглежда обещаващ с цел редукция на ненужна лимфаденектомия, извършване на минимално инвазивна интервенция и повишаване на качеството на живот след операция. Съществуват обаче доста дискутабилни обстоятелства за методите на лимфна дисекция, използването на подходящи вещества за маркиране, метода на патохистологична оценка, както и онкологичната ефективност на сентинелното картографиране. Тази статия е опит да отговори на всеки един от тях.

Увод

Все по-често стомашният карцином (СК) се открива в ранен клиничен стадий благодарение на напредъка на ендоскопската диагностика. В Япония, процентът на диагностицирани карциноми в стадий cT1 в някои големи центрове достига и надвишава 50%.[1, 2] Ендоскопска резекция или ендоскопска субмукозна дисекция е показана само при пациенти в стадий cT1aN0M0, а за тези със стадий cT1bN0M0 се препоръчва проксимална или стандартна гастректомия с D1 или D1+ дисекция. Въпреки това, едва при 10-15% от тези пациенти се установяват метастатични лимфни възли при последващо патохистологично изследване. Следователно много случаи претърпяват оперативни намеси с ненужно големи продължителност и обем, в резултат на което по-често страдат от усложнения. Именно затова в хирургичния подход към ранен стадий на СК навлиза картографирането на сентинелни лимфни възли

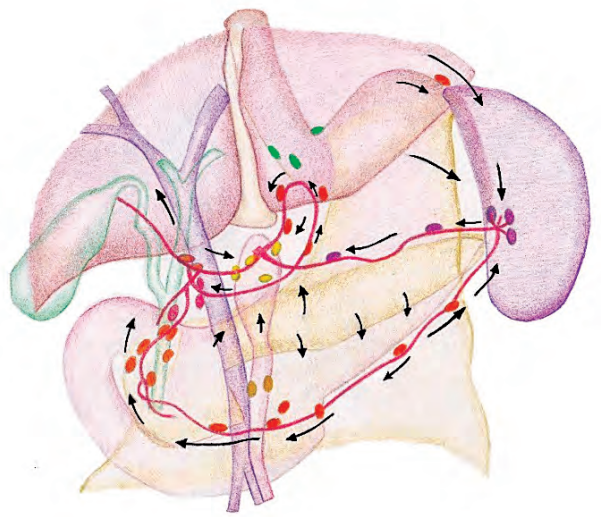
(СЛВ-и). Използването му би позволило да се избегне ненужна лимфаденектомия при пациенти с негативни лимфни възли (ЛВ-и).[7]

Лимфосцинтиграфското визуализиране на СЛВ-и с последваща сентинелна биопсия чрез детекция с гама-сонда е утвърден стандарт за топографско локализиране на лимфния дренаж и определяне на лимфогенния статус при ранни стадии на карцином на гърда и злокачествен кожен меланом. Ролята и начините за маркиране на СЛВ-и при СК все още не са окончателно изяснени. Това се дължи на сложната лимфна система на стомаха и разнообразните физиологични пътища на лимфен дренаж, както и на различната ефективност при отделните техники за идентифициране и биопсия на СЛВ-и.[11] Концепцията за картографиране се базира на основния принцип, че състоянието на СЛВ-и (без значение метастатични или не) може да предположи какъв е статусът на последващите лимфни възли от тази верига. Използвайки тази концепция, правилното и прецизно картографиране на СЛВ-и би могло да минимизира травмата от щателната лимфна дисекция при строго селектирани пациенти. Тази идеална концепция обаче има своите недостатъци, особено като се има предвид сложният лимфен дренаж на стомаха. Все още се водят дебати относно подходящите вещества на апликация (багрила, радиофармацевтици), метода на картографиране и лимфна дисекция, както и онкологичната издържаност на процедурата. Най-чести причини за фалшиво негативни резултати са т.нар. пропуснати метастази и недостоверността на експресното патохистологично изследване.

Лимфен дренаж на стомаха

Лимфният дренаж на стомаха се осъществява посредством вътрешна (интрамурална) и външна (екстрамурална) мрежа. Интрамуралната част на лимфната система е изградена от множество лимфни канали, свързващи всички области на стомаха, които се намират под епителa на стомашната лигавица и образуват добре развита субмукозна мрежа, а някои от лимфните съдове навлизат и в мукозата. Тази лимфна мрежа комуникира със субсерозната (субперитонеалната) лимфна система, като по този начин се осъществява лимфният дренаж от малката и голямата кривина на стомаха. Предполага се, че съществува физиологична граница по дължината на стомаха, която до известна степен разделя лимфотока съответно към малка или към голяма кривина.[11]

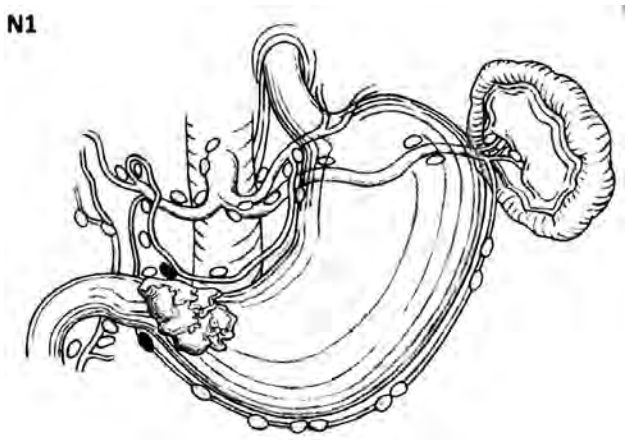
Екстрамуралната част на лимфната система е изградена от лимфни съдове и лимфни възли, разположени основно по хода на кръвоносните съдове, намиращи се в непосредствена близост до стомаха – по дължината на малка и голяма кривини и до следните артерии: a. gastrica sinistra, a. lienalis, a. hepatica communis, от които лимфният ток се насочва към truncus coeliacus. Тези лимфни възли, заедно с лимфните възли в областта на хепатодуоденалния лигамент, се определят като регионални при СК (N-стадий).[12] Ангажирането на други интраабдоминални лимфни възли, като ретропанкреасни, парааортални и мезентериални, се класифицира като далечно метастазиране (M1).



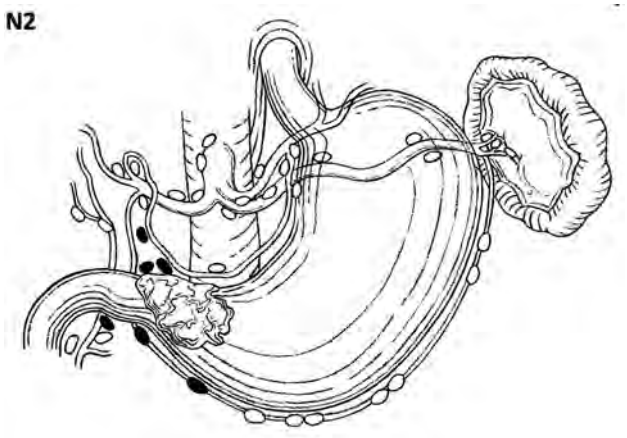
Фигура 1. *Лимфна система и лимфен дренаж на стомаха*

N-стадиране на регионални лимфни възли при СК[12]

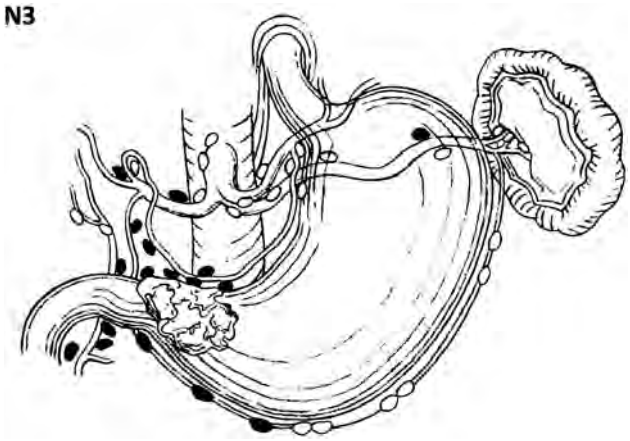
NX – регионални лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0 – няма метастази в регионални лимфни възли
N1 – метастаза в 1 до 2 регионални лимфни възела
N2 – метастази в 3 до 6 регионални лимфни възела
N3 – метастази в 7 или повече регионални лимфни възела
N3a – метастази в 7 до 15 регионални лимфни възела
N3b – метастази в 16 или повече регионални лимфни възела



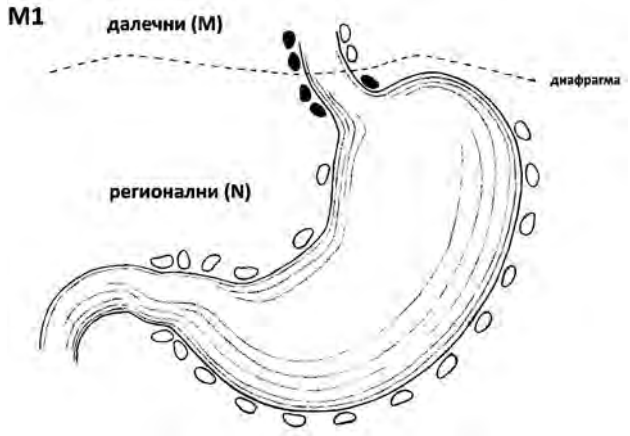
Фигура 2. *N1-стадий се определя при метастатично ангажиране на 1 до 2 регионални лимфни възела*



Фигура 3. *N2-стадий се дефинира като метастатично ангажиране на 3 до 6 регионални лимфни възли*



Фигура 4. *N3-стадий се определя при метастатично ангажиране на 7 или повече регионални лимфни възли, съответно като N3a при метастази в 7 до 15 регионални лимфни възли и N3b при метастази в 16 или повече регионални лимфни възли*



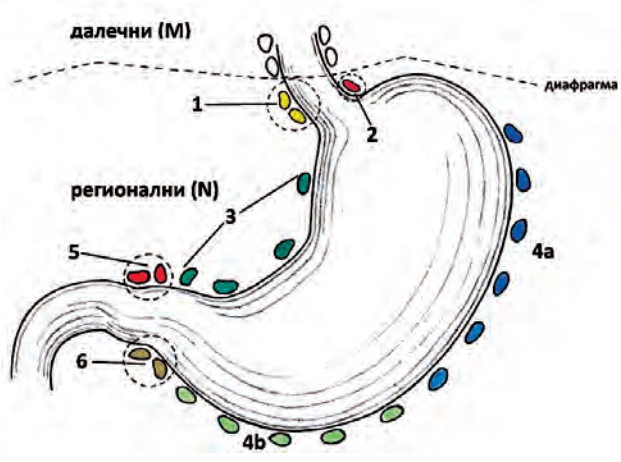
Фигура 5. *M1-стадий – при метастатично ангажиране на наддиафрагмални или нерегионални абдоминални лимфни възли*

Степента на лимфогенно метастазиране при СК, определено патохистологично след проведена оперативна интервенция и лимфна дисекция на регионални лимфни басейни, се използва като прогностичен показател на болестта въз основа на броя на позитивни лимфни възли. Определянето на регионалните лимфни възли и съответния обема на проведената лимфна дисекция – D1-, D2- или D3-, се прави въз основа на тяхната анатомична локализация според възприетата Японска (JCGC).[13,14]

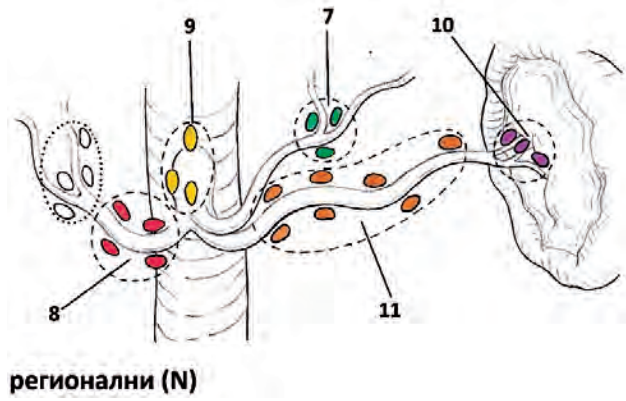
Първа група: включва регионите с лимфни възли около стомаха – дяснокардиален, лявокардиален, по малка и по голяма кривина, супрапилоричен и инфрапилоричен. Резекцията на тези възли се определя като D1-дисекция (*Фиг. 6*).

Втора група: включва регионите с лимфни възли по хода на a. gastrica sinistra, на a. hepatica communis, по truncus coeliacus, лимфните възли в лиеналния хилус, по хода на a. lienalis и в зоната на хепатодуоденалния лигамент. Отстраняването на възлите от първа и втора група се определя като D2-лимфна дисекция (*Фиг. 7*).

Трета група: включва регионите с лимфни възли по хода на a. и v. mesenterica superior, ретропанкреасни, по a. colica media, парааортални лимфни възли, перипанкреатични лимфни възли, параезофагеални и инфрадиафрагмални лимфни възли. Резекцията на възли от първа и втора група, заедно със засегнатите от трета, се дефинира като D3-лимфна дисекция (*Фиг. 8*).



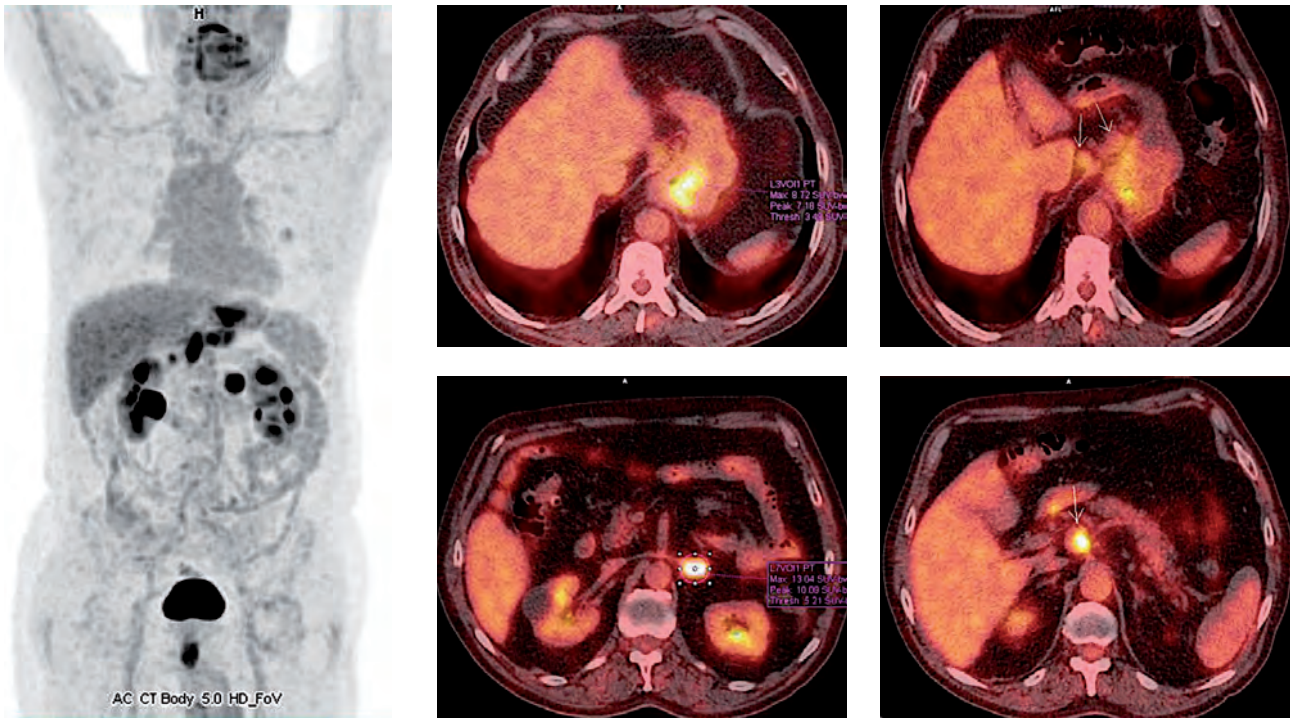
Фигура 6. *Първо ниво регионални лимфни възли при СК: 1. Десни паракардиални лимфни възли; 2. Леви паракардиални лимфни възли; 3. Перигастрични лимфни възли по малка кривина; 4a и 4b. Перигастрични лимфни възли по голяма кривина; 5. Супрапилорични лимфни възли; 6. Инфрапилорични лимфни възли*



Фигура 7. *Второ ниво регионални лимфни възли при СК: 7. Лимфни възли по a. gastrica sinistra; 8. Лимфни възли по хода на a. hepatica communis; 9. Лимфни възли по хода на truncus coeliacus; 10. Лимфни възли в лиеналния хилус; 11. Лимфни възли по хода на a. lienalis; 12. Хепатодуоденални лимфни възли*

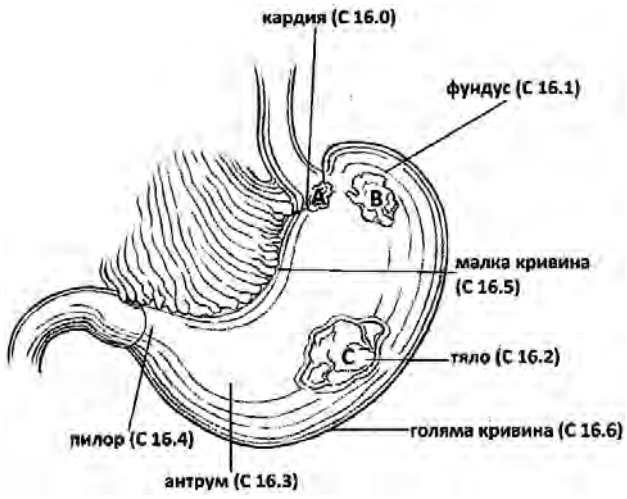
Разпространението на СК в регионалните и далечни лимфни басейни зависи от два основни фактора – степен на пенетрация на тумора в стомашната стена, т.е. от Т-стадия на болестта, и от местоположението на неопластичния процес в стомаха.[15,16] При анализ на лимфогенното метастазиране стомахът се разделя на три части: проксимална, средна и дистална. По литературни данни вторична лимфаденопатия при карциноми, локализирани в проксималното пространство, се установява при 88% от случаите, а при дистално разположение – при 12% (*Фиг. 9*). Най-често лимфогенни метастази се откриват в първите групи възли, дренират тумора.[15]

Честотата на лимфогенно метастазиране зависи от размерите на първичния тумор (Т-стадий): при карциноми с диаметър до 1 cm се наблюдава вторична лимфаденопатия при 4% от болните, а при големина по-голяма от 4 cm – при 18%. Лимфните метастази при най-ранен интрамукозен карцином (T1a – тумор, ангажиращ lamina propria, muscularis mucosae или субмукоза) са под



Фигура 8. *18F-FDG PET/CT изследване при авансирал СК с позитивни перигастрични, целиачни и параортални (М1) лимфни възли*

0.5% и са ограничени в първите групи регионални възли поради наличие на лимфни съдове в мукозата, но при субмукозни тумори (T1b – тумор, ангажиращ субмукоза) лимфогенна дисеминация се доказва при 13% до 30% от болните.[16]



Фигура 9. *Структура на стомаха*

Методи на картографиране на СЛВ-и при СК

За извършването на картографиране на лимфни възли е необходим подходящ маркиращ метод. Използването на багрила и радиоизотопи са двата най-често прилагани метода, всеки от които има свои предимства и недостатъци. Базираните на багрила методи използват най-често зелен индоцианин, лакирано синьо или изосулфидно синьо.[17] Те достигат високи нива на пенетрация и са най-предпочитани от институциите поради ниската си цена и лесното приложение. Предимството на този метод е, че се визуализират както лимфни възли, така и лимфни съдове. Въпреки това, точността на багрило-базираното картографиране може да се компрометира при пациенти със затлъстяване и висока плътност на мастната тъкан, като по този начин се увеличава броят на фалшиво негативни

лимфни възли.[18] При радиоизотопния метод се използва радиоизотоп на технеций – ^{99m}Tc, който се инжектира в субмукозата около туморната лезия един ден преди операцията. За детекция се използва гама-сонда. Предимствата на радиоизотопния метод са точното измерване на интензитета на радиоактивност дори в мастна тъкан с висока плътност. Недостатък е високата цена, необходимото специализирано оборудване, както и получаване на фалшиво негативни резултати при детекция на лимфни възли в близост до първичното огнище.[19, 20] В днешно време нито един от тези методи, прилаган самостоятелно, не е достатъчно ефективен. Затова е възприета методика на двойно маркиране за повишаване на степента на детекция на СЛВ-и при ранен СК.[10]

Начини на апликация на маркиращи вещества. Описани и тествани са два различни метода за апликация на вещество около туморния процес. При първия метод веществото се инжектира в субмукозата на стомашната стена около тумора чрез ендоскопия. Вторият метод представлява хирургичен подход с инжектиране на веществото в субсерозата. В проспективно проучване *Lee et al.* доказват, че няма сигнификантна разлика между двата метода на апликация на веществото, като се има предвид чувствителност и степен на идентификация на лимфни възли.[21] В метаанализ на *Huang et al.* се заключава, че методът на субмукозна апликация е предпочитан поради по-лесно изпълнима процедура, по-кратко оперативно време и по-малка оперативна травма. Освен това при пациенти с ранен СК в стадий cT1N0M0 лезията не винаги е видима и достъпна от страната на сероза и това може да затрудни интервенцията.[2] Според друг метаанализ на *Huang et al.* времето от апликацията на багрилото до операцията е от изключителна важност.[9] Оптималното време за инжектиране на багрилото е не по-малко от 15 минути преди операция. Въпреки това, ако операцията се извърши след повече от 20 минути, багрилото може да насити тъканите и да затрудни картографирането. При използване на радиоактивни вещества инжектирането може да варира от 2 часа до деня преди операция.[10]

Методи за лимфна дисекция на СЛВ-и. Два основни метода на лимфна дисекция са описани и анализирани в литературата. Така нареченият pick-up метод се базира на отстраняване само на позитивните при картографиране лимфни възли. Този метод е основна техника за определяне на статуса на СЛВ-и при карцином на гърда и малигнен кожен меланом. Вторият метод се основава на принципа на лимфна дисекция на целия лимфен басейн (lymphatic basin dissection).[22]

Както е описано подробно по-нагоре, лимфните басейни на стомаха представляват група лимфни възли, разположени по хода на основен артериален съд. По време на картографиране латералните граници на лимфния басейн се определят от оцветените лимфни съдове, а проксималните и дистални граници са стомашната стена и най-дисталния оцветен лимфен възел.[23] Точността на метода, базиран на отсраняване на целия лимфен басейн, е 96%, докато този на pick-up метода е само 54.8% с чувствителност респективно от 85.8% и 66%. Отстраняването на целия лимфен басейн може да намали риска от фалшиво негативни проби и да подобри онкологичните резултати.[24, 25] В метаанализ от 2021 г. при субгруповия анализ се установява, че дисекцията на лимфни басейни е значително по-точна от pick-up метода.[2] Въпреки това съществуват някои практически затруднения при дисекция на лимфни басейни. На първо място се увеличава броят на лимфни възли, които трябва да се изследват чрез експресно патохистологично изследване. Това, от своя страна, увеличава оперативното време. На второ

място по този начин се компрометира целта за минимална лимфна дисекция.

Патологично изследване на изолираните лимфни възли. Вероятно най-дебатираният аспект от концепцията за картографиране на СЛВ-и при СК е методът на патологично изследване и времето за извършването му. Оцветяването с хематоксилин и еозин (ХЕ) по време на експресно патохистологично изследване се използва в повечето проучвания за интраоперативно откриване на метастази. За съжаление, мултицентрично проучване на Японската група по клинична онкология JCOG0302 бива предварително прекратено поради висок процент на фалшиво негативни резултати при интраоперативното патологично изследване.[26] Затова от първостепенно значение е много точно да се изследват лимфните възли, дори на ниво микрометастази. В проучване на *Wang et al.* за диагностична точност на експресно патохистолигично изследване на СЛВ-и се доказва, че добавянето на имунохистохимични методи към обикновено оцветяване с ХЕ повишава чусвствителността на изследването.[1] Въпреки това, такова изследване не може да бъде извършено при всички интраоперативно изолирани лимфни възли поради ограничения на оперативното време. С цел решаване на този проблем все повече биват прилагани молекулярни техники на детекция – полимеразна верижна реакция с обратна трнаскриптаза (RT PCR) и амплификация на нуклеинови киселини.[25, 27] Недостатъци на методите са високата цена и необходимостта от специализирана апаратура. Честотата на позитивни СЛВ-и нараства до 7.9-12.6% при добавяне на имунохистохимични методи и до 40% с използване на RT PCR.[1]

Правилен подбор на пациенти. Според метаанализ върху 18 публикации и проспективно мултицентрично проучване върху 433 пациенти фалшиво негативните резултати са по-чести при карциноми в стадии Т2. Авторите изразяват мнение, че инвазията в ламина мускуларис проприя променя лимфния ток и може да доведе до лимфангиогенеза, която усложнява дренажа и компрометира резултатие от картографирането. Именно затова препоръката е картографирането и биопсията на СЛВ-и да бъде ограничена до пациенти със стадий сТ1N0M0 и размер на първичното огнище до 4 cm в диаметър.[3, 9]

Хирургична техника. С развитието на миниинвазивите техники и нарастването на опита на хирурзите лапароскопската хирургия показва по-добри резултати в сравнение с отворените методи по отношение на по-ранно възстановяване, по-малка интраоперативна кръвозагуба и по-кратък болничен престой, но със сравними онкологични резултати между двете методики.[28] При субгрупов анализ на *Huang et al.* лапароскопската субгрупа показва лекостепенно повишаване на чувствителността при изолирани лимфни възли, което може да се обясни с по-детайлното наблюдение при лапароскопията и увеличението на образа, което предоставя лапароскопската камера.[2]

Обсъждане

През последното десетилетие са публикувани литературни данни от метаанализи за практическо приложение на различни радионуклидни и други оцветяващи методи за картографиране и биопсия на СЛВ-и при големи кохорти от болни с ранен стадий на СК. Един от основните въпроси, които се обсъжда в тези публикации, е дали биопсията на СЛВ-и демонстрира клинично значение при вземане на решения за провеждане на функционално съхраняваща минимизирана гастректомия (включително частична и сегментна гастректомия) с модифицирана лимфаденектомия при ранен СК (Т1, с големина на тумора < 4 cm, и сN0) в сравнение

с тоталната гастректомия и стандартна лимфаденектомия.

Данни от метаанализ на *Wang Z, et al.* включващ 38 проучвания за картографиране на СЛВ-и и 2128 пациенти със СК, показват, че чувствителността и диагностичната точност на откриване на СЛВ-и са много високи, съответно 94% и 92% при ранен СК (Т1, с големина на тумора < 4 cm, cN0).[1] Обемът на гастректомия и стандартна D2-лимфаденектомия до голяма степен се базира на вероятността от метастази в лимфни възли от първи (N1) и втори (N2) регионални лимфни басейни, което определя и клиничното значение на СЛВ-и. При авансирали тумори на стомаха рискът от фалшиво негативни лимфни възли, наличие на микрометастази и туморни емболи по хода на лимфните канали се увеличава, поради което не се препоръчва биопсия и изследване на СЛВ-и.[1] Резултати от друг систематичен и метаанализ на *Huang Y, et al*. от 2021 г., съдържащ данни от общо 22 клинични проучвания (1993 пациенти с ранен СК в стадий с T1N0M0), демонстрират клинично значение на идентифицирането на СЛВ-и с чувствителност, специфичност и диагностична точност съответно 99% (99-100), 92% (88-95) и 99.3%, с показател 95% CI за надеждно определяне на наличие или отсъствие на метастатичен процес в регионалните лифни възли.[2]

Публикуваните от *Kitagawa et al.* резултати от мултицентрично проспективно проучване, проведено през 2013 г. в Япония, демонстрират**,** че картографирането на СЛВ-и при 397 пациенти в стадий cT1N0M0 или cT2N0M0 и с диаметър на първичната лезия < 4 cm е технически осъществимо и с висока диагностична стойност за идентифициране на първите лимфни възли, дренращи тумора, и техния метастатичен статус.[3] При всички болни е проведена D2- или модифицирана D2-гастректомия, резултатите от която показват, че процентът на откриване на СЛВ-и е 97.5% (387/397), като при 14.7% от случаите (57/387) се доказва лимфогенно метастазиране. Петдесет и три от всичките 57 пациенти (93.0%) са с положителни за метастази СЛВ-и. При 7% от случаите (4/57) са установени фалшиво негативни лимфни възли или диагностичната точност за определяне на метастатичния регионален лимфогенен статус на базата на картографиране на СЛВ-и възлиза на 99.0%. Проучването показва, че минимално инвазивната персонализирана гастректомия, основана на картографиране на СЛВ-и, е перспективен метод за лечение на ранен СК. Въпреки обнадеждаващите резултати, изследователите препоръчват провеждане на допълнителни клинични проучвания, за да се удостовери онкологичната радикалност и надеждност на лапароскопското лимфогенно картографиране с бъдещо приложение на минимално инвазивна гастректомия и модифицирана лимфна дисекция.

Важен практически въпрос, които се дискутира, е дали визуализирането на СЛВ-и с последваща навигационна хирургия демонстрира клинично значение за провеждане на минимално инвазивна гастректомия при ранен СК. Основна цел на минимизирането е предотвратяване на ненужна лимфаденектомия и постоперативна морбидност, водещи до подобряване на качеството на живот на пациенти с ранен СК (T1N0). Проспективно многоцентрово рандомизирано контролирано проучване SENORITA от 2016 г. на корейска група, имащо за цел изясняване на онкологичната радикалност и безопасност, включително на дългосрочната преживяемост на болните със СК в ранен стадий, сравнява данни от минимално инвазивна персонализирана гастректомия с модифицирана лимфна дисекция, проведена на база на картографирани СЛВ-и и тези от стандартна лапароскопската гастректо-

мия.[4] Основното клинично значение, което се демонстрира при минимално инвазивно хирургично лечение на стомах, е запазване на неговата функция с редукция на постоперативни усложнения, което рефлектира като по-добро качество на живот. Независимо от добрите резултати обаче, авторите правят заключение, че са необходими бъдещи проучвания, за да се потвърди терапевтичната ефикастност на лапароскопското картографиране на СЛВ-и и минимално инвазивна гастректомия поради съществуващ риск от непоследователно метастазиране в несентинелни лимфни възли и фалшиво негативни резултати.[4]

Друг проблем, разглеждан в цитираните метаанализи, е методът на избор за картографиране на СЛВ-и при пациенти с резектабилен СК, който дава най-добри резултати. Дискутират се предимствата и недостатъците на двойното маркиране на СЛВ-и, което представлява комбинация от последователно инжектиране на радиоактивен колоид и багрило (метиленово синьо или зелен индоцианин) за визуализиране на локалния лимфен дренаж и за точно лимфогенно картографиране при ранен СК. Според метаанализ, включващ 18 проучвания с 1663 пациенти[9], най-масово използвани методи за картографиране при СК са два: първият е инжектиране с багрило (зелен индоцианин), който макроскопски да показва засегнатите лимфни възли; вторият метод е инжектиране с радиоизотоп и последваща идентификация на лимфни възли, които са го натрупали в най-голяма степен. И двата метода имат свои предимства и недостатъци. Методът с багрило е евтин, безопасен и удобен и спомага за визуализиране на лимфни съдове. Недостатъците му са бързото отмиване на багрилото и невъзможност за идентификация при наличие на уплътнена мастна тъкан. Методът с радиоизотопи е по-обективен, имайки предвид количественото измерване на натрупването му, което е предимство при наличие на уплътнена мастна тъкан. Също така той е по-удобен за целите на лапароскопската хирургия, тъй като за по-дълго време се отлага в лимфните възли. Недостатъците му са свързани с безопасността, цената и фалшивото позитивиране при детекция, близо до инжекционните места. Метаанализите показват най-добри резултати при съвместно използване на двата метода – PIR 97.0% и чувствителност 89.0%, докато само за радиоизотопите те са съответно 92.1% и 76.4%, а само за багрилата – 92.1% и 72.7%.

В систематичен анализ на *Zülfikaroğlu B, et al.*, в който са обсъдени резултати от 14 проучвания за картографиране на СЛВ-и при 1769 болни с ранен СК, се посочва, че няма единен стандарт за техническо приложение на двата маркиращи метода – с радиоколоид и последващо аплициране на багрило – метиленово синьо или зелен индоцианин.[5] От повечето изследователи се препоръчва радиоколоидът да се аплицира ендоскопски в субмукозата около първичната лезия в рамките на 2-24 часа преди операцията; не се предпочита инжектиране в субсероза. С лапароскопска гама-сонда се детектират активните СЛВ-и. Багрилото в различните центрове обикновено се прилага ендоскопски 20 минути преди хирургичната интервенция поради по-малкия размер на партикулите. Начинът на приложение на двата маркиращи метода и детекцията имат клинично значение за точното картографиране на СЛВ-и при ранен СК, но е необходимо създаване на общоприет стандарт за тяхното приложение.[5, 6]

Основните резултати при пациенти с резектабилен СК показват ефикасност на използване на лапароскопска СЛВ-навигирана хирургия, сравнена с конвенционална лапароскопска резекция по отношение на преживяемост, следоперативна смърност,

усложнения и качество на живот. Според протичащо в момента мултицентрично проучване SENORITA с 580 пациенти краткосрочните постоперативни усложнения са сходни по честота и тежест между двата типа операции. Техническите изисквания при навигираната резекция обуславят по-дълго оперативно време и по-голяма сложност на интервенцията. Тези недостатъци могат да бъдат преодолени с оптимизирани технологии на картографиране и с по-голям опит в тези резекции. Поради ранния етап на проучването все още не могат да се дадат окончателни заключения относно повлияването върху преживяемост и качество на живот.[8]

Важен фактор за повишаване на чувствителността е броят биопсирани СЛВ-и – четири и над четири, като чувствителността съответно се повишава до 94%, сравнена със 75% при под четири биопсирани възела. За стандарт при биопсиране се приема дисекция на лимфния басейн с чувствителност от 85.7% срещу 66% при pick-up биопсии.

Заключение

При ранен СК (cT1No) трябва да се обсъждат възможности за картографиране на СЛВ-и и биопсия. При негативен резултат от биопсираните СЛВ-и се преценяват индикациите за провеждане на минимално инвазивна гастректомия с модифицирана лимфна дисекция, целящи предотвратяване на ненужна лимфаденектомия и постоперативна заболяемост, свързани с подобряване на качеството на живот. Трябва да се има предвид обаче, че интраоперативното патологично изследване значително повишава оперативното време. За картографиране на СЛВ-и е най-добре при възможност да прилагат двата маркиращи метода за детекция – с радиоколоид и последващо аплициране на багрило (метиленово синьо или зелен индоцианин). В субмукозата около тумора първо се аплицира ендоскопски радиоколоидът, а след това интраоперативно – багрилото. От изключителна важност е методът на лимфна дисекция, като се препоръчва да се извършва дисекция на целия басейн на позитивния лимфен възел. Освен това трябва да се има предвид, че интраоперативното експресно патологично изследване се извършва най-често с ХЕ, което увеличава шансът за фалшиво негативни резултати. При пациенти със стадий на първичното огнище Т2 и по-висок сентинелната биопсия не е препоръчителен метод за лимфогенно стадиране. Онкологичната ефективност на картографирането на СЛВ-и тепърва предстои да бъде изследвана, поради това процедурата трябва да се извършва с особено внимание, докато не бъдат установени ясни и точни стандарти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang Z, Dong ZY, Chen JQ and Liu JL. Diagnostic value of sentinel lymphnode biopsy in gastric cancer: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1541-1550
2. Huang Y, Pan M, Deng Z, et al. How useful is sentinel lymph node biopsy for the status of lymph node metastasis in cT1N0M0 gastric cancer? A systematic review and meta-analysis. *Updates Surg* 2021; 73: 1275-1284
3. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y. et al. Sentinel node mapping fo rgastric cancer: A prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3704-3711
4. Park JY, Kim YW, Ryu KW, et al. Assessment of laparoscopic stomach preserving surgery with sentinel basin dissection versus standard gastrectomy with lymphadenectomy in early gastric cancer – a multicenter randomized phase III clinica ltrial (SENORITA trial) protocol. *BMC Cancer* 2016; 16: 340
5. Zülfikaroğlu B, Küçük Ö, Soydal Ç, Özmen M. Lymph node mapping in gastric cancer surgery: current status and new horizons. *Turk J Surg* 2020; 36 (4): 393-398

6. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. Current status and future prospects of sentinel node navigational surgery for gastrointestinal cancers. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 242S-244S
7. Niihara M, Takeuchi H, Nakahara T, et al. Sentinel lymph node mapping for 385 gastric cancer patients. *J Surg Res* 2016; 200 (1): 73-81
8. An JY, Min JS, Hur H, et al. SEntinel Node ORIented Tailored Approach (SENORITA) Study Group. Laparoscopic sentinel node navigation surgery versus laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for early gastric cancer: S hort-term outcomes of a multicentre randomized controlled trial (SENORITA). *Br J Surg* 2020; 107 (11): 1429-1439
9. Huang L, Wei T, Chen J, et al. Feasibility and diagnostic performance of dual-tracer-guided sentinel lymph node biopsy in cT1-2N0M0 gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of diagnostic studies. *World J Surg Onc* 2017; 15: 103
10. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, et al. Sentinel node mapping for gastric c ancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J ClinOncol* 2013; 31 (29): 3704-3710
11. Делийски Т. Лимфна дисекция при рак на стомаха. В „Лимфна дисекция", Ред. Делийски Т и Димитров В, ИЦ „ВМИ-Плевен", 2003: 87-129
12. TNM classification of malignant tumors. Editors in chief, James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind; editors, B. O'Sullivan [and 7 others]. Eighth edition. Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2017
13. Martin IG. Staging of oesophagial and gastric carcinoma. In: Upper Gastrointestinal Cancer. Daly JM, Hennessy Th, Reynolds J (eds.). WB Saunders Comp. LTD, London-New York-Tokyo 1999: 3-35
14. Maruyama K, Kabayashi O, Kinoshita T. Progress of gastric cancer and surgery in Japan. *Worl J Surg* 1987; 11: 418-425
15. Alexander HR, Kelsen D, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: Cancer: Principles & Practice of Oncology. 4th Edition. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg A (eds.). JB Lippincott Co, Philadelphia 1993: 818-846
16. Maehara Y, Orita H, Okuyama T, et al. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 1992; 79: 245-247
17. Kitagawa Y, Fujii H, Kumai K, et al. Recent advances in sentinel node navigation for gastric cancer: a paradigm shift of surgical management. *J Surg Oncol* 2005; 90: 147-151
18. Kusano M, Tajima Y, Yamazaki K, et al. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging: A new method for sentinel node navigation surgery in gastrointestinal cancer. *Dig Surg* 2008; 25: 103-108
19. Tani T, Sonoda H, Tani M. Sentinel lymph node navigation surgery for gastric cancer: Does it really benefit the patient? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2894-2899
20. Takeuchi H, Kitagawa Y. Sentinel node navigation surgery in patients with early gastric cancer. *Dig Surg* 2013; 30: 104-111
21. Lee JH, Ryu KW, Kim CG, et al. Comparative study of the subserosal versus submucosal dye injection method for sentinel node biopsy in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (9): 965-968
22. Miwa K, Kinami S, Taniguchi K, et al. Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 178-182
23. Kinami S, Fujimura T, Ojima E, et al. PTD classification: proposal for a new classification of gastric cancer location based on physiological lymphatic flow. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 320-329
24. Symeonidis D, Koukoulis G, Tepetes K. Sentinel node navigation surgery in gastric cancer: Current status. *World J Gastrointest Surg* 2014; 6: 88-93
25. Lee YJ, Ha WS, Park ST, et al. Which biopsy method is more suitable between a basin dissection and pick-up biopsy for sentinel nodes in laparoscopic sentinel-node navigation surgery (LSNNS) for gastric cancer? *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2008; 18: 357-363
26. Miyashiro I, Hiratsuka M, Sasako M, et al. High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: Final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302. *Gastric Cancer* 2014; 17 (2): 316-323
27. Kelder W, Nimura H, Takahashi N, et al. Sentinel node mapping with indocyanine green (ICG) and infrared ray detection in early gastric cancer: an accurate method that enables a limited lymphadenectomy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 552-558
28. Fei Shan, Chao Gao, Xiao-Long Li, et al. Short- and long-term outcomes after laparoscopic versus open gastrectomy for elderly gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020; 30 (7): 713-722

ПРЕД- И СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – ЗАЩО, КАКВО, КОГА, КАК

проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн[1]
д-р Калоян Йорданов[2]
д-р Захари Захариев[3]
д-р Христина Ивановска[4]

[1]УМБАЛ *Св. Иван Рилски* – София
[2]Аджибадем Сити Клиник, Болница *Токуда* – София
[3]МБАЛ *Унихоспитал* – Панагюрище
[4]СБАЛОЗ *Д-р Марко Марков* – Варна

ПРЕД- И СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – ЗАЩО, КАКВО, КОГА, КАК

проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн[1]
д-р Калоян Йорданов[2]
д-р Захари Захариев[3]
д-р Христина Ивановска[4]

[1]УМБАЛ *Св. Иван Рилски* – София
[2]Аджибадем Сити Клиник, Болница *Токуда* – София
[3]МБАЛ *Унихоспитал* – Панагюрище
[4]СБАЛОЗ *Д-р Марко Марков* – Варна

ОБЗОР

Лечението на стомашен карцином (СК) остава противоречиво поради хетерогенност на туморната биология при малигноми в горен гастроинтестинален тракт. Рутинната клинична практика е разнопосочна по отношение на диагностика, стадиране и особено в лечебните алгоритми. Разискват се данни от медицината, основана на доказателства, за ползата от добавяне на лъчелечение (ЛЛ) в лечебния алгоритъм. Предоперативното лъчехимиолечение (ЛХЛ) при гранично резектабилен (неоперабилен) СК все още чака своите доказателства в последните текущите проучвания TOPGEAR и CRITICS-I, провеждани със съвременни химиотерапевтици и високо технологично ЛЛ. Следоперативното ЛХЛ носи доказани онкологични ползи при стадии pT3-4 и/или лимфни метастази, и/или R1-2-резекция, и/или D2-дисекция срещу наблюдение или адювантна химиотерапия (АХТ), без да влошава качеството на живот (КнЖ). При олигорецидивна и/или олигометастатична болест ЛЛ с екстракраниална радиохирургия продължава успешно да навлиза като ниско токсичен метод за подобряване на преживяемост без болест (ПББ), обща преживяемост (ОП) и КнЖ.

Увод

Лечението на стомашен карцинома (СК) остава противоречиво поради хетерогенната туморната биология на малигномите от горен гастроинтестинален тракт. Рутинната клинична практика е разнопосочна по отношение на диагностика, стадиране и различия в лечебните алгоритми.[1] Някои автори дори я наричат „пълна със сиви зони“.[2] Въпреки наличието на няколко препоръки, ежедневната практика е пълна с неясноти поради липса на доказателства с висока достоверност и препоръчителност.

История на лъчелечението (90-те години на 20. век)

Добавянето на лъчелечебния метод в мултидисциплинарният подход е регистрирано още преди 30 години (1991-1995 г.) с ентусиазирани публикации от Азия, главно върху предоперативно лъчелечение (ЛЛ) на карцинома на гастроезофагиалната връзка и стомаха с ниска доза (за сегашните ни разбирания 40 Gy) на кобалтова уредба и линеен ускорител. Основно са публикувани в китайската научна периодика. Отбелязана е значителна полза върху общата преживяемост (ОП) – 10% на 5-та година.[3] От друга страна, ранно проучване на Британската група за лечение на СК не отбелязва полза в ОП при добавяне на ЛЛ в следоперативен план. Регистрирано е обаче намаляване на локалните рецидиви от 27% на 10%. Това дава шанс за прибавяне на локален метод към водещия хирургичен подход.[4] Честото далечно метастазиране, заедно с локалните рецидиви, аргументират проучване на подходи, включващи едновременно лъчехимиолечение (ЛХЛ) към 1995 г. Големият лъчетерапевтичен обем при лъчерезистентния аденокарцином на стомах и наличието на много лъчечувствителни нормални тъкани наоколо правят ЛЛ трудно поносимо във всички стадии на СК.

Съвременно състояние на проблема за лъчелечение като мултидисциплинарен подход

Лъчехимиолечение при нерезектабилна болест. Ролята на ЛХЛ е основно проучена при резектабилен и гранично резектабилен СК и карцином на гастроезофагеалната връзка. При гранично резектабилен и нерезектабилен СК липсват систематични и метаанализи. В литературата има данни от рандомизирани клинични проучвания върху малки кохорти.

Исторически за първи път прилагане на ЛХЛ в голямо проучване е описано през 1969 г. от *Moertel et al.* върху 187 пациенти в Mayo Clinic, САЩ.[5] Използвани са ниски дози (3500-4000 rads) и съответни техники за този период на 60-Co уредба и линеен ускорител. Химиотерапията е 5-FU 45 mg/kg в първите три дни на облъчването. Резултатите са скромни: удължаване на ОП с 2 месеца след ЛХЛ (средна ОП – 7 срещу 5 месеца и 5-годишна ОП – 12% срещу 0%). През 1974 г. *Holbrook* докладва останали живи само трима пациенти, респективно с 10, 5 и 4 години.[6] Има още две исторически проучвания, докладвани през 1982 г. и 1988 г., които носят белезите на лекарствената и лъчевата терапия от този период.[7, 8]

Автори от Тайван публикуват ретроспективно проучване на 65 болни за периода 2010-2019 г., сравняващо ЛХЛ в по-нови времена, с по-високо технологични лъчетерапевтични техники, със значително по-ниска токсичност и съвременна ХТ. Те документират статистически достоверно по-висока ОП (p = 0.011) и преживяемост без болест (ПББ) (p = 0.008) при пациенти с едновременно ЛХЛ срещу самостоятелна ХТ, като резултати от реална практика. Химиотерапията е режим mFOLFOX-4, а дозите на ЛЛ са вече по-високи – 45-50.4 Gy в 25-28 фракции за 5 седмици с различни обеми според туморната локализация. Сравняващата ХТ е 6 курса. При 25 болни (38.5%) е била възможна операция с радикална цел. Не е установена разлика в туморния контрол и в токсичността между двете схеми: средна ОП – 14 месеца в групата с добавено ЛЛ срещу 10 месеца (p = 0.011) и средна ПББ – 9 срещу 8 месеца (p = 0.008).[9] Липсва ефект на неоадювантното ЛХЛ върху далечното метастазиране.[9]

Поради незадоволителни резултати от неоадювантна ХТ в САЩ е проведено едно незавършено рандомизирано проучване

(E4201), което започва през 2003 г. и прекъсва през 2005 г., събирайки само 75 болни за ЛХЛ срещу ХТ при иноперабилен карцином. Изводът е представен на ASCO 2008 и гласи, че *gemcitabine* плюс ЛЛ води до по-добри резултати, отколкото самостоятелна ХТ.[10] Корейската асоциация за стомашен карцином (2019) не препоръчва неоадювантно ЛХЛ за азиатската популация, посочвайки нехомогенност дори и при единичните проучвания[11], а Японската асоциация за стомашен карцином (2021) никъде не обсъжда ЛХЛ[12].

***Изводи*:** Липсата на метаанализи, малкото на брой проучвания с недостатъчно пациенти, както и неприемането на неоадювантното ЛХЛ в азиатските ръководства, водят до извода, че едновременно ЛХЛ не е първо средство на избор при лечение на нерезектабилен КС. Може да бъде обсъждано при определени пациенти с добър пърформанс статус.

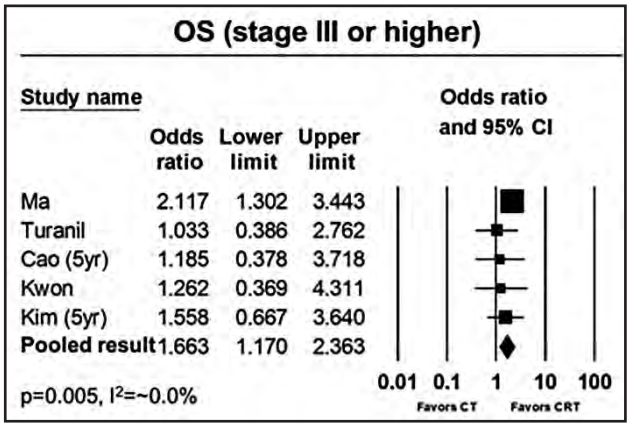
Предоперативно лъчехимиолечение. Неоадювантната ЛХЛ при резектабилен СК също продължава да бъде силно дискутабилна. Към момента липсват фаза III клинични проучвания, които да легитимират позитивния му ефект върху ОП. Мултиинституционално еднорамово проучване на *Ajani et al*. демонстрира 70% R0-резекции и 30% пълен патологичен отговор (pCR) след предоперативно съчетано ЛХЛ, състоящо се от 2 цикъла индукционна химиотерапия с 5-FU, *leucovorin* и *cisplatin*, последвани от ЛЛ до 45 Gy, едновременно с 5-FU.[13] Добавянето на медикаменти с радиосенсибилизиращ ефект води до нови проучвания. Например фаза II проучване RTOG 9904 докладва 30% pCR/ и 70% R0-резекции след два цикъла индукционна химиотерапия с 5-FU, *leucovorin* и *cisplatin*, последвани от лъчелечение – 45 Gy, съчетано с 5-FU и *paclitaxel*, като радиосенсибилизатор, доказал ефективност при карцином на гастроезофагиалната връзка. Пълен патологичен отговор и R0-резекция са асоциирани с подобрена ОП: средна преживяемост за всичките 33 болни – 33.7 месеца и 2-годишна – 54%.[14] Очакват се резултатите от клинично проучване TOPGEAR, сравняващо предоперативна ХТ със и без съчетано ЛХЛ. Сравняването е между съвременната неоадювантна ХТ с 3 курса *epirubicin*, *cisplatin* и 5-FU (ECF) или *capecitabine* (ECX) срещу 2 курса ECF + ЛХЛ (45 Gy + 5-FU или *capecitabine*). Резултатите се обработват в момента и ще бъдат публикувани съвсем скоро. Очакванията са това да бъде проучване, променящо практиката.[15] Друго важно протичащо проучване е CRITICS-II, в което едновременното ЛХЛ е 45 Gy със седмични *carboplatin* и *paclitaxel* и е дизайнирано в три рамена – самостоятелна неоадювантна ХТ, самостоятелно едновременно ЛХЛ и неоадювантна ХТ плюс едновременно ЛХЛ.[16]

***Изводи*:** Към 2021 г. неоадювантното едновременно ЛХЛ не е прието за стандартно лечение и не трябва да се прилага рутинно.

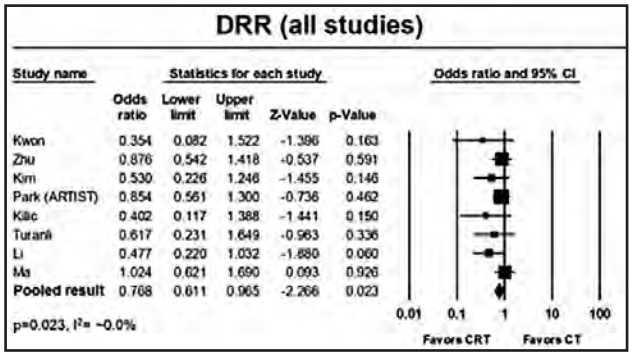
Следоперативно лъчехимиолечение. Резултати от рандомизирано проучване Intergroup Study 0116, проведено през 1991-1998 г. върху 559 болни със стадий ≥ T3 и/или N+ след радикална R0-резекция, показват след 10-годишно проследяване категорична и продължителна полза от прилагане на ЛЛ от 45 Gy заедно с ХТ с 5-FU и *leucovorin*. Методът постига значимо снижение в честотата на локални и далечни рецидиви. Показателят HR за ОП е 1.32 (95%CI 1.10-1.60, $p = 0.0046$), а за ПББ е HR 1.51 (95%CI 1.25-1.83, $p = 0.001$).[17, 18] Само при случаи с дифузна хистология има статистически незначима полза от прилагане на метода. Първичният анализ от 2008 г. също показва полза за ОП и ПББ.[17] Отбелязано е, че токсичността, включително и честотата на вторични неоплазми, изглеждат приемливи, като се има предвид величината на ползата. Критич-

ност към проучването е, че само 10% от пациентите имат D2-дисекция, 36% имат D1-дисекция, а 54% нямат лимфна дисекция. Така добавянето на ЛЛ компенсира недостатъчната или липсата на абдоминална дисекция на лимфните басейни. Проучването дава отговор, че ако не е извършена D2-дисекция, следоперативното ЛХЛ подобрява онкологичните резултати.[17-18] Обаче в страните от Азия D2-дисекцията е стандартен подход и адювантна стратегия е ХТ. За решаване на въпроса за мястото на ЛЛ в постоперативен план (след радикална хирургия) е проведено корейско рандомизирано проучване ARTIST;, включващо 458 пациенти. Резултатите не демонстрират полза за ПББ при радикално оперирани болни с D2-дисекция след провеждане на ЛХЛ срещу самостоятелна с ХТ (p = 0.0862). В подгруповия анализ обаче 396 случая с лимфни метастази демонстрират повишена ПББ при провеждане на ЛХЛ срещу самостоятелна ХТ (p = 0.038).[19] Това аргументира провеждане на проучване ARTIST2 през 2013-2019 г., което показва, че при пациентите с D2-дисекция, стадии II/III и метастатични лимфни възли едновременното ЛХЛ подобрява ПББ в сравнение с монотерапия с *tegafur-gimeracil-oteracil* (S-1).[20]

Проблемът за ползата от следоперативно ЛХЛ продължава да се дискутира в света и особено в Азия, като в периода 2013-2016 г. са публикувани пет метаанализа, обхващащи над 5000 болни след радикална хирургия на стомаха, включително и с D2-дисекция.[21-25] Те разискват ползата от следоперативно ЛХЛ както след операция, така и при сравняване с адювантна ХТ. Всички показват подобряване на ПББ и намаляване на локалните рецидиви, в сравнение със самостоятелна адювантна ХТ или самостоятелна хирургия, без разлика в токсичността при добавяне на ЛЛ към ХТ. Не се установява подобрение в далечното метастазиране.[21-25] Въпросът за селектиране на рискови групи, при които ЛХЛ има принос за онкологичните резултати, продължава да се разисква в литературата. Последният метаанализ на корейски учени през 2020 г. включва 6 рандомизирани проучвания и 7 балансирани изследвания върху общо 2603 пациенти.[26] Резултатите показват полза за ПББ от следоперативно ЛХЛ срещу адювантна ХТ (OR 1.264, p = 0.053) и по-изразена полза в подгруповия анализ на шестте рандомизирани проучвания (OR 1.440, p = 0.006) и седемте балансирани проучвания (OR 1.417, $p < 0.001$). Гранично значима е разликата в ОП при подгруповия анализ на балансираните проучвания (OR 1.279, p = 0.055). За локални рецидиви и ОП прилагане на ЛХЛ показва предимство при пациенти в стадий ≥ III (OR 1.663, p = 0.005) (*Фиг. 1*). Добавянето на нови проучвания в последния метаанализ доказва също и снижение на честотата на далечни рецидиви (метастази), което фаворизира ЛХЛ в сравнение с ХТ (OR 0.768; 95%CI 0.611-0.965, p = 0.023) (*Фиг. 2*) за разлика от по-ранни метаанализи. Разликата в ПББ е по-отчетлива на 5-та година (53.3% срещу 40.9%), отколкото на 3-та година (62.5% срещу 57.1%). Ползата от ЛХЛ е и при D2-резекция в стадии IIIA и IIIB: 5-годишната ОП за IIIA е 61.5% срещу 34.5% (p = 0.03), а за IIIB е 46.4% срещу 26.1% (p = 0.035) (*Фиг. 1*).[26] Отбелязва се авторски акцент за много ниска хетерогенност на анализа (p = 0.504, I^2 ~0.0%). Включването на ЛЛ към ХТ не води до повишен процент на гадене и повръщане, но повишава индуцирана левкопения (*Фиг. 3а, в*). Изводът на авторите е, че ЛХЛ следва да се предпочита при пациенти с висок риск от локални метастази чрез прилагане на методи, намаляващи индуцираната левкопения. Проучването категорично доказва полза от ЛХЛ за ПББ и локални рецидиви дори и след D2-дисекция в рискови групи със стадий ≥ III (*Фиг. 1*). Все пак авторите отчитат факта, че клиничната



Фигура 1. *Статистически значимо повишаване на ОП след ЛХЛ срещу адювантна ХТ при пациенти в стадий ≥ III (с любезното разрешение на Rim 2020[26])*

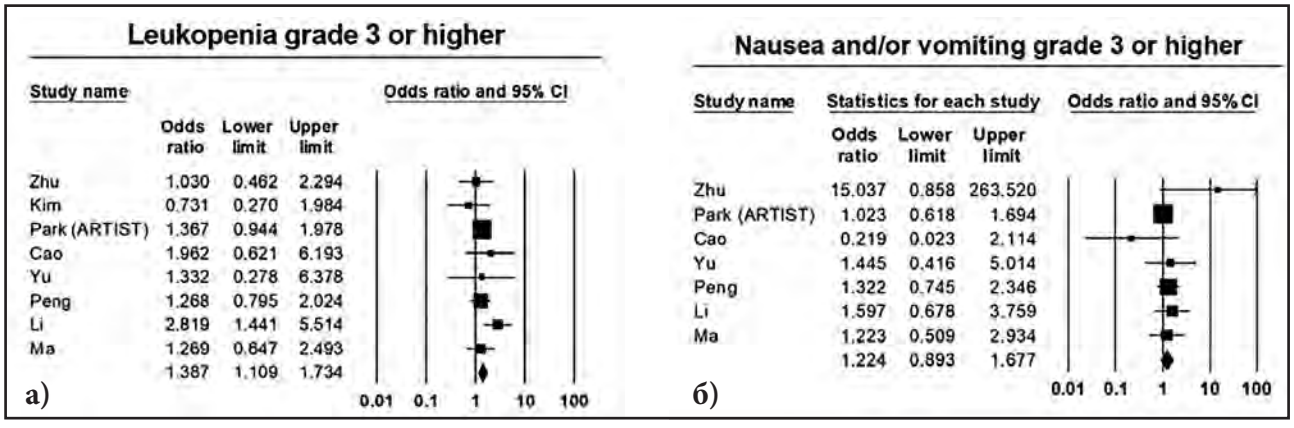


Фигура 2. *Подобряване на далечната преживяемост от ЛХЛ срещу адювантна ХТ (с любезното разрешение на Rim 2020[26])*

практика в реалния свят досега (2020 г.) не е приела следоперативното ЛХЛ за рутинно. Ръководството на NCCN (2021) препоръчва следоперативно ЛХЛ след R1-2-резекция при стадии pT2-4, pT3-4 и/или N1.[27]

***Изводи*:** (1) След радикална хирургия при стадий pT3-4 и/или лимфни метастази, и/или R1-2-резекция, и/или D2-резекция се препоръчва следоперативно ЛХЛ пред наблюдение при пациенти в стадий IIIA и IIIB с висок риск за локорегионални метастази. (2) Следоперативно ЛХЛ след радикална хирургия R0- и D2-дисекция трябва да се предпочита пред адювантна ХТ с цел подобряване на ПББ и ОП при приемлива токсичност.

Лъчелечение при рецидив и метастази. Най-чести рецидиви от СК са перитонеални – 33.9%, последвани от хематогенни метастази – 26.2% и рядко изолирани локални и регионални рецидиви – 19%.[28] Това е причина да липсват достоверни данни от доказателствената медицина за ЛЛ, специално за екстракраниална радиохирургия (ЕРХ), като метод на избор. Има само единични проучвания с малък брой болни върху лечение на ограничени локорегионални рецидиви и олигометастази с локални методи – хирургия или ЛЛ (напоследък радиохирургия). Публикациите главно са ретроспективни



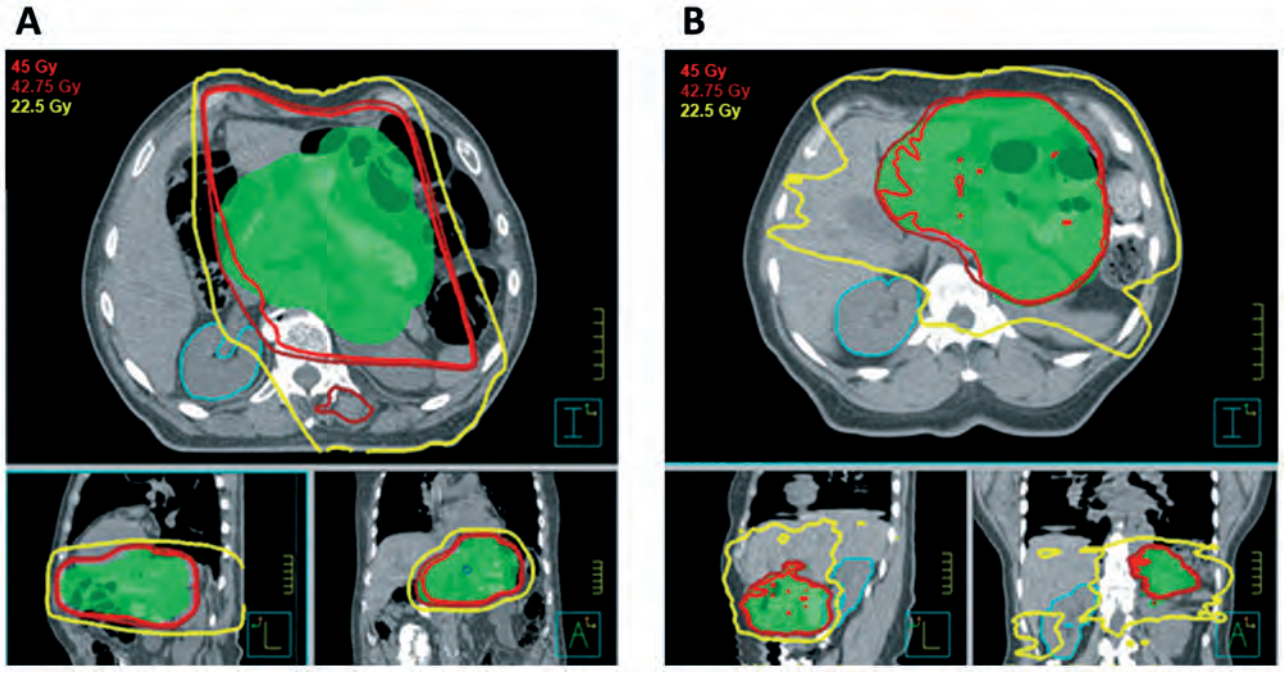
Фигура 3. а) Повишаване на случаите с левкопения при добавяне на ЛЛ към ХТ (постоперативна ЛХЛ срещу адювантна ХТ); б) Липса на повишена токсичност (гадене и повръщане) при постоперативна ЛХЛ срещу адювантна ХТ (с любезното разрешение на Rim 2020[26])

анализи от Азиатски институции с малък брой пациенти. Алтернатива е оперативното лечение, но публикациите са преди 2015 г. и документират ниска резектабилност и по-висока морбидност.[28] Има проучване върху вида на рецидивите след D2-дисекция. Установено е, че лимфни басейни 1-6 имат висока честота на метастазиране и висока на рецидиви, басейни 7-9 имат и двата вида рецидиви, а басейни 10-16 имат ниска метастатичност и висока склонност към рецидиви. Басейни 16a/b водят до рецидиви в 56% и 76%.[29] В малка серия *Kim et al.* прилагат ЕРХ при олигометастатична болест (рецидиви) в областта на парааортални лимфни възли (45-51 Gy в 3 фракции) с 3-годишна ОП – 56% и ПББ – 29%, без сериозна токсичност.[30] При множествени симптоматични метастази или рецидиви стандартно се прилага палиативно ЛЛ за контрол на симптомите, причинени от тумора, при приемливи лъчеви реакции и качество на живот (КнЖ). Публикуван е систематичен и метаанализ, обсъждащ доклади от 1995-2015 г. за палиативно ЛЛ за контрол на кървене, болка и обструкция, включващи 7 обсервационни несравнителни проучвания с 300 пациенти за сравняване на метода с ХТ или самостоятелно наблюдение.[31] Публикациите показват големи разлики в прилаганите дози и фракциониране – от стандартно използвани дневни фракции (1.8-8 Gy) до обща доза от 8-50 Gy, като най-често са прилагани 10 фракции по 3 Gy, или 4 фракции по 8 Gy. Над две трети от пациентите получават облекчаване на симптомите: общият отговор е повлияване на кървене в 74%, контрол на болка в 67% и контрол на обструкция в 68%. Не е установена разлика в ефекта при аплициране на висока биологично еквивалентна доза (BED) ≥ 39 Gy и ниска с BED < 39 Gy ($p = 0.39$). Ниските дози показват сходна ефективност. При 20% от случаите е прилагано ЛХЛ с повишена токсичност (*степен 3-4* в 15%), без съществена разлика в ефекта на палиация.[31] Липсват данни за повлияване на КнЖ.

***Изводи*:** (1) Провеждането на ЕРХ при олигорецидивна и/или олигометастатична болест е успешен метод с ниска токсичност, както при други малигноми, след прецизна селекция на пациенти. Може да се прилага и на фона на системно лечение, без да засилва общата токсичност. (2) Стандартното самостоятелно палиативно ЛЛ осигурява адекватен контрол на кървене, болка, обструкция, без морбидността, характерна за ХТ. Методът е единствен избор при възрастни пациенти с противопоказания за ХТ, с лош пърфоманс статус или след прогресия на ХТ

Техники за лъчелечение. Известно е, че модулираното по интензитет ЛЛ (МИЛЛ), сравнено с класическото триизмерно ЛЛ (3ИЛЛ), осигурява по-добра конформалност, позволяваща висока доза в тумора и значително по-ниска доза в органите около стомаха, които са с нисък лъчев толеранс (*Фиг. 4 а, в*).[32] Не е категорично доказано обаче предимството на МИЛЛ в по-висока онкологична ефективност. Извършен е метаанализ на 9 контролирани проучвания с 516 пациенти с крайна цел – 3-годишна ОП, ПББ, локален туморен контрол (ЛТК) и токсичност.[33] Сравняването на тези параметри не показва статистически достоверни разлики, макар да набелязва тенденции за по-висока ефективност и разлика в токсичността. Като недостатък авторите отчитат голяма нехомогенност на анализа и разлики в дозите в отделните проучвания. Има отделни изследвания, които документират значително по-ниски дози в бъбреци и черен дроб и по-високо КнЖ при комбиниране на ЛХЛ под форма на МИЛЛ срещу 3ИЛЛ (*Фиг. 4 а, в*).[32]

Мишенни обеми и дози. Сложността на очертаването на лъчелечебните обеми се дължи на факта, че при различните стадии



Фигура 4. *а) Лъчелечебен план на 70-годишен мъж с T1N1M0 след субтотална гастректомия с D2-дисекция и адювантно ЛХЛ с ЗИЛЛ до 45 Gy (с любезното разрешение на Boda-Heggemann J[34]); б) Лъчелечебен план на 64-годишна жена с T2bN2M0 след гастректомия с D2-дисекция и с 14 метастатични лимфни възли, позитивни проксимални и дистални хирургични граници – МИЛЛ с ХТ до 45 Gy и буст от 5.4 Gy на анастомозата (с любезното разрешение на Boda-Heggemann J[34])*

и туморно разположение има различни оперативни техники, остатъчни обеми и различни рискови регионални лимфни басейни. Не е решен въпросът дали след резекция остатъчният стомах, или стомашният чукан да се включат в обема за ЛЛ. Облъчваните обеми зависят от локализацията на първичния тумор и от извършения обем на абдоминална дисекция.[34] В зависимост от разположението на тумора се очертават различни туморни обеми: (1) при проксимална трета –кардия и гастроезофагиална връзка, 3-5 cm от дисталния хранопровод, медиална лява част на диафрагма, панкреас и дренiращите стомаха лимфни басейни (параезофагиални, перигастрични, супрапанкреатични, целиачни, хилус на слезка, при порта хепатис и панкреатодуоденалните лимфни възли); (2) при тумор в дистална трета – антрум, пилор, глава на панкреас, 3-5 cm от дуоденум (ако има прорастване към гастродуоденална област), лимфни възли (супрапанкреатични, целиачни, хилус на слезка, порта хепатис и панкреатодуоденални).[34] Препоръчва се доза от 50 Gy за тумор и лимфни метастази и 45 Gy – за останалите обеми, с едновременен буст и МИЛЛ с образ-ръководено ЛЛ (IGRT).[34]

***Изводи*:** Препоръките на NCCN (2022) описват единствено техники с МИЛЛ, които следва да се прилагат като стандарт.[27]

Заключение

Лечението при локално авансирал КС е проблематично. Ролята на ЛЛ в предоперативен план, едновременно с модерна ХТ, предстои да бъде доказано в текущите рандомизирани проучвания TOPGEAR и CRITICS-II на западната школа. Следоперативно ЛХЛ след радикална хирургия се пре-

поръчва пред наблюдение или адювантна ХТ при стадий pT3-4 и/или лимфни метастази, и/или R1-2-резекция, и/или D2-резекция. Екстракраниална радиохирургия е успешен, ниско токсичен метод при олигорецидивна и /или олигометастатична болест за подобряване на ПББ, ОП и КнЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer. *Lancet* 2016; 388: 2654-2664
2. Fornaro L, Spallanzani A, de Vita F, et al. On behalf of GAIN (GAstric Cancer Italian Network). Beyond the Guidelines: The grey zones of the management of gastric cancer. Consensus Statements from the Gastric Cancer Italian Network (GAIN). *Cancers* 2021; 13: 130
3. Zhang Z, Gu X, Yin W, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) – report on 370 patients. I*nt J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 929-934
4. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: Five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343 (8909): 1309-1312
5. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2 (7626): 865-867
6. Holbrook MA. Gastric cancer treatment principles: radiationherapy. *JAMA* 1974; 228: 1289-1290
7. Gastrointestinal Tumor Study Group. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 1771-1777
8. Tsukiyama I, Akine Y, Kajiura Y, et al. Radiation therapy for advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (1): 123-127
9. Yeh Y, Huang M, Ma C, et al. Observational study comparing efficacy and safety between neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy and chemotherapy for patients with unresectable locally advanced or metastatic gastric cancer. *Hindawi J Oncology* 2020; Article ID 6931317, 10 p.
10. Loehrer P, Powell M, Cardenes H, et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201 2008; ASCO Meeting Abstracts 2008; 26: 4506
11. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review PanelKorean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: An evidence-based, multi-disciplinary approach. *J Gastric Cancer* 2019; 19: 1-48
12. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cance*r 2021; 24: 1-2
13. Ajani J, Mansfield P, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2774-2780
14. Ajani JA, Winter K, Okawara G, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3953-3958
15. Leong T, Smithers B, Haustermans K, et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2252-2258
16. Slagter A, Jansen E, van Laarhoven H, et al. CRITICS-II: A multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer. *BMC Cancer* 2018; 10 (18): 877
17. Kozak K, Moody J. The survival impact of the intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 517-521
18. Benedetti SSJ. Updated analysis of SWOG-directed Intergroup study 0116: A phase III Trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2327-2333
19. Park S, Sohn T, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: Final report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial,

including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3130-3136

20. Park S, Sohn T, Limm D, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial. *Ann Oncol* 2021; 32: 368-374
21. Zhu W, Xua D, Pu J, et al. Randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol* 2012;104: 361-366
22. Huang Y, Yang Q, Zhou S, et al. Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy for completely resected gastric cancer with D2 lymphadenectomy: A meta-analysis. *PloS ONE* 2013; 7: e68939
23. Min C, Bangalore S, Jhawar S et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: A meta-analysis of randomized trials. *Oncology* 2014; 86: 79-85
24. Soon Y, Leong C, Tey J, et al. Postoperative chemo-radiotherapy versus chemotherapy for resected gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Med Imag Radiat On* 2014; 4: 483-496
25. Ren F, Li S, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation treatment for patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2019; 14: 84
26. Rim C, Shin I, Lee H, et al. Oncologic benefit of adjuvant chemoradiation after D2 gastrectomy: A stepwise hierarchical pooled analysis and systematic review. *Cancers* 2020; 12: 2125
27. NCCN 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
28. Song K, Park S, Kim S, et al. The role of surgery in the treatment of recurrent gastric cancer. A*m J Surg* 2008; 196: 19-22
29. Salati M, Valeri N, Spallanzani A, et al. Oligometastatic gastric cancer: an emerging clinical entity with distinct therapeutic implications. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 24-28
30. Kim M, Yoo S, Koo C, et al. Stereotactic body radiotherapy for isolated para-aortic lymph node recurrence after curative resection in gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 488-492
31. Tey Y, Soon W, Koh Y, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8 (15): 25797-25805
32. Boda-Heggemann J, Weiss C, Schneider V, et al. Adjuvant IMRT/XELOX radiochemotherapy improves long-term overall- and disease-free survival in advanced gastric cancer. *Strahlenther Onkol* 2013; 189: 417-423
33. Ren F, Li S, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation treatment for patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiation Oncology* 2019; 14: 84
34. Wo Y, Yoon S, Guimaraes A, et al. Gastric lymph node contouring atlas: A tool to aid in clinical target volume definition in 3-dimensional treatment planning for gastric cancer. *Pract Rad Oncol* 2013; 3: e11-e19

АНТИАНГИОГЕННИ И ИМУНООНКОЛОГИЧНИ АГЕНТИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО

д-р Радослав Мангалджиев

СБАЛОЗ *Проф. д-р М. Мушмов* – София

АНТИАНГИОГЕННИ И ИМУНООНКОЛОГИЧНИ АГЕНТИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, КАКВО, КАК, ЗАЩО

д-р Радослав Мангалджиев

СБАЛОЗ *Проф. д-р М. Мушмов* – София

ОБЗОР

Стомашният карцином (СК) е един от най-често срещаните ракови заболявания и третата водеща причина за смърт, свързана с рак, в световен мащаб, особено в Източна Азия. Въпреки че химиотерапията подобрява преживяемостта, прогнозата при тези пациенти остава лоша. За персонализиране на терапията различни биомаркери (микросателитна нестабилност (MSI), лиганд на рецептора на програмирана клетъчна смърт 1 (PD-L1), рецептор на човешкия епидермален растежен фактор 2 (HER2), туморен мутационен товар и вирус на *Epstein-Barr*) позволяват идентифициране на популации, които най-вероятно ще се възползват от имунотерапия и таргетна терапия. От всички изследвани таргетни медикаменти само *ramucirumab*, *trastuzumab* и *apatinib* демонстрират ефективност. Инхибирането на имунни контролни точки става нов стандарт при лечение на напреднал или метастатичен СК и е представено във всяка терапевтична линия. Следващи стъпки е определяне на безопасност и ефикасност на комбинирани режими (химиотерапевтици с таргетни агенти и чекпойнт инхибитори) в периоперативни условия и идентифициране на клинично значими биомаркери.

Увод – кога

Стомашният карцином (СК) е едно от най-често срещаните ракови болести и трета водеща причина за смърт, свързана с рак, в световен мащаб, особено в Източна Азия. Почти един милион нови случая (952000 случая през 2012 г.) се оценява годишно. За локализиран СК единственият лечебен метод е радикална хирургия, със или без периоперативна химиотерапия.[1] За неоперабилен или метастатични СК системната химиотерапия (ХТ) е в основата на палиативното лекарствено лечение. Обикновено при авансирал СК се използват цитотоксични агенти, като 5-*fluorouracil* (5-FU), платинов агент, *irinotecan*, таксани и антрациклини в комбинирани режими като дублети или триплети. Сред тях, като лечение на първа линия, е комбинация от 5-FU и платина-базирани режими, със или без *docetaxel*. Това лечение води до средна обща преживяемост (ОП) от 10-15 месеца и средна преживяемост без прогресия (ПБП)

от 5-6 месеца. За лечение от втора линия е известно, че *docetaxel*, *irinotecan* и *paclitaxel* подобряват прогнозата в сравнение с най-добри поддържащи грижи (НПГ). Понастоящем няма стандартна терапия от трета линия, но изборите включват *trifluridin/tipiracil*. Съвсем наскоро чекпойнт инхибиторите се очертаха сред най-модерните терапевтични възможности за пациенти с напреднал СК.[2] Въпреки че ХТ подобрява преживяемостта, прогнозата при тези пациенти остава лоша.

Таргетната терапия е метод на лечение, който се основава на растежа, клетъчния цикъл, апоптозата, ангиогенезата и инвазията. Основните стратегии за лечение включват рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), VEGF, матриксната металопротеиназа (MMP), HER2 – член на семейството EGFR и пътя RTK/RAS

Класификацията на СК въз основа на молекулярни подтипове предостави възможност за персонализирана терапия. Биомаркерите, по-специално микросателитна нестабилност (MSI), рецепторът за програмирана клетъчна смърт 1 (PD-L1), рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2), мутационният товар (TMB) и вирусът на *Epstein-Barr* (EBV) все повече определят подходите при системна терапия и позволяват идентифициране на популации, които най-вероятно ще се възползват от имуно- и таргетна терапия. През последното десетилетие блокадата на имунните контролни точки (чекпойнт) се очертава като стратегия за лечение в спектъра от злокачествени заболявания. Това включва моноклонални антитела, които инхибират рецептор/лиганд на програмирана клетъчна смърт 1 (PD-1), PD-L1 и цитотоксичен Т-лимфоцитен антиген 4 (CTLA-4).[4]

Защо

EGFR-рецептор. Неговото активиране стимулира вътреклетъчните пътища, които водят до засилена пролиферация, миграция и ангиогенеза.[3]

VEGF-рецептори. Съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF) е мощен проангиогенен агент, чиято експресия е повишена в повечето видове ракови клетки. Принадлежи към семейството на цитокини, които регулират ангиогенезата.[5] Това семейство се състои от 7 основни подтипа, включително VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F и PlGF.[6] VEGF-A, освободен от раковите клетки на стомаха, се счита за основен проангиогенен фактор, участващ в стомашната туморогенеза. Освен това експресията на VEGF-A увеличава броя на съдовете и в двата типа СК – интестинален и дифузен.[7] Проучванията показват по-лоша обща прогноза при пациенти с VEGF-позитивни тумори в сравнение с VEGF-отрицателни.[8] Свързването на VEGF-A с неговия рецептор – VEGFR-2 се счита за най-важен активатор на ангиогенните пътища, които водят до пролиферация и миграция на ендотелни клетки, повишена съдова пропускливост, модификация на генната експресия и активиране на пътя Ras. Обратно, ролята на VEGFR-1 е по-сложна и все още не е напълно дешифрирана. Разтворимата форма на VEGFR-1 може да действа като рецептор примамка и да предотврати свързването на VEGF-A/VEGFR-2, което инхибира активирането на сигналния път. Въпреки това, има доказателства, че VEGFR-1 играе съществена роля в прогресирането на ангиогенезата. VEGFR-3 стимулира лимфангиогенезата и не се свързва с VEGF-A.[9] За флавоноидите има данни, че играят роля в инхибирането на пролиферацията и миграцията на туморните клетки и потискат епително-мезенхимния преход (ЕМТ) в туморната микросреда.[10] Предполага се, че могат да действат като потенциален супресор на ангиогенезата и образуването на васкулогенни мимични тръби чрез инхибиране на сигналния път на

Notch1-VEGF.[11] Друг представител на флавоноидите инхибира апоптозата и ангиогенезата (чрез насочване към VEGF и HIF-1α) в микросредата на СК.[12] Член на растителните стресови хормони, принадлежащи към семейството на жасмонатите, проявява противотуморни свойства, потискайки експресията на VEGF главно поради понижаване на металопротеиназа-14 (MMP-14).[13]

Матрична металопротеиназа-9 (MMP). Тя е клас ензими, които принадлежат към семейството на цинковите металопротеинази. По правило MMP-9 е извънклетъчен ензим, който стимулира ангиогенезата, туморната пролиферация и метастазите. Семейството MMP се състои от няколко членове: MMP-1, 2, 7, 9 и 12.[14] Функционално MMP разграждат клетъчните съединения, което води до растеж, прогресия и метастазиране на тумора .

HER2-рецептор. Приблизително 15% до 20% от авансиралите аденокарциноми на стомах и гастроезофагеална връзка имат свръхекспресия или амплификация на HER2. Позитивността на HER2 се наблюдава почесто при карцином от интестинален тип в сравнение с дифузен и смесен тип или при карцином на гастроезофагеалната връзка.[15, 16]

c-MET-сигнален път. c-MET е трансмембранен рецептор на тирозин-киназа за хепатоцитен растежен фактор (HGF). Активирането му насърчава клетъчния растеж, инвазия и HGF/c-MET активиране, което се среща при няколко вида карциноми, включително СК. Освен това, пътят на HGF/c-MET е свързан с образуване на тумор и метастазите.

mTOR. Известно е, че mTOR е таргет на рапамицин при бозайниците, а при хора е кодиран от гена *mTOR*. Фосфатидил-инозитол-3-киназа (PI3K)/Akt и mTOR са активирани при 30-60% от СК. Дисрегулациите на пътя на PI3K/Akt/mTOR са свързани с резистентност към химиотерапия**.**

Висока микросателитна нестабилност/тумори с дефицит на ДНК-репаративна система. Изследователската мрежа Cancer Genome Atlas (TCGA) е извършва цялостен молекулярен анализ на 295 нелекувани стомашни аденокарциноми и е категоризира СК в 4 подтипа: MSI-H тумори, EBV-позитивни тумори, тумори, проявяващи хромозомна нестабилност (CIN), и геномно стабилни тумори.[15] В този анализ на нелекувани тумори 22% са MSI-H, обаче докладваната честота на метастатична болест е много по-ниска – само 3%.[17] Гените за възстановяване на ДНК-несъответствия (MMR) са отговорни за фиксирането на грешки, които възникват по време на ДНК-репликация. Тумори с дефекти в системата за възстановяване на несъответствието (MMR-дефицитни [dMMR]) съдържат значително повече мутации, отколкото тумори с интактни MMR (MMR-опитни [pMMR]). Туморите с dMMR са уязвими към мутации в микросателити, което води до високи нива на MSI. При различните видове тумори пациентите с dMMR тумор е по-вероятно да реагират на PD-1 блокада, отколкото тези с интактни MMR.[18] Отчасти това се дължи на високи нива на неоантигени и PD-L1-положителна Т-клетъчна инфилтрация в dMMR тумори.

Висок туморен мутационен товар. Това е друг биомаркер, който в момента все още се обследва. По правило TMB определя количествено броя на соматични мутации в кодираща област на генома. Предполага се, че силно мутирал тумор може да произведе голям брой неоантигени, което води до Т-клетъчна инфилтрация и потенциално повишена реакция към чекпойнт инхибитори (ЧПИ-и).

Вирус на *Epstein-Barr* (EBV). Интегрираните вируси, експресиращи онкогени, представляват друга генетична промяна при карцином, която води до неоантиген-

ност и по този начин служат като молекулен биомаркер, предсказващ отговор на ЧПИ-и.[19] Те са причина за няколко злокачествени тумора както при имунодефицитни, така и при имунокомпетентни индивиди.[20] По правило EBV е човешки херпесен вирус, замесен в етиологията на няколко злокачествени болести, включително стомашен аденокарцином. Стомашни карциноми, позитивни за EBV, се характеризират с изразена интра- или перитуморна имунна клетъчна инфилтрация и често показват геномно амплифициране на хромозома 9 локус и PD-Lco съдържащи гени.[21] Клинични проучвания показват, че EBV-позитивните тумори показват силна експресия на PD-L1 както в ракови, така и в имунни клетки.[22] *Kim et al.* съобщават, че при 61 пациенти със СК, лекувани с *pembrolizumab* като спасително лечение, степента на обективен отговор (СОО) е 100% при EBV-позитивни тумори. Забележително е, че всичките 6 пациенти с EBV-положителен СК са постигнали парциална ремисия (PR) със средна продължителност на отговора от 8.5 месеца при терапия от трета линия. Това предполага, че наличието на EBV представлява мощен предсказващ биомаркер за ефикасност на PD-1/L1 при СК.

Тумор-инфилтриращи лимфоцити (TILs). Метаанализ оценява прогностичната стойност на TILs при СК. Включени са общо 31 обсервационни проучвания с 4185 пациенти. За различните подгрупи TILs (количество на CD8+, FOXP3+, CD3+, CD57+, CD20+, CD45RO+, Granzyme,B+ и T-bet+) лимфоцитите са свързани с подобрена преживяемост ($p < 0.05$); освен това, количеството на CD3+ TILs в интратуморния компартмент е най-значим прогностичен маркер (HR 0.52; 95%CI 0.43-0.63, $p < 0.001$). Въпреки това, CD4+ TILs не са статистически свързани с преживяемостта, FOXP3+ показват двупосочни прогностични роли, които имат положителен ефект в интратуморния компартмент (HR 1.57; 95%CI 1.04-2.37, $p = 0.033$) и отрицателен ефект при извънтуморно разположени (HR 0.76; 95%CI 0.60-0.96, $p = 0.022$). Този метаанализ предполага, че някои подгрупи TILs могат да служат като прогностични биомаркери при КС.[23]

Как

Анти-EGFR-моноклонални антитела. Има няколко агента, които блокират EGFR, като анти-EGFR моноклонални антитела или инхибитори на EGFR-тирозин киназата (EGFR-ТКИ-и).[3] *Cetuximab, panitomumab* и *nimotuzumab* са рекомбинантни моноклонални имуноглобулинови антитяла, които действат срещу човешки EGFR и блокира свързването на EGF и трансформиращия растежен фактор-α към EGFR.

VEGF-инхибитори. *Bevacizumab* се свързва със съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), основен стимулатор на ангиогенезата, и по този начин инхибира свързването на VEGF с неговите рецептори – VEGFR-1 и VEGFR-2, намиращи се на повърхността на ендотелните клетки. Неутрализирането на биологичната активност на VEGF води до регресия на васкуларизацията на туморите, нормализира останалите туморни кръвоносни съдове и инхибира образуването на нови съдове в тумора, като по този начин инхибира туморния растеж. *Ramucirumab* е моноклонално антитяло срещу VEGFR-2. *Lenvatinib* и *regorafenib* са два ангиогенни мултикиназни инхибитори (включително и на VEGF-рецептор) и онкогенни рецепторни тирозин кинази.

Анти-VEGF ТКИ-и. *Sorafenib* е мултикиназен инхибитор, насочен към множество рецепторни тирозин-кинази, включително RAF-1, B-RAF (див тип и мутантен), VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, рецептора на тромбоцитния растежен фактор-α и -β (PDGFR) и Mcl-1.[24] *Sunitinib* е перорален мул-

мултаргетен ТКИ на VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-α и PDGFR-β, както и на няколко други кинази.[25] *Telatinib* (BAY 57-9352) е орален инхибитор с малка молекула, който е насочен към тирозин-киназния домен на KDR/VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR и c-KIT. *Apatinib* (YN968D1) е малкомолекулен ТКИ, който силно и селективно се свързва и инхибира (афинитет на свързване 10 пъти по-висок от този на *sorafenib*) VEGFR2 и намалява VEGF-медиираната миграция на ендотелни клетки, пролиферация и тумор-на микросъдова плътност.[26] Също така инхибира c-KIT и c-SRC тирозин-киназите. *Orantinib* (TSU-68) е перорален антиангиогенен агент, за който е доказано, че *in vitro* инхибира фосфорилирането на тирозина на VEGFR-2, PDGFR-β и рецептора на фибробластен растежен фактор-1 (FGF-1).[27] *Pazopanib* (GW786034) е перорален мултиаргетет RTK-инхибитор на VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-α, PDGFR-β и c-KIT.[28] *Regorafenib* е перорален мултикиназен инхибитор с различен профил, който е насочен към ангиогени (VEGFR-1, VEGFR-2 и TIE-2), стромални (PDGFR-β) и онкогенни (Raf, Ret и Kit) RTKs. *Fruquintinib* е селективен инхибитор на VEGFR-1, VEGFR-2 and VEGFR-3.[29] *Luteolin* е една от китайските билки, принадлежащи към флавоноидите, за които е описано, че играят роля в инхибирането на пролиферацията и миграцията на туморните клетки, както и потискане на епително-мезенхимния преход (ЕМТ) в туморната микросреда.[30] Освен това се предполага, че *luteolin* може да действа като потенциален супресор на ангиогенезата и образуването на васкулогенни мимични тръби чрез инхибиране на сигналния път Notch 1.[31] Друг член на флавоноидите, *deguelin*, инхибира апоптозата и ангиогенезата (чрез насочване към VEGF и HIF-1α) в микросреда на СК.[32] За *zerumbone*, получен от *Zingiber zerumbe*t, също се съобщава, че инхибира ангиогенезата чрез насочване към пътя NF-κB и евентуално понижаване на експресията на VEGF.[33] Член на растителните стресови хормони, принадлежащи към семейството на жасмонатите – *methyl jasmonate* – проявява противотуморни свойства; също така той потиска експресията на VEGF по зависим от времето начин, главно поради понижаването на металопротеиназа-14 (MMP-14).[34] Отварата *Xiaotan Sanjie* се използва широко в традиционната китайска медицина, а *Shi et al.* показват, че може значително да понижи VEGF-A, VEGFR-1 и VEGFR-2, заедно с нивата на VEGF-A mRNA, главно чрез регулиране на нивата на IL-8.[35] *Marimastat* е инхибитор на MMP; комбиниран с 5-*fluorouracil* (5-FU), се счита за ценна стратегия за противораково лечение.[36]

c-MET-инхибитори на сигналния път. *Rilotumumab* е напълно човешко Ig G2 моноклонално антитяло, което действа срещу HGF, блокирайки свързването на HGF с неговия рецептор, и инхибира HGF/c-MET-медиираната реакция. *Onartuzumab* е моновалентно антитяло, което действа срещу c-MET и се свързва с извънклетъчния му домейн, предотвратявайки лиганда HGF.

mTOR-инхибитори. *Everolimus* е перорален инхибитор на mTOR и е установен като стандартна терапия при няколко вида карциноми.

Анти-Claudin 18.2 моноклонално антитяло. *Claudiximab* (IMAB362) е химерно моноклонално анти-CLDN18.2 антитяло, което активира антитяло- и компонент-зависимата цитотоксичност. *Zolbetuximab*, химерно моноклонално антитяло, което се свързва с claudin 18.2 и може да индуцира имунномедииран лизис на CLDN18.2-позитивни клетки.

Анти-HER2-моноклонални антитела. *Trastusumab* е хуманизирано моноклонално антитяло, насочено към HER2-рецептора, което инхибира активирането на сигнала надолу

по веригата и индуцира антитяло-зависима клетъчна токсичност. *Lapatinib* блокира вътреклетъчните домейни на тирозин-киназата на рецептора за епидермалния растежен фактор EGFR (ErbB1) и HER2 (ErbB2), блокира автофосфорилирането и сигнализирането надолу по веригата. *Trastuzumab emtansine* е конюгат антитяло-лекарство на *trastuzumab*, свързан с тубулиновия инхибитор *emtansine*. *Pertuzumab*, хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва с различен епитоп на HER2-рецептора. ZW25 е биспецифично антитяло, насочено към HER2-домейните ECD2 и ECD4 . *Margetuximab* е анти-HER2-антитяло с повишен афинитет към Fc-рецептора, важен за антитяло-зависимата клетъчномедиирана цитотоксичност (ADCC) срещу туморни клетки. *Trastuzumab deruxtecan*, хуманизирано моноклонално анти-HER2-антитяло, прикрепено към цитотоксичен инхибитор на топоизомераза I чрез разцепващ се линкер.

PD-1/PD-L1-инхибитори. *Pembrolizumab* е хуманизирано моноклонално антитяло, което инхибира активността на PD-1 чрез свързване към PD-1 рецепторите върху Т-клетките, като по този начин блокира свързването на PD- лигандите 1 и 2 (PD-L1 и PD-L2). Блокадата на PD-1 води до премахване на физиологичната спирачка за активация на имунната система и предизвиква антитуморен отговор. *Nivolumab* е друго хуманизирано моноклонално антитяло, което инхибира PD-1. *Avelumab* е човешко моноклонално имуноглобулин G1 (IgG1) антитяло, насочено срещу PD-L1.

Какво

Анти-EGFR-терапия. Фаза II проучване сравнява *cetuximab* + *docetaxel* и *cisplatin* + *docetaxel* и самостоятелна *cisplatin*. Степента на обективен отговор (СОО) е 41% и е по-висока, отколкото при лечение с *cisplatin* + *docetaxel*.[37] Във фаза III проучване на СК добавянето на *cetuximab* към *capecitabin* + *cisplatin* не подобрява ОП и преживяемост без прогресия (ПБП) (проучване EXPAND).[38] Въпреки че е проведено фаза II изпитване, като терапия от втора линия, *nimotuzumab* плюс *irinotecan* срещу самостоятелен *irinotecan* при СК, не се наблюдава превъзходство на *nimotuzumab* плюс *irinotecan*, но е налице подобрение за ПБП, ОП и СОО в подгрупа с висока експресия на EGFR. Фаза III проучване, насочено към сравняване на комбинирана терапия с *nimotuzumab* плюс *irinotecan* срещу самостоятелен *irinotecan* при пациенти с EGFR-свръхекспресиран авансирал СК или аденокарцином на гастроезофагеалната връзка (АГЕВ) е в ход (проучване ENRICH.[39]

Антиангиогенна терапия. ***Bevacizumab***. В многобройни фаза II проучвания *bevacizumab* в комбинация с ХТ, като флуоропиримидин, платина, *irinotecan* и таксан, демонстрира обещаваща ефикасност: ОСС – 42–74%, средна ПБВ, вариращa от 6.6 до 12.0 месеца, и средна ОП – от 10.8 до 17.9 месеца. AVAGAST е първото фаза III проучване на стандартно лечение с флуоропиримидин плюс *cisplatin* със или без *bevacizumab*.[40] Добавянето на *bevacizumab* подобрява ПБП и туморния отговор, но не успява да демонстрира удължаване на ОП: съответно 12.1 в групата на *bevacizumab* и 10.1 месеца в групата на плацебо (HR 0.87; 95%CI 0.73-1.03; p = 0.1002). Анализът на подгрупите показва разлики между регионите: най-ниска стойност на HR се наблюдава в Пан-Америка (HR 0.63; 95%CI 0.43-0.94) и най-високата – в Азия (HR 0.97; 95%CI 0.75-1.25), което предполага регионално несъответствие в терапевтичната ефикасност на *bevacizumab*. Второ фаза III проучване на *bevacizumab* за авансирал СК е проведено в Китай (AVATAR)[41] и то установява, че ОП е сравнима между групата на *bevacizumab* и плацебо (HR 1.11; 95%CI 0.79-1.56, p = 0,567).

Ramucirumab. Има доказана полза за преживяемост при лечение на СК на втора линия както под форма на монотерапия, така и в комбинация с *paclitaxel*. Съществуват две фаза III клинични проучвания (REGARD [42] и RAINBOW [43]), фокусирани върху *ramucirumab* в комбинация с *paclitaxel* (VEGFR-2 антитяло) върху лекуван преди това СК. В проучване REGARD средната ОП е съотв. 5.2 месеца в групата на *ramucirumab* и 3.8 месеца в групата на плацебо (HR 0.776; 95%CI 0.603-0.998, $p = 0.047$). Артериална хипертония *степен 3* е по-често в групата на *ramucirumab*, отколкото в групата на плацебо (съотв. 8% и 3%). В проучване RAINBOW медианата на ОП е съотв. 9.6 месеца в групата на *ramucirumab* плюс *paclitaxel* и 7.4 месеца в групата на плацебо плюс *paclitaxel* (HR 0.807; 95%CI 0.678-0.962, $p = 0.017$). Медианата на ПБП също е удължена в групата на *ramucirumab* плюс *paclitaxel* в сравнение с групата на плацебо плюс *paclitaxel* (HR 0.635; 95%CI 0.536-0.752, $p < 0.0001$).

Терапии с мултикиназни ТКИ-и. ***Regorafenib***. Фаза II проучване на mFOLFOX6 плюс *regorafenib* като лечение от първа линия показва добра ефикасност със ОСС от 56% и средна ПБП от 7.0 месеца; медианата на ОП не е достигната.[44] Освен това, фаза II международно рандомизирано проучване (INTEGRATE), сравняващо *regorafenib* с плацебо при пациенти, рефрактерни към две или по-малко линии ХТ, е проведено в Австралия, Нова Зеландия, Южна Корея и Канада.[45] Средната стойност на ПБП е 2.6 в групата на *regorafenib* и 0.9 месеца в групата с плацебо с достоверна разлика (HR 0.40; 95%CI 0.28-0.59, $p < 0.001$). Наблюдава се тенденция в ОП, която благоприятства *regorafenib*: средна ОП от 5.8 месеца в групата с *regorafenib* и 4.5 месеца в групата на плацебо (HR 0.74; 95%CI 0.51-1.08, $p = 0.147$). Най-чести сериозни нежелани събития (НС) от *степен 3–5* при *regorafenib* са стомашно-чревни нарушения (11%), инфекции (6%) и метаболитни и хранителни нарушения (4%). Въз основа на тези резултати в момента се провежда фаза III многонационално проучване (INTEGRATE II).

Sorafenib. Самостоятелен *sorafenib* демонстрира умерена ефикасност със СОО приблизително 3% при авансирал СК, рефрактерен на поне една предшестваща ХТ.[46] Освен това фаза II изпитване на *oxaliplatin* плюс *sorafenib* показва умерена активност при пациенти със СК, който не е успял на лечението с *cisplatin* и флуоропиримидин: СОО – 2.8% и ПБП – 3.0 месеца, които са подобни на тези при самостоятелен *sorafenib*.[47] За лечение от първа линия фаза II изпитване на *sorafenib* плюс *docetaxel* и *cisplatin* показва ефикасност със СОО от 41% и ПБП от 5.8 месеца.[48] Друго фаза II рандомизирано проучване на *capecitabine* плюс *cisplatin*, със или без *sorafenib*, не показва адитивен ефект на *sorafenib* върху СОО, ПБП или ОП.[49]

Pazopanib. Фаза II еднорамово проучване на *pazopanib* в комбинация с *capecitabine* и *oxaliplatin* съобщава за СОО от 62.4% и медиана на ПБП и ОП съотв. от 6.5 и 10.5 месеца.[50] Авторите оказват, че имунохистохимична експресия на рецептор-2 на фибробластния растежен фактор-2 (FGF2) може да бъде полезен биомаркер за *pazopanib* при пациенти със СК.[51] Фаза II рандомизирано проучване на режим FLO (5-FU плюс *leucovorin* плюс *oxaliplatin*), със или без *pazopanib*[52], съобщава, че медианата на ПБП е 5.1 месеца в групата FLO плюс *pazopanib* и 3.9 месеца в групата с FLO, което предполага незначим ефект от добавяне на *pazopanib*. Трябва да се отбележи, че средната ОП не се различава статистически между двете рамена.

Sunitinib. Две фаза II проучвания със самостоятелен *sunitinib* показват ограничена активност с СОО по-малко от 5% за

предварително лекувани пациенти с авансирал СК.[53, 54] Подобни резултати са докладвани в две фаза II рандомизирани проучвания. Едно проучване в Корея изследва втора линия *sunitinib* плюс *docetaxel* при пациенти със СК или АГЕВ, които преди това са лекувани с флуоропиримидин плюс платина.[55] Въпреки че СОО е по-висок в групата на *docetaxel* плюс *sunitinib* (411% срещу 14.3%, $p = 0.002$), ПБП и средната ОП не се подобряват сигнификантно. Освен това, стоматит, диария и синдром *ръка-крак* са значимо по-чести в рамото на комбинирано лечение. Второто проучване, проведено в Германия, включва режим FOLFIRI, със или без *sunitinib*, като лечение от втора или трета линия.[56] Това проучване не демонстрира никаква полза на *sunitinib* плюс FOLFIRI за нито един от маркерите за ефикасност.

Fruquintinib. Фаза I/II проучване на *fruquintinib* в комбинация с *paclitaxel,* като лечение на втора линия при пациенти с авансирал СК в Китай, показва обещаваща активност с СОО от 35.7% и медиана на ПБП и ОП съотв. от 4.0 и 7.0 месеца, с добри поносимост.[57]

Telatinib. Фаза II проучване на *telatinib* в комбинация с *capecitabine* и *cisplatin*, като лечение от първа линия, показва СОО от 67% и медиана на ПБП от 4.7 месеца, докато средната ОП не е достигната.[58] Въз основа на тези резултати в момента се планира глобална фаза III проучване, но до момента не е докладвана допълнителна информация.

Orantinib. Фаза II рандомизирано проучване на S-1 плюс *cisplatin*, със или без *orantinib,* не открива статистически значими разлики между двете рамена за ПБП, ОП или честотата на НС.[59]

Apatinib. Във фаза II рандомизирано проучване, проведено в Китай и включващо три рамена на лечение (плацебо, 850 mg *apatinib* веднъж дневно и 425 mg *apatinib* два пъти дневно), установява, че медианата на ПБП е значимо подобрена и в двете рамена с *apatinib* срещу рамото на плацебо, но няма достоверна разлика между двете рамена с *apatinib* (HR 1.22; 95%CI 0.68-2.20, $p = 0.511$).[60] Препоръчителната доза е определена като 850 mg *apatinib* веднъж дневно за следващото фаза III проучване, което сравнява *apatinib* с плацебо, за да потвърди допълнително ефикасността му при пациенти с авансирал СК, неуспели на поне два режима с ХТ.[61] Първична крайна цел за средна ОП е достоверно подобрена в рамото на *apatinib* в сравнение с плацебо (6.5 срещу 4.7 месеца; HR 0.709; 95%CI 0.537-0.937, $p = 0.0156$). Медианата на ПБП също е значимо по-добра в рамото на *apatinib* срещу плацебо (2.6 срещу 1.8 месеца; HR 0.444; 95%CI 0.331-0.595, $p < 0.001$). Честите ПС са протеинурия, хипертония, синдром *ръка-крак*, повишени трансаминази, левкопения и неутропения. Въз основа на това първо фаза III проучване, демонстриращо ефикасността на *апатиниб* при пациенти с авансирал СК след прогресия на ХТ от втора линия, *apatinib* е одобрен от китайската FDA през 2014 г. В момента се провежда глобално фаза III клинично изпитване на *apatinib* срещу плацебо (ANGEL). Ретроспективен анализ на фаза II и III проучвания[62] показва, че наличието на артериална хипертония, протеинурия или синдром *ръка-крак* по време на първи цикъл с *apatinib* може да бъде клиничен биомаркер за антитуморна ефикасност. Тези ретроспективни данни обаче изискват по-нататъшно валидиране в бъдещи проучвания.

Терапия със с-MET-инхибитори. ***Rilotumumab***. Фаза III проучване (RILOMET-1) сравнява *epirubicin* + *cisplatin* + *capecitabine* (ECX), със или без *rilotumumab*, при нелекувани пациенти с неоперабилен/авансирал СК или АГЕВ, които имунохистохимично са с-MET-положителни и HER2-отрицателни. Проучването е прекратено преждевременно поради дисбаланс на смъртните случаи, а ОП, ПБП

и СОО са по-лоши в рамото на *rilotumumab*.[63] Едновременно с това друго фаза III проучване (RILOMET-2), което сравнява *capecitabine* и *cisplatin* (XP), със или без *rilotumumab*, е прекратено по същата причина.[64] За да се изясни причината за тези резултати, е необходим клиничен и биологичен анализ на връзката между с-MET и СК.

***Onartuzumab*.** Фаза III проучване сравнява режим mFOLFOX6, със или без *onartuzumab*, при MET-положителен и HER2-отрицателен АГЕВ (METGastric проучване).[65] Добавяне на *onartuzumab* към mFOLFOX6 на първа линия не подобрява достоверно клиничните ползи за ОП, ПБП или СОО. Прогнозните биомаркери, които идентифицират групи пациенти и най-вероятно ще получат клинична полза от *onartuzumab*, изискват допълнително изследване.

mTOR-таргетиращи терапии. Въпреки че във фаза II изпитване е доказано, че *everolimus* е клинично полезен[66], във фаза III проучване, сравнен с НПГ, той не подобрява ОП при АГЕВ след ХТ от първа или втора линия (GRANITE-1).[67] Обсъдено е, че причината за тези резултати се дължат отчасти на малко по-висок процент на плацебо групите, които са започнали антинеопластична терапия след прогресия. При лечение с *everolimus* също е необходим предсказващ биомаркер, за да се предиктира по-ефективното му използване.

Анти-claudin 18.2. В проучване FAST комбинации от *claudiximab* и ХТ на първа линия са оценени при пациенти с авансирал или рецидивиращ СК или при АГЕВ (NCT01630083). *Claudiximab* в комбинация с режим EOX (*epirubicin* + *oxaliplatin* + *capecitabine*) на първа линия показва клинична полза за ПБП и ОП.[68] Очакват се резултати от фаза III проучвания. *Zolbetuximab* показва данни за добра поносимост и с антитуморна активност както като монотерапия, така и в комбинация с ХТ, при пациенти, положителни за Claudin 18.2. В проучване MONO[69] 161 пациенти са рандомизирани да получават *zolbetuximab* (800/600 mg) плюс EOX (n = 77) или самостоятелен EOX (n = 84). Общо 45% от пациентите имат хистология за дифузен тип според класификацията на *Lauren*. Медианата на ПБП е по-дълга със *zolbetuximab* + EOX (7.5 месеца) срещу самостоятелен EOX (5.3 месеца; $p < 0.0005$; HR 0.44; 95%CI 0.29-0.67). Средната ОП (13 срещу 8.4 месеца; $p = 0.0008$; HR 0.56; 95%CI 0.40-0.79) и СОО (39 срещу 25%; $p = 0.022$) също са значимо по-високи при *zolbetuximab* + EOX срещу самостоятелен EOX. Повишената ефикасност е по-изразена при пациенти с висока експресия на CLDN18.2 (≥ 2+ интензитет на оцветяване в ≥ 70% туморни клетки). *Zolbetuximab* + EOX като цяло се понася добре.

Анти-HER2-терапия. *Trastuzumab*. Има няколко проучвания (фаза II и III), включващи *trastuzumab* в комбиниран режим: INNOVATION – фаза II, JACOB – фаза II и RTOG 1010 – фаза III. Терапията, базирана на *trastuzumab*, непрекъснато се подобрява, особено при HER2-позитивен СК.[70] Главното фаза III изпитване ToGA регистрира добавянето на *trastuzumab* към ХТ като стандарт за лечение на първа линия при авансирал HER2-позитивен стомашен аденокарцином.[71] *Trastuzumab* плюс ХТ подобрява медианата на ОП в сравнение със самостоятелна ХТ специално в post-hoc анализ на пациенти с HER2 резултати от 3+ на имунохистохимия или с HER2 имунохистохимични резултати от 2+, потвърдени с положителна флуоресцентна *in situ* хибридизация (16.0 срещу 11.8 месеца). Последователността на генериране е свързана с ПБП: по-високи нива на амплификация на ERRB2 корелира с по-дълга ПБП и обратно – съвместно възникващи промени в пътя на RTK-RAS-PI3K корелират с по-кратко време до прогресия на първа линия терапия.[72] Различните последващи опити за HER2-блокада са разочароващи.

Lapatinib. Във фаза III проучване за първа линия, насочено към пациенти с HER2-позитивен СК, *lapatinib* с CapeOx (*capecitabine* + *oxaliplatin*) не показва значима разлика в ОП в сравнение с плацебо + CapeOx (проучване LOGiC). В рамото с *lapatinib* токсичността е повишена (диария). Съобщава се, че ефектът на *lapatinib* зависи също от региона и възрастта. Въпреки че ефективността на *lapatinib* плюс *paclitaxel* на втора линия също е оценена във фаза III изпитване, не е наблюдавана полза за ОП и ПБП (проучване TyTAN). *Lapatinib* не подобрява преживяемостта, когато се комбинира с ХТ както на първа, така и на втора линия при метастатичен HER2-положителен СК.[73, 74]

Trastuzumab emtansine. Този агент също не удължава ОП при лечение на втора линия на HER2-позитивни пациенти.[75]

Pertuzumab. Допълнен към *trastuzumab* и ХТ на първа линия, той също не успява да покаже полза за преживяемост в проучване JACOB.[76]

От друга страна, не е доказано, че *trastuzumab* след прогресия подобрява преживяемостта. При пациенти, прогресирали на първа линия *trastuzumab* плюс ХТ, *trastuzumab* плюс *paclitaxel* не подобрява ПБП срещу самостоятелен *paclitaxel*.[77] Това проучване е изисквало само начална HER2-позитивност и повторното потвърждение на HER2-статус преди продължаване на *trastuzumab* не е било задължително. Експлораторен анализ разкрива, че HER2 позитивността се губи след ХТ от първа линия при 11 от 16 пациенти, подлежащи на оценка. Като се има предвид потенциалът за загуба на HER2-експресия с течение на времето, опити за анти-HER2 терапия на втора линия трябва да се прави след повторно потвърждение на HER2-положителност.

Съществува ентусиазъм около няколко нови агента, насочени към HER2. За ZW25 (биспецифично антитяло, насочено към HER2-домейните ECD2 и ECD4) има доказателства за добра поносимост и активност като монотерапия при претретирана група от HER2-позитивни злокачествени тумори.[78] *Margetuximab* също демонстрира поносимост и антитуморна активност при HER2-позитивни тумори.[79] Най-обещаващ в този момент е *trastuzumab deruxtecan* – хуманизирано моноклонално анти-HER2 антитяло, прикрепено към цитотоксичен инхибитор на топоизомераза I чрез разцепващ се линкер. DESTINY-Gastric01 е фаза II рандомизирано проучване, което оценява *trastuzumab deruxtecan* срещу ХТ в рефрактерна популация от пациенти с HER2-положителен СК и АГЕВ, които са прогресирали при ≥ 2 предходни терапии, включително *trastuzumab*.[80] *Trastuzumab deruxtecan* показва подобрена ОП (12.5 срещу 8.4 месеца) и СОО (51% срещу 14%) в сравнение с ХТ. Анализът на НС включва миелосупресия и интерстициална белодробна болест.

Имунотерапията също е успешно добавена към HER2-таргетираща терапия. Фаза II проучване показа, че *pembrolizumab* може безопасно да се комбинира с *trastuzumab* плюс ХТ при HER2-положителен метастатичен АГЕВ.[81] Резултатите демонстрират впечатляващи данни за комбинирания режим със СОО от 91% и средна ОП от 27.3 месеца в сравнение с ХТ плюс *trastuzumab* (RR 47%). Това предполага наличие на синергична полза от комбинирането на чекпойнт инхибитор със стандартен *trastuzumab* плюс ХТ.[71] Понастоящем ефикасността се оценява във фаза III рандомизирано, двойно-сляпо проучване KEYNOTE-811, което показва, че добавяне на *pembrolizumab* към *trastuzumab* и ХТ достоверно намалява размера на тумора, води до пълни отговори при някои участници и значително подобрява СОО.

Лечение с имунни чекпойнт инхибитори (PD-1/PD-L1-инхибитори). KEYNOTE-059[82] е фаза II изпитване на терапия с *pembrolizumab*

при пациенти с авансирал СК, които имат прогресия на болестта след ≥ 2 линии на терапия. Като цяло, СОО е 11.6%, а средната продължителност на отговора (СПО) е 8.4 месеца. Въпреки това, при пациенти с PD-L1-позитивни тумори (CPS ≥ 1) СОО е 15.5%, а СПО е 16.3 месеца. Тези резултати са в основата на одобрението на FDA на *pembrolizumab* за лечение на трета линия при PD-L1-положителен (CPS ≥ 1) СК. *Pembrolizumab* е сравнен с *paclitaxel* на втора линия при авансирал СК във фаза III рандомизирано проучване KEYNOTE-061.[83] В актуализиран анализ *pembrolizumab* не подобрява значимо преживяемостта в сравнение с *paclitaxel*. Въпреки това, *pembrolizumab* удължава числено ОП и показва нарастваща полза при по-високи стойности за PD-L1, с по-малко НС, свързани с лечението. KEYNOTE-062 е фаза III проучване, сравняващо *pembrolizumab,* със или без ХТ, срещу ХТ за лечение на първа линия при PD-L1-положителен (CPS ≥ 1) СК или АГЕВ. Сравнен с ХТ, *pembrolizumab* е с не по-лош резултат за ОП при пациенти с CPS ≥ 1.57. При пациенти с CPS ≥ 10 *pembrolizumab* подобрява ОП в сравнение с ХТ; тази разлика обаче не е статистически тествана. *Pembrolizumab* плюс ХТ не подобрява ОП или ПБП при пациенти с CPS ≥ 1 или ≥ 10.

Във фаза III проучване ATTRACTION-2 *nivolumab* показва полза за преживяемост в сравнение с плацебо при претретирани пациенти с авансирал СК (5.3 срещу 4.1 месеца).[84] Това проучване е проведено в азиатска популация и без необходимост за експресия на PD-L1. *Nivolumab* е одобрен в Япония за авансирал СК, рефрактерен към конвенционалната ХТ, независимо от PD-L1-експресия. *Nivolumab*, самостоятелно и в комбинация с *ipilimumab* (моноклонално антитяло, инхибиращо CTLA-4), е проучен в западни популации с АГЕВ, рефрактерен на ХТ, и демонстрира противотуморна активност с приемлив профил на токсичност.[85] CheckMate-649 е фаза III проучване, изследващо *nivolumab* плюс ХТ или *nivolumab* плюс *ipilimumab* срещу самостоятелна ХТ на първа линия при метастатичен HER2-отрицателен СК.[86] Първоначалните резултати показват, че при пациенти с PD-L1 CPS ≥ 5 *nivolumab* плюс ХТ срещу самостоятелна ХТ подобрява ОП (14.4 срещу 11.1 месеца) в междинен анализ и ПБП (7.7 срещу 6.1 месеца) в окончателен анализ. [87] Полза за СОО също е наблюдавана в цялата рандомизирана популация. Това проучване може да промени практиката и да направи ХТ плюс *nivolumab* нов стандарт за лечение на първа линия при HER2-отрицателен СК с PD-L1 CPS ≥ 5. Въпреки това, този режим все още не е одобрен от FDA, нито е известно какъв CPS оценка ще бъде използвана.

Инхибиторът на PD-L1 *avelumab* е тестван в клинично изпитване JAVELIN Gastric 300 с 371 рандомизирани пациенти. Изпитването не постига основната си крайна цел за подобряване на ОП (средно 4.6 срещу 5.0 месеца; HR 1.1; 95%CI 0.9-1.4, $p = 0.81$), нито за вторичните си крайни цели – ПБП (медиана 1.4 срещу 2.7 месеца; HR 1.73; 95%CI 1.4-2.2, $p > 0.99$) и СОО (2.2% срещу 43%).[88]

Комбинирани стратегии. ***Терапия с анти-PD-1 плюс мултикиназни инхибитори.*** Проучване във фаза Ib на *regorafenib* плюс *nivolumab* показа, че СОО е 44%, а средната ПБП е 5.6 месеца за пациенти с АГЕВ. Трябва да се отбележи, че 3 от 7 пациенти с АГЕВ, рефрактерни на предишни анти-PD-1 терапии, постигат обективен отговор с тази комбинация, подкрепяйки концепцията за преодоляване на резистентността към PD-1-блокада чрез *regorafenib*. Фаза III проучване (INTEGRATEIIb) изследва комбинация от *regorafenib* и *nivolumab* срещу стандартна ХТ на трета или по-късна линия за АГЕВ. В това изпитване могат да бъдат включени пациенти с предишни имунни чекпойнт инхибитори, включени във факторите на стратификация. Японско фаза II изпитване на *lenvatinib* плюс *pembrolizumab* на първа или втора линия демонстрира обещаващи резул-

тати за антитуморна ефикасност със СОО от 69% при пациенти с АГЕВ[89], но друго фаза II изпитване на *lenvatinib* плюс *pembrolizumab* (LEAP-005) установява само 10% СОО[90]. Резултатите за ефикасност в тези изпитвания са предварителни по своята същност, тъй като са фаза II нерандомизирани проучвания. Понастоящем е в ход допълнителна фаза III проучване на първа линия (LEAP-015) за *lenvatinib* плюс *pembrolizumab* плюс ХТ, последвани от *lenvatinib* плюс *pembrolizumab*, срещу самостоятелна ХТ. В условия на първа линия се провежда друго фаза III проучване при АГЕВ на *camrelizumab* (анти-PD-1 антитяло) плюс ХТ, секвенирани от *apatinib,* със или без *camrelizumab,* срещу ХТ (NCT03813784). В момента се провежда фаза II изпитване на *lenvatinib* плюс *pembrolizumab* за неоадювантно/адювантно лечение на СК (NCT04745988).

Терапия с PD-1- плюс HER2-инхибитори. Фаза II проучвания, оценяващи ефикасност на първа линия ХТ плюс *trastuzumab* в комбинация с *pembrolizumab*, показват обещаващи резултати със СОО от 76.7-91% и медиана на ПБП от 8.6-13.0 месеца.[91] Последвало фаза III проучване KEYNOTE-811 на *pembrolizumab* плюс *trastuzumab* и ХТ демонстрира статистически значимо (22.7%) подобрение на СОО в групата на *pembrolizumab* срещу плацебо (77.4% срещу 51.9%, $p \geq 0.00006$).[93] Пълен отговор също се наблюдават по-често в групата на *pembrolizumab*, отколкото в групата на плацебо (1.3% срещу 3.1%). Групата с *pembrolizumab* показва по-дълбоки отговори, отколкото плацебо (средна промяна от изходно ниво – 65% срещу 49%; ≥ 80% намаление от изходното ниво – 32.3% срещу 14.8%). Нежелани събития от *степен 3* или по-високо са регистрирани в 57.1% от групата на *pembrolizumab* срещу 57.4% в групата с плацебо. Тези междинни резултати от KEYNOTE-811 доведоха до ускорено одобрение от FDA за добавяне на *pembrolizumab* към *trastuzumab* и ХТ в лечението на първа линия при пациенти с HER2-положителен АГЕВ. Очакват се резултати от ОП и ПБП (двойни първични крайни цели).

Терапия с PD-1- плюс CTLA-4-инхибитори. В кохортата с АГЕВ на проучване CheckMate-032 показателят СОО е по-висок при пациенти с 1 mg/kg *nivolumab* плюс 3 mg/kg *ipilimumab* (24%), отколкото при тези с 3 mg/kg *nivolumab* (12%) или 3 mg/kg *nivolumab* плюс 1 mg/kg *ipilimumab* (8%).[94] Въпреки това, във фаза III изпитване CheckMate-649 включването в кохортата от 1 mg/kg *nivolumab* плюс 3 mg/kg *ipilimumab* беше прекратено по-рано от ХТ плюс *nivolumab* или рам само със самостоятелна ХТ. Наскоро са докладвани първи резултати от *nivolumab* плюс *ipilimumab* срещу ХТ.[95] *Nivolumab* плюс *ipilimumab* не подобрява ОП в сравнение с ХТ при пациенти с PD-L1 CPS ≥ 5 (медиана 11.2 срещу 11.6 месеца; HR ≥ 0.89, $p \geq 0.2302$). Полза за ПБП не е наблюдавана при *nivolumab* плюс *ipilimumab* срещу ХТ нито при CPS ≥ 5 (медиана 2.8 срещу 6.3 месеца), нито при която и да е от рандомизираните популации (медиана 2.8 срещу 6.1 месеца). Стойността на СОО е по-нисък при *nivolumab* плюс *ipilimumab* в сравнение с ХТ (27% срещу 47% при CPS ≥ 5; 23% срещу 47% във всички рандомизирани популации), въпреки че продължителността на отговор е подълга и при двата CPS ≥ 5 (13.2 срещу 6.9 месеца) и всички рандомизирани популации (13.8 срещу 6.8 месеца). По-дълга ОП (недостигната срещу 10.0 месеца, HR ≥ 0.28) и по-висока СОО (70% срещу 57%) с *nivolumab* плюс *ipilimumab* срещу ХТ са наблюдавани при всички рандомизирани пациенти с MSI-H тумори. Нежелани събития от *степен 3*/4 са докладвани при 38% от пациентите с *nivolumab* плюс *ipilimumab*. Понастоящем в азиатските страни се провежда фаза III изпитване (ATTRACTION-6), изследващо *nivolumab* плюс 1 mg/kg *ipilimumab* плюс ХТ, сравнени със самостоятелна ХТ.

Заключение

За персонализиране на терапията някои биомаркери, по-специално MSI, PD-L1, HER2, TMB и EBV, все повече позволяват идентифициране на популации, които най-вероятно ще се възползват от имуно- и таргетна терапия. Остават значителни предизвикателства при по-редките хистологични подтипове на СК и при тези без прердиктивни маркери. Що се отнася до анти-VEGF моноклоналните антитела, единствено *ramucirumab* показва ефикасност и безопасност при авансирал СК не само като монотерапия, но и в комбинация с *paclitaxel*. *Trastuzumab* запазва своето място като първа линия в комбинация с химиотерапия при HER2-позитивен локално авансирал или метастатичен СК. От останалите тествани молекули най-обещаващ на този етап е *trastuzumab deruxtecan*. От ТКИ-и само *apatinib* показа ефикасност и безопасност вcl фаза III проучване. Това предполага, че насочването към VEGFR-2 е критична стратегия за лечение при пациенти със СК. Следващата стъпка в антиангиогенната терапия е да се определи безопасността и ефикасността на комбинираната терапия с химиотерапевтични средства, като по-ранна възможност за лечение, или в перипоративни условия, да се оцени антиангиогенната терапия в комбинация с имунни чекпойнт инхибитори и да се установи клинично значим биомаркер. Предварителните резултати от *ramucirumab* в комбинация с анти-PD-1/PD-L1 терапия са окуражаващи. Имунната чекпойнт инхибиция става нов стандарт на таргетна терапия при напреднал или метастатичен СК и е представена в различни комбинации, със и без ХТ, на всяка терапевтична линия. Комбинираната терапия с *nivolumab* плюс ХТ постига клинично значима полза за ОП на първа линия при всички пациенти с авансирал аденокарцином на хранопровод и стомах и има одобрение в Европа (CPS ≥ 5), САЩ, Тайван и други страни. За пациенти с АГЕВ комбинацията от *pembrolizumab* плюс ХТ е одобрена в Европа (CPS ≥ 10) и САЩ. Освен това *pembrolizumab* има одобрение за пациенти с PD-L1 CPS ≥ 1 тумори в САЩ. При тумори с HER2-свръхекспресия комбинацията от *trastuzumab, pembrolizumab* и ХТ е одобрена в САЩ като избор за първа линия. За лечение на трета линия *nivolumab* е одобрен в Япония. Докато анти-PD-1/PD-L1 терапията се оказва успешна при подбрани пациенти, голяма група от тях не отговарят на това лечение или развиват резистентност. За да се преодолее това ограничение, се проучват редица нови биомаркери и бъдещи стратегии за лечение на СК (LAG-3, TIM-3 и IDO).

ЛИТЕРАТУРА

1. Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, et al. Medical management of gastric cancer: A 2017 update. *Cancer Med* 2018; 7: 123-33
2. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461-2471
3. Song Z, Wu Y, Yang J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39 (7): 1010428317714626. doi: 10.1177/1010428317714626.
4. Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (3): 264-279
5. Macedo F, Ladeira K, Longatto-Filho A, Martins SF. Gastric cancer and angiogenesis: Is VEGF a useful biomarker to assess progression and remission? *J Gastric Cancer* 2017; 17 (1): 1-10
6. Brown LF, Berse B, Jackman RW, et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1993; 53 (19): 4727-4735

7. Takahashi Y, Cleary KR, Mai M, et al. Significance of vessel count and vascular endothelial growth factor and its receptor (KDR) in intestinal-type gastric cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2 (10): 1679-1684
8. Hironaka Sh.Anti-angiogenic therapies for gastric cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2019; 15 (4): 208-217
9. Tyczyńska M, Kędzierawski P, Karakuła K, et al.Treatment strategies of gastric cancer – molecular targets for anti-angiogenic therapy: A state-of-the-art review. *J Gastrointest Cancer* 2021; 52: 476-488
10. Kozak J, Forma A, Czeczelewsk, et al. Inhibition or reversal of the epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer: Pharmacological approaches. *Int J Mol Sci* 2020; 22 (1): 277
11. Zang M, Hu L, Zhang B, Zhu, et al. Luteolin suppresses angiogenesis and vasculogenic mimicry formation through inhibiting Notch1-VEGF signaling in gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 490 (3): 913-919
12. Lee H, Lee JH, Jung KH, et al. Deguelin promotes apoptosis and inhibits angiogenesis of gastric cancer. *Oncol Rep* 2010; 24 (4): 957-963
13. Zheng L, Li D, Xiang X, et al. Methyl jasmonate abolishes the migration, invasion and angiogenesis of gastric cancer cells through down-regulation of matrix metalloproteinase 14. *BMC Cancer* 2013; 13: 74. http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/74
14. Song Z, Wu Y, Yang J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39 (7). 1010428317714626. doi: 10.1177/1010428317714626.
15. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209
16. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: Targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18: 476-484
17. Janjigian YY, Sanchez-Vega F, Jonsson P, et al. Genetic predictors of response to systemic therapy in esophagogastric cancer. *Cancer Discov* 2018; 8: 49-58
18. 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
19. Togasaki K, Sukawa Y, Kanai T, et al. Clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of unresectable advanced or recurrent gastric cancer: an evidence-based review of therapies. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 8239-8250
20. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2016; 16 (5): 275-287
21. Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr virus-infected gastric cancers. *Oncotarget* 2016; 7 (22): 32925-32932
22. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): A multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (6): 717-726
23. Xiao Z, Xing S, Yingjie S, et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8 (34): 57386-57398
24. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, et al. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3129-3140
25. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 884-896
26. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43–9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099-7109
27. Laird AD, Vajkoczy P, Shawver LK, et al. SU6668 is a potent antiangiogenic and antitumor agent that induces regression of established tumors. *Cancer Res* 2000; 60: 4152-4160
28. Hamberg P, Verweij J, Sleijfer S. (Pre-)clinical pharmacology and activity of pazopanib, a novel multikinase angiogenesis inhibitor. *Oncologist* 2010; 15: 539-547
29. Hironaka Sh. Anti-angiogenic therapies for gastric cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2019; 15 (4): 208-217
30. Kozak J, Forma A, Czeczelewski M, et al. Inhibition or reversal of the epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer: pharmacological approaches. *Int J Mol Sci* 2020; 22 (1): 277
31. Zang M, Hu L, Zhang B, et al. Luteolin suppresses angiogenesis and vasculogenic mimicry formation through inhibiting Notch1-VEGF signaling in gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 490 (3): 913-919

32. Lee H, Lee JH, Jung KH, et al. Deguelin promotes apoptosis and inhibits angiogenesis of gastric cancer. *Oncol Rep* 2010; 24 (4): 957-963

33. Tsuboi K, Matsuo Y, Shamoto T, et al. Zerumbone inhibits tumor angiogenesis via NF-κB in gastric cancer. *Oncol Rep* 2014; 31 (1): 57-64

34. Zheng L, Li D, Xiang X, et al. Methyl jasmonate abolishes the migration, invasion and angiogenesis of gastric cancer cells through down-regulation of matrix metalloproteinase 14. *BMC Cancer* 2013; 13: 74. http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/74

35. Shi J, Lu Y, Wei P, et al. Sanjie decoction inhibits angiogenesis in gastric cancer through Interleukin-8-linked regulation of the vascular endothelial growth factor pathway. *J Ethnopharmacol* 2016; 189: 230-237

36. Bramhall SR, Hallissey MT, Whiting J, et al. Marimastat as maintenance therapy for patients with advanced gastric cancer: A randomised trial. *Br J Cancer* 2002; 86 (12): 1864-1870

37. Pinto C, Di Fabio F, Barone C, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *Br J Cancer* 2009; 101 (8): 1261-1268

38. Lordick Fl, Kang Y-K, Chung H-Cl, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): A randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (6): 490-499

39. Satoh T, Lee KH, Rha SY, et al. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18 (4): 824-832

40. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-3976

41. Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer* 2015; 18: 168-176

42. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31-39

43. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224-1235

44. Janjigian YY, Ku GY, Chou JF, et al. Phase II study of FOLFOX plus regorafenib (REGO) in patients with unresectable or metastatic esophagogastric (EG) cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4053

45. Pavlakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, et al. Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): A multinational placebo-controlled phase II trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2728-2735

46. Janjigian YY, Vakiani E, Ku GY, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with chemotherapy refractory metastatic esophageal and gastroesophageal (GE) junction cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0134731

47. Martin-Richard M, Gallego R, Pericay C, et al. Multicenter phase II study of oxaliplatin and sorafenib in advanced gastric adenocarcinoma after failure of cisplatin and fluoropyrimidine treatment. A GEMCAD study. *Invest New Drugs* 2013; 31: 1573-1579

48. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, et al. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: eCOG 5203. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2947-2951

49. Kang Y, Lee KH, Shen L, et al. Randomized phase II study of capecitabine and cisplatin with or without sorafenib in patients with metastatic gastric cancer: sTARGATE study. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl_4): iv210-iv253

50. Kim ST, Lee J, Lee SJ, et al. Prospective phase II trial of pazopanib plus CapeOX (capecitabine and oxaliplatin) in previously untreated patients with advanced gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 24088-24096

51. Kim ST, Ahn S, Lee J, et al. Value of FGFR2 expression for advanced gastric cancer patients receiving pazopanib plus CapeOX (capecitabine and oxaliplatin). *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 1231-1237

52. Thuss-Patience PC, Al-Batran SE, Siveke JT, et al. Pazopanib and 5-FU/oxaliplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer: paFLO, a randomized phase II study from the AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie). *J Clin Oncol* 2015; 33: 4033

53. Bang YJ, Kang YK, Kang WK, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011; 29: 1449-1458

54. Moehler M, Mueller A, Hartmann JT, et al. An open-label, multicentre biomarker-oriented AIO phase II trial of sunitinib for patients with chemo-refractory advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1511-1520

55. Yi JH, Lee J, Lee J, et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer* 2012; 106: 1469-1474

56. Moehler M, Gepfner-Tuma I, Maderer A, et al. Sunitinib added to FOLFIRI versus FOLFIRI in patients with chemorefractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower esophagus: a randomized, placebo-controlled phase II AIO trial with serum biomarker program. *BMC Cancer* 2016; 16: 699

57. Xu R, Zhang D, Shen L, et al. A Phase I/II trial of fruquintinib in combination with paclitaxel for second-line treatment in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 4S): Abstr 128

58. Alsina M, Ko H, Paredes GD, et al. Clinical and pharmacodynamic (PD) results of TEL0805 trial: a phase II study of telatinib (TEL) in combination with capecitabine (X) and cisplatin (P) as first-line treatment in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): Abstr. 4122

59. Koizumi W, Yamaguchi K, Hosaka H, et al. Randomised phase II study of S-1/cisplatin plus TSU-68 vs S-1/cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 2079-2086

60. Li J, Qin S, Xu J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: Results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3219-3225

61. Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1448-1454

62. Liu X, Qin S, Wang Z, et al. Early presence of anti-angiogenesis-related adverse events as a potential biomarker of antitumor efficacy in metastatic gastric cancer patients treated with apatinib: a cohort study. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 153

63. Cunningham D, Al-Batran SE, Davidenko I, et al. RILOMET-1: An internationalphase III multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine(ECX) as first-line therapy in patients with advanced MET-positive gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl 15): TPS4153

64. Doi T, Kang YK, Muro K, Jiang Y, et al. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of rilotumumab in combination with cisplatin and capecitabine (CX) as first-line therapy for Asian patients (pts) with advanced METpositive gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: the RILOMET-2 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl 3): TPS226

65. Shah MA, Bang YJ, Lordick F et al. Effect of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without onartuzumab in HER2-negative, MET-positive gastroesophageal adenocarcinoma: The MET gastric randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 620-627

66. Doi T, Muro K, Boku N, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1904-1910

67. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, et al. Everolimus for previously treated advanced gastriccancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3935-3943

68. Lordick F, Schuler M, Al-Batran SE, et al. Claudin 18.2 – a novel treatment target in the multicenter, randomized, phase II FAST study, a trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without the antiCLDN18.2 antibody IMAB362 as 1st line therapy in advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancer. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 9): mdw582.001

69. Tureci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study. *Ann Oncol* 2019; 30: 1487-1495

70. Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, et al. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer* 2013; 16 (2): 261-267

71. 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: 687-697

72. Janjigian YY, Sanchez-Vega F, Jonsson P, et al. Genetic predictors of response to systemic therapy in esophagogastric cancer. *Cancer Discov* 2018; 8: 49-58

73. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/ LOGiC—A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 443-451

74. Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN – a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2039-2049

75. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): An international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 640-653

76. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): Final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1372-1384

77. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT study). *J Clin Oncol* 2020; 38: 1919-1927

78. Meric-Bernstam F, Beeram M, Mayordomo JI, et al. Single agent activity of ZW25, a HER2-targeted bispecific antibody, in heavily pretreated HER2-expressing cancers. *J Clin Oncol* 2018; 36 (15 Suppl): 2500

79. Bang YJ, Giaccone G, Im SA, et al. First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2017; 28: 855-861

80. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2419-2430

81. Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 821-831

82. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. Phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018; 4 (5): e180013

83. Fuchs CS, Ozguroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated patients with PD-L1–positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC): update from the phase III KEYNOTE-061 trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (15 Suppl): 4503

84. Boku N, Kang YK, Satoh T, et al. 617OA Phase 3 study of nivolumab (Nivo) in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/ GEJ) cancer: updated results and subset analysis by PD-L1 expression (ATTRACTION-02). *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 5): v209-v268

85. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2836-2844

86. Moehler MH, Janjigian YY, Adenis A, et al. CheckMate 649: a randomized, multicenter, open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) or nivo + chemotherapy (CTX) versus CTX alone in patients with previously untreated advanced (Adv) gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36 (4 Suppl): TPS192

87. Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. LBA6_PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/ GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S1191

88. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018; 29 (10): 2052-2060

89. Kawazoe A, Fukuoka S, Nakamura Y, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): An open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1057-1065

90. Chung HCC, Lwin Z, Gomez-Roca CA, et al. LEAP-005: A phase 2 multicohort study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated selected solid tumors – Results from the gastric cancer cohort. *J Clin Oncol* 2021; 39: 4030

91. Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: An open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 821-831

92. Rha SY, Lee C-K, Kim HS, et al. Targeting HER2 in combination with anti-PD-1 and chemotherapy confers a significant tumor shrinkage of gastric cancer: A multi-institutional phase Ib/II trial of first-line triplet regimen (pembrolizumab, trastuzumab, chemotherapy) for HER2-positive advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 202; 38: 3081

93. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 2021; 600: 727-730

94. Janjigian YY, Bendell JC, Calvo E, et al. CheckMate-032: Phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2016; 34: 4010

95. Janjigian Y, Ajani J, Moehler MH, et al. LBA7 Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (Chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 study. *Ann Oncol* 2021; 32: S1329-S1330

КОНТРОЛ НА АНЕМИЯ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, ЗАЩО, КАКВО, КАК

проф. д-р Маргарита Генова, дм
проф. д-р Георги Балаценко, дм

Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – София

КОНТРОЛ НА АНЕМИЯ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ – КОГА, ЗАЩО, КАКВО, КАК

проф. д-р Маргарита Генова, дм
проф. д-р Георги Балаценко, дм

Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – София

ОБЗОР

Анемията при злокачествените заболявания, включително и при стомашен карцином (СК), е най-честото съпътстваща хематологична патология. Патогенезата ѝ е мултифакторна, като механизмите, водещи до появата ѝ, включват участието на фактори, свързани с конкретния пациент и евентуален наличен коморбидитет, с вида и стадия на конкретното злокачественото заболяване, както и с вида и интензивността на провежданото оперативно и/или цитостатично лечение. Наличието на анемия влияе неблагоприятно върху качеството на живот (КнЖ), терапевтичните резултати и общата преживяемост (ОП), поради което установяването ѝ е от ключово значение и при всички пациенти със СК следва да се търси наличие на анемия, а при наличие на такава да се определи вида ѝ и да се оцени нейната тежест. Изследванията в тази насока следва да се проведат към момента на диагнозата на СК, периоперативно, както и в хода и след провежданата химиотерапия (ХТ). Спектърът на необходимите изследвания включва определяне на основните хематологични параметри, изследване на желязната хомеостаза, нивото на витамин B_{12} и фолати, търсене на данни за кървене и хемолиза, оценка на бъбречната функция, наличие на хронично възпаление, наследствени анемии, хормонален дисбаланс и др. За лечението на анемията се прилагат: еритроцитни трансфузии, стимулиращи еритропоезата агенти (СЕА-и) и интравенозни инфузии (I.V.) на желязо. Преливането на еритроцитни концентрати води до бързо нарастване на хемоглобина и хематокрита и подобряване на свързаните с анемията симптоми. Същевременно прилагането им крие редица потенциални странични явления и усложнения: риск от тромботични усложения, трансфузионни реакции, циркулаторно претоварване, инфекции, имуносупресия и др. В тази насока за оптимизиране на трансфузионната стратегия е важно ранното откриване на анемията и прилагане на СЕА-и, минимизиране на ятрогенната загуба на кръв и оптимизиране на специфичния физиологичен толеранс на пациентите към

анемията. Решението за необходимостта от хемотрансфузии при даден пациент се основава на комплексна оценка, включваща както нивото на хемоглобин, така и наличието на свързана с анемията симптоматика и съпътстващия коморбидитет. Друг подход с ключово значение за корекция на анемията, позволяващ амбулаторно лечение и постигане на стабилни нива на хемоглобина, са СЕА-и. Основен проблем при прилагането им е повишеният риск от тромбоемболични усложнения, което изисква внимателна оценка при всеки отделен пациент. Интравенозната заместителна терапия с желязо притежава потенциал за засилване на ефективността на СЕА-и, докато пероралното желязо е с ниска ефективност. Оптималното овладяване на анемичния синдром е важно не само за подобряване на КнЖ на пациентите със СК, но позволява оптимизиране на противотуморното лечението и подобрени клинични резултати.

Увод

Анемията при злокачествени заболявания е най-честото съпътстващо хематологично нарушение, установявано към момента на диагнозата или в хода на клиничното протичане, като най-общо, при пациенти със солидни тумори, анемия се доказва в 30-50% от случаите.[1, 2] Това е усложнение с мултифакторна етиология, което значимо повлиява качеството на живот (КнЖ), ефективността на терапията и клиничния изход.

Честота на анемия при злокачествени заболявания и стомашен карцином (СК)

Честотата на анемията при злокачествените заболявания варира в широки граници в зависимост от: (1) параметрите на лабораторните показатели и нивото на хемоглобина, използвани за дефиниране на състоянието; (2) вида на конкретното заболяване и неговия стадий; (3) възрастта на пациентите; (4) момента на изследването – към диагноза или по време на клиничното протичане и (5) вида и интензивността на прилаганото лечение.

В редица по-ранни проучвания се обсъждат само случаите с по-тежка анемия, с ниво на хемоглобина < 80.0 g/l, което е свързано със сериозни физиологични последствия, докато напоследък редица проучвания подкрепят идеята, че дори наличието на лека анемия (хемоглобин < 120.0 g/l) има значително въздействие върху КнЖ и цялостната прогноза.[3] Според The European Cancer Anaemia Survey (ECAS) при анализиране на 14520 пациенти със злокачествени заболявания анемия е установена общо при 39.3% от тях, между които: 29.3% с лека анемия (хемоглобин 100-119 g/l), 8.7% с умерена анемия (хемоглобин 80-99 g/l) и 1.3% с тежка анемия (хемоглобин < 80 g/l).

Наличието на анемия варира в широки граници в зависимост от вида на конкретното, основно малигнено заболяване. Така например, при гинекологични неоплазии наличие на анемия се установява в 49.1% от пациентите при първоначалното изследване (до 81.4%, ако се вземе предвид наличието ѝ в който е да е момент от проследяването), при белодробен карцином – в 37.6% (съответно до 77.0%), при карцином на гърдата – в 30.4% (до 62.2%), при гастроинтестинални/колоректални карциноми – в 38.9% (до 60.6%), при карциноми на глава/шия – 24.9% (до 51.7%) и при урогенитални карциноми – 29.2% (до 50.7%).[4] При СК анемия се устано-

вява в 10-30% от пациентите с авансирала болест.[5]

От друга гледна точка, при пациенти с анемия най-често установяваните неоплазии са колоректален карцином (22.5%), авансирал СК (16.1%), карцином на гърда (9.6%) и цервикален карцином, бъбречноклетъчен карцином (6.4%), карцином на пикочния мехур и карцином на щитовидната жлеза (всеки един по 6.4%).[6]

Най-често появата на анемия се свързва с наличието на подлежащи хронични заболявания, хронични възпаления, хронични бъбречни заболявания, железен дефицит, включително и т.нар. необяснима възрастово-асоциирана анемия.[7] Това обуславя и нарастване на честотата на анемичните състояния в общата популация, без оглед на механизмите, водещи до появата ѝ, с напредване на възрастта от 15% при лица на възраст 64-69 години и до 37% при тези на възраст над 90 години. От друга страна, наличието на анемия е един от водещите индикатори за подлежащо злокачествено заболяване, като вероятността за наличие на неоплазия значимо нараства с напредване на възрастта от около 4% от лицата с анемия на възраст 40-59 години, на 8.0% на възраст 60-69 години и достига > 21.6% при тези на възраст над 70 години.[6] Анемия се установява към момента на диагнозата в 31% от нелекувани новодиагностицирани пациенти с нехематологични неоплазии, в 42% от лекуваните новодиагностицирани пациенти, в 49% от пациентите с персистиращо/рецидивиращо заболяване и при 31% от тези, постигнали ремисия.[3]

При пациенти със злокачествени заболявания прилагането на оперативно лечение и свързаната с него кръвозагуба, самостоятелно или с последваща цитотоксична химиотерапия/лъчелечение (ХТ/ЛЛ), може да утежни една вече съществуваща анемия или да доведе до появата на такава при отсъствието ѝ към момента на диагнозата.[8, 9] Така например, при проучване на 4426 пациента, получили ХТ по повод злокачествено заболяване, при 89.5% от случаите е установена анемия в хода на ХТ, вкл. тежка в 7.6% и животозастрашаваща в 0.9%.[10]

Патогенеза на анемия при злокачествени заболявания и СК

Анемията при пациенти със злокачествени заболявания обикновено е мултифакторна и се обуславя от: 1) съпътстващи подлежащи нарушения; 2) въздействия на самата неоплазия и 3) ефекти на антитуморното лечение. Спектърът от възможни подлежащи нарушения, в резултат на които може да настъпят промени в еритроидния ред и намален капацитет за обмен на кислород, е изключително широк: кървене, хранителни дефицити, хемолиза, наследствени заболявания, бъбречни заболявания и намалени нива на еритропоетин, хормонална дисфункция, хронично възпаление или комбинация от няколко. Самата неоплазия притежава съществен потенциал за влошаване на показателите на анемия както чрез директно намаляване на хемопоезата чрез костномозъчна инфилтрация и/или продукция на цитокини, потискащи пролиферацията на еритридните прогенитори и/или намаляващи тяхната преживяемост, така и индиректно чрез хронична кръвозагуба в резултат на инфилтрация, засягаща съдове, промени в коагулацията, допълнителни хранителни дефицити от намален апетит или проблем с приема на храна, имуномедиирана хемолиза. Не на последно място самото антитуморно лечение има своя принос, включително оперативната кръвозагуба, както и комплексната роля на ХТ за т.нар. анемия, индуцирана от ХТ (ХИА), най-вече чрез своята миелотоксичност и директна увреда

Фигура 1. *Основни патогенетични фактори за анемия при пациенти със СК*

на хемопоезата, както и чрез допълнителна нефротоксичност и намалена еритропоетинова продукция, които в допълнение имат кумулиращ ефект в хода на терапията.[1]

Диагностични подходи

Прецизирането на характера и тежестта на анемичния синдром е предпоставка за избор на подходяща стратегия на антианемично лечение, основните цели на което са да се намали вероятността от необходимост от трансфузии и да се подобри функционалното състояние на пациента. Оценката на анемията включва два основни компонента: 1) изяснява на причините за анемията; 2) преценка на тежестта и праговите стойности за инициране на противоанемично лечение.

Вид анемия. Независимо че анемията е едно от най-широко разпространените нарушения, основен проблем си остава дефинирането на прагови стойности на лабораторните показатели при определянето на едно състояние като анемия. Систематичен анализ на проучвания на анемия при пациенти със злокачествени заболявания, с изключение на случаи, индуцирани от ХТ, публикувани през периода 1966-2003 г., установява, че между 30% и 90% от пациентите с карцином имат анемия, като данните варират в широки граници според използваното определение за анемия (напр. 7%, когато състоянието е определено като ниво на хемоглобин < 90 g/L, до 86%, когато анемията е определена като стойност на хемоглобина < 110.0 g/L).[11] Друг систематичен анализ на 35 публикувани ръководства за диагностика и лечение на желязодефицитна анемия показва, че само 5 от тях (American Academy of Pediatrics – AAP, Crohn's & Colitis Foundation, National Comprehensive Cancer Network – NCCN, American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG и American Academy of Family Practitioners – AAFP) изобщо предос-

Таблица 1. *Препоръчителни изследвания за оценка на анемията*

Препоръчителни изследвания за оценка на анемия	
Основни параметри	Хемоглобин, хематокрит, MCV, MCH, ПКК с ДКК – микроскопско изследване на хемограма, ретикулоцити
Параметри на желязото	Серумно желязо, TIBC, TSAT, серумен феритин
Други дефицити	Витамин B_{12}, фолати
Хемолиза	Директен антиглобулинов тест (Coomb's DAT), DIC-панел, лактат дехидрогеназа (LDH), хаптоглобин, индиректен билирубин
Кървене	Фекален тест за окултна кръв (FOBT)
Оценка на бъбречната функция	GFR < 60 ml/min/1.73 m^2
Анемия на хронично възпаление	CRP, СУЕ
Наследствени анемии	Анамнеза
Хормонален дисбаланс	Анамнеза, хормонални изследвания

Забележка: Когато причината за анемия при пациенти с карцином не може с категоричност да се определи, тя се класифицира като карцином-индуцирана анемия (КИА).

тавят определени измервания (по отношение на хемоглобина) за оценка на наличието на анемия, като само 4 включват и дефиниции за дефицит на желязо[12], а само едно (AAFP) има ясно определение на желязодефицитна анемия. Обикновено анемията се дефинира по отношение само на измерванията на хемоглобина, като се прилагат праговите стойности на WHO, основно ограничение на които е липсата на основана на доказателствата обосновка и контекстът на хранителните дефицити, за които те са разработени. Ръководството на NCCN възприема стойности на хемоглобина < 110 g/L или намаляване до < 20 g/L под изходната стойност при отделния пациент.

В допълнение според тези тези ръководства наличието на дефицит на желязо следва да се потвърди посредством стойностите на серумен феритин (sFer) и процент на трансферинова сатурация (TSAT), изчислен или като съотношение на желязо към трансферин, или на желязо към общ желязо-свързващ капацитет. Дефицитът на желязо се определя от Crohn and Colitis Foundation и American College of Cardiology (ACC) при sFer < 100 ng/mL или ако е налице sFer > 100 ng/mL при TSAT < 20%, докато NCCN възприема по-широки граници на sFer – 30-800 ng/mL и TSAT< 20-50%. Параметърът TSAT се утвърждава като надежден, като основното му ограничение е в това, че се изчислява на базата на серумно желязо и се влияе от промените в тези стойности, които могат да намалеят при инфекции, възпаление, злокачествено заболяване или да се увеличат при чернодробно заболяване.[13] Основното ограничение на феритина е фактът, че като острофазов параметър отразява широк спектър от нарушения и не винаги е надежден индикатор на железен дефицит.[14, 15] Съдържанието на хемоглобин в ретикулоцитите (CHr) на практика се очертава като друг надежден параметър, който се влияе само от количеството на желязо, тъй като ретикулоцитите се отделят от еритробластите след синтеза на хемоглобин, преминават в периферната кръв и се превръщат в зрели еритроцити в рамките на няколко дни. Метаанализ на 17 проучва-

ния определя CHr като по-добър биомаркер в сравнение с MCV и феритин, но с по-ниска ефикасност от TSAT. Проучването има редица ограничения и предполага необходимост от допълнителни данни.[16]

Макар и много рядко срещана, микроангиопатичната хемолитична анемия (МАНА) с тромбоцитопения и органна недостатъчност, причинена от тумор-асоциирана тромботична микроангиопатия (ТМА), е животозастрашаваща онкологична спешност. В обзор върху всички публикувани за периода 1979-2012 г. случаи 26.2% (44/168) са със СК, макар че до момента общият им брой остава по-малко от 60, главно като единични случаи или малки едноцентрови серии. Пациентите се характеризират с констелация на Coombs-отрицателна хемолитична анемия при наличие на шизоцити в хемограма и тромбоцитопения. Бързата диагноза и прецизно разграничаване от други форми на ТМА е от решаващо значение за избор на подходяща терапия, която основно е насочена към лечение на подлежащото злокачествено заболяване (ХТ, имунотерапия).[17, 18]

Тежест на анемията. Засега липсват систематични и/или метаанализи относно приложимостта на различните системи за оценка на тежестта на анемията. В Европа и Америка е възприета скалата на National Cancer Institute (NCI), основана на терминологията за нежелани събития на U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE)[19, 20], която се отличава от скалата на WHO[21] основно по идентифицирането на леката и умерена анемия. Китай работи със собствена система за оценка, основана на клиничната практика и терапевтичните методи [https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23--archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control.[22]

Клинична значимост на анемията

Анемията е доказан независим неблагоприятен прогностичен фактор при пациенти със злокачествени заболявания. Систематичен анализ на 60 проучвания показва 65% общо увеличение на риска от смърт при онкологични пациенти с данни за анемия в сравнение с пациентите без анемия.[23] Влиянието на анемията върху преживяемостта е свързано със забавяне или невъзможност за завършване на лечението, по-слаб отговор към цитотоксично лечение поради недостатъчни нива на кислород, активиране на фак-

Таблица 2. *Системи за оценка на тежестта на анемията*

	NCI/CTCAE	WHO	Китай
Ниво 0 (норма)	Мъже > 120 g/l Жени > 110 g/l	≥ 110 g/l	Мъже > 120 g/l Жени > 110 g/l
Ниво 1 (лека)	Мъже 100-120 g/l Жени 100-110 g/l	95-109 g/l	Мъже 91-120 g/l Жени 91-110 g/l
Ниво 2 (умерена)	80-100 g/l	80-94 g/l	61-90 g/l
Ниво 3 (тежка)	65-79 g/l	65-79 g/l	31-60 g/l
Ниво 4 (изключително тежка, животозастарашаваща)	< 65 g/l	< 65 g/l	< 30 g/l
Ниво 5	Смърт		

тори, индуцирани от хипоксия (HIFs), които се считат за основни регулатори на прогресията на карцинома, и резистентност към ЛЛ и ХТ посредством ъпрегулацията на гени, участващи в ангиогенезата, имунното избягване и метаболитното препрограмиране на малигнените клетки.[24]

Друг систематичен анализ на проучвания за анемия при пациенти със злокачествени заболявания, с изключение на случаи, индуцирани от ХТ, публикувани през периода 1966-2003 г., установява положителна асоциация между КнЖ и нива на хемоглобина в 15 от 16 проучвания.[11] Като се има предвид влиянието на анемията върху КнЖ, прогресията на заболяването и преживяемостта при пациенти с карцином, адекватните стратегии за лечение изглеждат от първостепенно значение. Няколко проучвания показват, че лечението на КИА определя значително подобрение на КнЖ[25], особено при пациенти с лека до умерена анемия. Може също да има потенциал да подобри поносимостта и ефикасността на противораковото лечение с възможно въздействие върху прогнозата.[26-28]

Метаанализ върху 17 проучвания от Чехия, Австрия, Китай, Япония, Корея и Тайланд, публикувани между 1995 и 2018 г. и включващи 13154 пациенти със СК, показва общо 36% предоперативна анемия (95%CI 27-44%), която се асоциира с лоша обща преживяемост (ОП) и значително по-ниска преживяемостта без болест (ПББ) в сравнение с пациенти без анемия. Тези констатации се потвърждават и от субгруповите анализи.[29] Шестнадесет от проучванията оценяват връзката между предоперативната анемия и ОП и показват по-кратка ОП при наличие на анемия (HR 1.33; 95%CI 1.21-1.45, I^2 48.9%), което се потвърждава и от субгруповите анализи според размера на изследваната група и дефинираните прагови стойности (прагова стойност ≥ 110 g/l: HR 132; 95%CI 1.21-1.44, I^2 28,4%; прагова стойност < 110 g/l: HR 1.48; 95%CI 1.21-1.80, I^2 31.3%; размер на групата ≥ 500: HR 1.27; 95%CI 1.16-1.39, I^2 42.4%; размер на групата < 500: 95%CI 1.18-1.86, I^2 50.8%). В допълнение, обединеният резултат, основан на мултивариационен анализ на HRs, остава значим (HR 1.25; 95%CI 1.13-1.39, I^2 45.9%). Резултатите се потвърждават и в субгрупови анализи при стратифициране според стадий на тумора, качество на изследването и страна на публикуване, което подтвърждава небрагоприятна ОП при предоперативна анемия. Шест от проучвания оценяват връзката между предоперативната анемия и ПББ и показват значимо по-кратка ПББ при наличие на анемия (HR 1.62; 95%CI 1.13-2.32, I^2 91.1%). Субгруповите анализи според размера на изследваната група, праговата стойност, вида на анализа и държавата на публикуване показват, че прогностичната стойност според ПББ е сходна при изследване на ≥ 500 пациенти (HR 1.55; 95%CI 1.03 -2.31, I^2 83.1%), прагова стойност на хемоглобина ≥ 110 g/l (HR 1.62; 95%CI 1.06-2.49, I^2 84.9%), едновариантен HR (HR 2.07; 95%CI 1.21-3.2, I^2 84.6%) и проучвания в азиатски страни (HR 1.62; 95%CI 1.13-2.32, I^2 91.1%). В допълнение, налице е тенденция за по-кратка ПББ, когато размерът на групата е < 500 пациенти (HR 1.76; 95%CI 0.94-3.26, I^2 90.6%), но този анализ не е проведен в неазиатските страни, което ограничава заключенията. Едно от ограниченията на метаанализа е, че включените в него проучвания са по-скоро кохортни, отколкото рандомизирани контролирани проучвания. Въпреки че проведеният анализ на потенциалното значение на хетерогенността на данните в отделните проучвания да не показва значимо влияние върху резултатите, допълнителни широкомащабни многоцентрови проучвания върху хомогенни популации и стратегии за лечение са необходими за категорично дефи-

ниране на тази прогностична стойност.

Липсват систематични и метаанализи на потенциалното прогностично значение на ниските нива на хемоглобина при пациенти с авансирал и метастатичен СК, които са подложени на ХТ. Публикувани са няколко ретроспективни едноцентрови проучвания върху средно 382 пациенти (от 137-615), резултатите от които както при унивариационен, така и при мултивариационен анализ насочват към значимо по-кратка преживяемост при пациенти с анемия. Освен ретроспективният характер на тези серии, проблем представлява и прилагането на различни прагови стойности. *Ma et al*., 2021, и *Ye et al.*, 2015, установяват връзка със значимо по-кратка ОП при пациенти с начални стойности на хемоглобина < 90 g/l (съответно HR 0.71; 95%CI 0.53-0.96, $p = 0.024$ и HR 0.584; 95%CI 0.433-0.787, $p = 0.004$), без да е възможно подобрение дори след корекция на стойностите чрез трансфузии в проучването на *Ye et al*.[30, 31] Подобни резултати са публикувани при прилагане на прагова стойност от < 80 g/l от *Li et al*., 2020 (HR 1.608; 95%CI 1.109-2.332, $p = 0.012$).[5] *Wei et al*., 2020, съобщават за прогностичен потенциал за ОП на нива на хемоглобина < 100 g/l след ХТ (HR 1.187; 95%CI 1.072-1.302, $p = 0.048$), а *Li et al*., 2020 – за прогностичния потенциал на намаляването на хемогобина с ≥ 30 g/l както по отношение на ОП (HR 1.244; 95%CI 1.002-1.546, $p = 0.048$), така и на преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 1.594; 95%CI 1.302-1.951, $p < 0.001$).[5, 32] По-кратка ПБП се установява и при пациенти с < 110 g/l, подлежащи на имунотерапия с чекпойнт инхибитор (HR 0.46; 95%CI 0.26-0.82, $p = 0.008$).[33] На базата на тези резултати някои от изследователските екипи включват нивото на хемоглобина като елемент на прогностични точкови системи, които следва да бъдат доказани проспективно в добре контролирани проучвания върху по-големи пациентски кохорти.

Принципи на лечение

Опциите за лечение на анемията при пациенти със злокачествени заболявания включват: (1) кръвопреливане, (2) прилагане на стимулиращи еритропоезата агенти (СЕА) и (3) I.V. инфузии на желязо.

Хемотрансфузии. Преливането на еритроцитни концентрати при онкоболни с анемия имат две съществени преимущества спрямо останалите опции за корекция на анемията: (1) незабавно нарастване на стойностите на хемоглобина и хематокрита в 100% от случаите и (2) бързо подобряване на свързаните с анемията симптоми. В този смисъл преливането на еритроцитни концентрати са най-добрият избор при пациенти, при които се налага незабавна корекция на анемията. Всяка 1 единица еритроцитен концентрат има хематокрит, вариращ между 50% и 80%, и по-правило съдържа 42.5-80 g хемоглобин (147-278 mg желязо), като преливането ѝ е свързано със средно нарастване концентрацията на хемоглобина с 10 g/l и на нивото на хематокрита с 3% при възрастни с нормални размери, при които липсва едновременно кръвозагуба.[34] Същевременно, прилагането им е свързано с редица потенциални и добре известни странични явления и усложнения: повишен риск от тромботични усложнения, трансфузионни реакции и циркулаторно претоварване, предаване на известни/неизвестни патогени, повишен риск от инфекции поради имуносупресия и др.[35]

В допълнение, през последните години един широко дискутиран въпрос е доколко алогенните кръвопреливания имат неблагоприятно въздействие върху прогнозата при пациенти със СК, особено в контекста на периоперитивните хемотрансфузии. Проблемът е обект на няколко системни и метаанализи. В метаанализ на 16 проучвания от 7 страни са включени 9189 пациенти, оперирани по повод СК, от които 4117 (44.8%)

са получили периоперативни алогенни хемотрансфузии. Въз основа на анализираните данни е установено, че пациенти, получили хемотрансфузии, са с подчертано по-неблагоприятна прогноза спрямо тези без трансфузии: (1) значително по-ниска 5-годишната преживяемост – 48.2% (1589 от 3298 пациенти) срещу 71.2% (3612 от 5072 пациенти) (RR 0.74; 95%CI 0.69-0.79, $p < 0.00001$); (2) по-висока честота на рецидиви – 32.9% (416 от 1265 пациенти) срещу 12.3% (395 от 3213 пациента) (RR 1.82; 95%CI 1.32-1.51, $p = 0.0003$) и (3) значително по-висока честота на следоперативни усложнения – 26% (211 от 810 пациенти) срещу 21.5% (529 от 2459 пациенти) (RR 1.36; 95%CI 1.02-1.81, $p = 0.03$).[36] В друг сходен метаанализ са включени 18 проучвания с участието на 9120 пациенти със СК, проследявани в продължение на 19-97 месеца, от които 3309 (36.3%) са получили периоперативни хемотрансфузии. Установено е, че наличието на периоперативни хемотрансфузии корелира със значимо по-неблагоприятна прогноза спрямо тази при пациенти без хемотрансфузии: (1) Значително по-висока смъртността от всички причини, съответно 49.1% (1403 случая на смърт от всички причини от общо 2858 трансфузирани пациента) срещу 29.5% (1510 случая на смърт от каквато и да е причина при 5114 нетрансфузирани пациенти) (OR 2.17; 95%CI 1.72-2.74, $p < 0.001$), като количеството прелята кръв е от прогностична значимост – смъртността от всички причини е значимо по-ниска при пациенти, получили ≤ 800 ml кръв срещу тези, трансфузирани с > 800 ml (OR 0.58; 95%CI 0.37-0.92, $p = 0.02$); (2) по-висока смъртност, свързана със СК, съответно 62.9% (146 починали от 232 трансфузирани пациенти) срещу 40.9% (114 починали от 279 нетрансфузирани пациенти (OR 2.57; 95%CI 1.24-5.34, $p = 0.011$) и (3) по-висока честота на рецидивите, съответно 31.9% (336 случая при общо 1054 трансфузирани пациенти) срещу 12.5% (345 случая от общо 2765 нетрансфузирани пациенти) (OR 1.52; 95%CI 1.08-2.15, $p = 0.017$). Като цяло, пациентите, получили хемотрансфузии, спрямо тези без такива са по-възрастни и се характеризират с по-напреднал стадий на болестта, с по-ниски стойности на хемоглобина при приемане в болница, с по-голям диаметър на тумора, по-продължителна по време хирургическа интервенция, по-често тотална гастректомия и спленектомия.[37] В трето проучване, в което са следвани препоръките за систематичен и метаанализ PRISMA, както и тези за контролните списъци с методологични въпроси, които трябва да се вземат предвид при включване на нерандомизирани проучвания в систематични обзори, са включени общо 38 проучвания с 13396 пациенти, от които 3487 са с хемотрансфузии и 9909 – без такива. Отново е намерена значима асоциация между периоперативните кръвопреливания и прогнозата, като наличието на хемотрансфузии корелира със скъсена ОП (HR 1.49; 95%CI 1.32-1.69, $p < 0$ .00001), със скъсена ПББ (HR 1.48; 95%CI 1.18-1.86, $p = 0.007$), със скъсена болест-специфична преживяемост (БСП) (HR 1.66; 95%CI 1.5-2.19, $p = 0.0004$) и с повишена честота на следоперативни усложения (OR 3.33; 95%CI 2.10-5.29, $p < 0.00001$).[38] Сходни резултати за провеждане на периоперативни хемотрансфузии и прогноза се съобщават и в метаанализи при пациенти, оперирани по повод карцином на пикочен мехур[39], след радикална простатектомия[40], хепатоцелуларен карцином[41], при хепатектомия по повод метастази от колоректален карцином[42] и при хирургически интервенции върху панкреас[43].

На базата на систематичен обзор на налични клинични и лабораторни данни се предлага становището, че неблагоприятното въздействие на периоперативните кръвопреливания по отношение на някои про-

гностичните параметри, като смъртност от всички причини, рецидив и следоперативни усложнения, е свързано с два основни фактори: антитуморна имуносупресия в резултат на алогенните хемотрансфузии и наличие на неблагоприятни фактори, свързани със самия пациент (например предоперативна анемия), които сами за себе си са свързани с по-лоша прогноза и с по-високи изисквания за периоперативни кръвопреливания. В тази насока минимизирането на интраоперативната кръвозагуба и трансфузиите по време на операция на СК могат да подобрят прогнозата на пациентите.[44]

През последните години приложение намира т.нар. програма за управление на кръвта на пациента [Patient blood management (PBM)], чиято концепция е предложена от WHO (2011) и включва „фокусиран върху пациента и базиран на доказателства систематичен подход за оптимизиране на грижите за пациентите и преливането на кръвни продукти, за да се гарантира висококачествени и ефективни здравни грижи“. Тези концепция е организирана в три основни подхода: (1) оптимизиране на еритроцитната кръвна маса и управление на анемията чрез ранно откриване и използване на средства, стимулиращи еритропоезата; (2) минимизиране на ятрогенната загуба на кръв и (3) оптимизиране на специфичния физиологичен толеранс на пациентите към анемията с рестриктивна трансфузионна стратегия.[45] Прилагането на този подход при 789 пациенти със СК е асоциирано с редукция на относителния дял на случаи с хемотрансфузии от 39.1% на 27.0%, в резултат на което инфекциозните усложнения са намалели от 25% на 16.4%, реоперациите – от 8.1% на 6.1%, средната продължителност на хоспитализация – от 11 на 8 дни ($p < 0.001$), повторната хоспитализация – от 14.1% на 8.9%, смъртността – от 7.9% на 4.8% и „неуспешното спасяване” (failure-to rescue) – от 62.7% на 32.7Т%.[46]

Като предиктивни фактори за алогенна трансфузия на еритроцитен концентрат при мултивариационен анализ се съобщават: (1) по-ниски нива на хемоглобина към диагнозата (съответно 100 g/l срещу 124 g/l при пациенти без трансфузии) (OR 15.53; 95%CI 7.17-33.62), лечение в болнични заведения без внедрена програма за ограничаване на трансфузиите (OR 2.13; 95%CI 1.37-3.34) и по-голям брой асоциирани висцерални дисекции (5.8% срещу 3.4%) (OR 1.59; 95%CI 1.08-2.36).[47]

Решението дали да се приложи хемотрансфузия при даден пациент не следва да се вземе единствено въз основа на достигането да дадено рисково ниво на хемоглобина. Съгласно експертен консенсус на NCCN се разграничават три основни категории пациенти: (1) безсимптомни, без изразен коморбидитет, при които е необходимо единствено наблюдение и периодично проследяване; (2) високо рискови пациенти (например с прогресивно спадане на хемоглобина с интензивна ХТ) или безсимптомни с изразен коморбидитет (например сърдечни заболявания, хронични белодробни заболявания, церебрално съдово заболяване), при които хемотрансфузиите могат да се имат предвид, и (3) симптоматични пациенти, които трябва да бъдат трансфузирани – трайна тахикардия, тахипнея, болки в гърдите, диспнея при натоварнате, замаяност, синкоп или тежко изразена умора, не позволяваща работа или обичайна физическа активност.[34]

Съгласно препоръките на American Association of Blood Banks (2016) въз основа на систематичен анализ на 31 рандомизирани клинични проучвания с участие на 12587 пациенти хемотрансфузии не се препоръчват преди достигане на ниво на хемоглобина 70 g/l при възрастни хоспитализирани пациенти, които са хемодинамично стабилни, включително и при критично болни. Транс-

Таблица 3. *Алогенни трансфузии на кръв*

Предимства	Недостатъци
Бърза корекция на лабораторните показатели	Риск от алергична реакция
Бърза корекция на клиничната симптоматика	Риск от инфекция
Опция при пациенти, рефрактерни на ЕРО	Имуносупресия
	Хиперволемия
	Свръхнатоварване с желязо
	Риск от тромбоза

фузии при ниво на хемоглобина 80 g/l се препоръчва при пациенти със предхождащо сърдечносъдово заболяване.[48]

Стимулиращи еритропоезата агенти (СЕА-и). Лечението на анемията при злокачествени заболявания, включително и при СК, е от решаващо значение за цялостната прогноза, тъй като наличието ѝ влияе неблагоприятно върху КтЖ, терапевтичните резултати и ОП. Целта на терапевтичния подход при анемията при тези пациенти е да възстановят хемоглобиновата концентрация и еритроцитния брой, като по този начин се оптимизира кръвната и тъканна оксигенация.[49] Основните средства за повлияване на анемията и постигане на тази цел са СЕА-и, заедно с I.V. инфузии на желязо и трансфузии на еритроцитни концентрати.

Еритропоетинът (ЕРО) е цитокин, произвеждан от бъбреците, който стимулира производството на еритроцити. По правило СЕА-и са рекомбинантни версии на еритропоетина, произведени фармакологично чрез рекомбинантна ДНК-технология в клетъчни култури, чието прилагане за лечение на анемията има за цел да компенсира недостатъчното ендогенно производство на ЕРО. Към СЕА-и се отнасят *epoetin alfa*, *darbepoetin alfa* и *methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*, известен също така и като Continuous Erythropoietin Receptor Activator.[50]

Основните преимущества на използването на СЕА-и са: (1) възможност за амбулаторно лечение; (2) стабилни нива на хемоглобина по време на лечението; (3) благоприятен ефект върху имунната система и (4) подобряване на КнЖ на пациентите. Същевременно лечението с СЕА-и е свързано с редица ограничения, рискове и странични явления: (1) повишен риск от тромбоемболични усложнения; (2) относително продължителен период от време до постигане на терапевтичен ефект; (3) индикациите са ограничени до пациенти, получаващи ХТ или химио-/лъчетерапия; (4) при част от пациентите е неефективно.[51] Така например, съобщава се, че хематологичен отговор, дефиниран като нарастване на нивото на хемоглобина с ≥ 10 g/l се наблюдава в 65% (в 54.3% нарастването е в рамките на 9 седмици) от пациентите със злокачествени заболявания, лекувани с СЕА-и по повод анемия; нарастване на нивото на хемоглобина с ≥ 20 g/l се наблюдава едва в 33.7%.[52]

В метаанализ, включващ 57 рандомизирани контролирани проучвания с 9353 пациенти със злокачествени заболявания, е установено, че прилагането на *epoetin* или *darbepoetin* е свързано с 36% намаляване на необходимостта от хемотрансфузии спрямо контролната група, при която не са използвани СЕА-и (RR 0.64, 95%CI 0.60-0.68; RR 0.62, 95%CI 0.57-0.69). В допълнение, из-

ползването на CEA-и е свързана с по-голяма вероятност от постигане на хематологичен отговор, дефиниран като нарастване на нивото на хемоглобина с 20 g/L (RR 3.43, 95%CI 3.07-3.84; RR 3.52, 95%CI 2.95-4.20).[53] В друг систематичен анализ, включващи 91 проучвания с 20102 пациенти, се потвърждават данните, че прилагането на CEA-и значимо намалява относителния риск от трансфузии на еритроцитни концентрати (RR 0.65; 95%CI 0.62-0.68), като пациентите от групата, третирана с CEA-и, са получили средно 1 единица по-малко еритроцитен концентрат срещу контролната група (MD -0.98; 95%CI -1.17 – -0.78). При пациентите, лекувани с CEA-и, хемотрансфузии са получили 25% срещу 39% в контролната група. Хематологичен отговор е наблюдаван също значително по-често при пациенти, получили CEA-и (RR 3.93; 95% CI 3.10-3.71). Същевременно се установяват силни доказателства, че прилагането на CEA-и е свързано с нарастване на смъртността по време на активния период на съответните проучвания (HR 1.17; 95% CI 1.06-1.29), както и известни данни, че CEA-и намаляват ОП (HR 1.05; 95% CI 1.00-1.11). Установен е летален изход до 30-и ден след края на проучването при 114 на 1000 пациенти, лекувани с CEA-и, срещу 98 на 1000 от контролната група. Съобщава се също така и за повишен риск от тромбоемболични усложнения при пациенти, получили CEA-и, в сравнение с контролната група (RR 1.52, 95%CI 1.34-1.74), както и повишен риск от хипертония (RR 1.30, 95%CI 1.08-1.56; RR 1.12, 95%CI 0.94-1.33), от тромбоцитопения и хеморагии (RR 1.21, 95%CI 1.04-1.42). Липсват доказателства за значението на CEA-и за туморния отговор (RR 1.02; 95% CI 0.98-1.06).[54] В метаанализ, включващ 17 проспективни фаза II/III рандомизирани контролирани проучвания, публикувании през периода от януари 2008 г. до май 2021 г. с общо 10738 пациенти с карцином, директно са сравнявани случаи, лекувани с CEA-и, срещу тези, при които CEA-и не са прилагани, като цел на проучването е да се оцени ефективността на CEA-и, общият риск от сърдечносъдови неблагоприятни ефекти, свързани с употребата им, и тяхното въздействие върху прогнозата. Получените резултати отново подкрепят данните, че прилагане на CEA-и е ефективно при анемични пациенти със злокачествени заболявания като значимо намалява нуждите от хемотрансфузии и повишава нивото на хемоглобина – както като средна стойност, така и като относителен дял повлияни пациенти. Същевременно терапията с CEA-и е свързана с редица нежелани сърдечносъдови явления, включително венозен тромбоемболизъм, тромбофлебит, артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, аритмия, артериален тромбоемболизъм и сърдечен арест, като венозният тромбоемболизъм е най-значимият нежелан ефект. Независимо от това, при терапия с CEA-и няма значима промяна в ОП и приложението ѝ може да се извършва при пациенти със злокачествени заболявания след внимателна оценка на рисковите фактори за тромбоемболия, съотношението риск/полза и проследяване на нивата на хемоглобин.[55]

Интравенозна заместителна терапия с желязо. Първото съобщение за лечение на дефицит на желязо при пациенти с карцином-свързана и ХТ е през 2004 г.[56] Описани са три типа синдроми на желязодефицитна анемия. Първият е действителната абсолютна желязодефицитна анемия, обикновено свързана с кървене, при която общите запаси от желязо в тялото са много ниски. Останалите две категории представляват функционална желязодефицитна анемия и включват: (1) секвестрация на желязо, свързано с възпаление, при което проинфламаторни цитокини (напр. IL-6, IL-1,

TNF-α, interferon-γ) водят до завишени нива на хепсидин, блокиращи желязото в депата и правещи го недостъпно за еритропоезата; (2) случаите, при които ендогенният еритропоетин (Epo) или терапията с СЕА-и индуцират еритропоеза, която изпреварва доставянето на желязо от депата, т.е. протича в условия на железен дефицит.[57]

Засега по-голямата част от клиничните проучвания са изследвали ефектите от лечението с желязо в комбинация с СЕА-и, демонстрирайки множество ползи по отношение на хематологичен отговор (повишаване на нивата на хемоглобина, подобряване на КнЖ, намаляване на трансфузиите и понижаване на дозите на СЕА-и срещу самостоятелни СЕА-и. Два метаанализа на общо 19 рандомизирани контролирани проучвания, включващи > 3200 онкологични пациенти и сравняващи лечение с I.V. желязо срещу без желязо или с перорално желязо, потвърждава активността на желязото или като самостоятелно I.V. лечение, или в комбинация с СЕА-и, като се отчита значимо повишаване на хемопоетичния отговор и намаляване на трансфузионните нужди. Подобряването на хематологичния отговор корелира с общата приложена доза I.V. желязо, независимо от изходния статус на желязото. За разлика от това, перорално желязо не повишава хемопоетичния отговор, нито броя на трансфузии.[58, 59] Значителен обем доказателства потвърждават ползите само от I.V. желязо, особено когато се прилагат по-новите съединения от трето поколение.

Интравенозният железни препарати може да се прилага като монотерапия при пациенти с абсолютен железен дефицит и дори при функционален дефицит, като постига повишаване на хемоглобина и/или намаляване на трансфузиите. *Steinmetz et al.* идентифицират изходните нива на феритина <1 00 ng/mL като основен предиктор за отговор.[60] При прилагането на СЕА-и може да се наблюдава функционален железен дефицит, дефиниран като ниво на феритин между 30 и 500 ug/l и ниво на трансферинова сатурация (TSAT)] < 50%.[34] Преглед на клинични проучвания показва, че добавянето на I.V. желязо към СЕА-и показва засилване на ефекта им и позволява намаляване на дозата им при лечение на анемии, индуцирани от ХТ.[61] В метаанализ на 8 рандомизирани, контролирани клинични проучвания с участие на общо на 1606 пациенти с онкологични заболявания с анемия е установено, че отно-

Таблица 4. *Интравенозни продукти, използвани в клинични проучвания за лечение на анемии при злокачествени заболявания*

Продукт	Доза (mg)	Време за инфузия (min)	Честота на инфузии
Нискомолекулен железен декстран	100-2000	60-240	Единична или разделена доза до достигане на 1-2 g
Желязна сукроза (Iron sucrose)	200-300	5-60	Разделени дози до достигане на 1g
Железен глюконат (Ferric gluconate)	125	60	Разделени дози до достигане на 1g
Желязна карбоксималтоза (Ferric carboxymaltose)	750	7.5-15	Единична инфузия
Ферумокситол (Ferumoxytol)	510	≥ 15	Две дози седмично
Железен изомалтозид (Iron isomaltoside)	500-1000	2-15	Единична или разделена доза до достигане на 1-2 g

сителният риск за постигане на хематологичен отговор при допълнително прилагане на парентерално желязо при третирани с СЕА-и е 1.29 срещу 1.04 при перорално желязо. Необходимостта от хемотрансфузии също е намалена при допълнително парентерално прилагане на желязо спрямо пациенти, при които не е прилагано желязо (RR 0.77, p = 0.02), но не и спрямо тези, които са получили перорално желязо. Добавянето на желязо към СЕА-и е свързано с по-бързо постигане на хематологичен отговор от един месец, без да е установена токсичност, свързана с желязото. Като цяло, комбинираното прилагана на парентерално желязо с СЕА-и е свързано с 23% намаляване на необходимостта от хемотрансфузии и увеличаване с 29% на вероятността от постигане на хематологичен отговор срещу самостоятелно третиране с СЕА-и. От друга страна, оралното приложението на желязо не води нито до повишаване на относителния дял на пациентите с постигнат хематологичен отговор, нито до намаляване на необходимостта от хемотрансфузии.[59] Данни от клинични проучвания показват, че комбинираното приложение на I.V. желязо плюс СЕА-и е свързано с по-висока честота на терапевтичен отговор, когато желязото се прилага при пациенти с TSAT < 20%.[34]

Към момента липсват систематични и метаанализи за специфично приложение на I.V. желязо при пациенти със СК. Данни от едно рандомизирано контролирано проучване върху 454 пациенти[62] и едно наблюдателно едноцентрово проучване върху 123 пациенти[63] със СК и остра изоволемична анемия след гастректомия показват клинична полза на I.V. приложение на съответно желязна карбоксималтоза или желязна сукроза по отношение на подобрен хемоглобинов отговор на 12-тата седмица, по-добри нива на феритина и трансферината сатурация, но не и по-добро КнЖ спрямо плацебо или групата, оставена на наблюдение. Метаанализ върху 4 рандомизирани контролирани проучвания на ефекта на предоперативно приложение на желязо по отношение на честотата на периоперативни алогенни трансфузии при пациенти с големи коремни хирургични интервенции показва, че предоперативното приложение на желязо води до повишаване на хемоглобиновото съдържание, но не повлиява трансфузионните нужди.[64] Аналогично, в публикувани до момента два систематични анализа, в които не попадат пациенти със СК, не се установяват убедителни данни за предоперативно приложение на желязо за корекция на анемия и/или намаляване на периоперативните трансфузии като цяло.[65, 66]

Към днешна дата нито една I.V. форма на желязо не е получила одобрение на FDA специално за лечение на онкологични пациенти, независимо от препоръките в клинични ръководства, но дългосрочните последици са до голяма степен неизвестни и проучванията, оценяващи безопасността на I.V. желязо в онкологията, до момента не разглеждат въздействието му върху туморния растеж.[67] Основните рискове, свързани с I.V. приложение са: анафилактични реакции, изостряне на оксидативния срес и инфекции.[68] В систематичен и метаанализ е интерпретиран рискът от инфекциозни усложнения при I.V. прилагане на желязо, съпоставен с този при използване на орално желязо или без желязо; анализирани се 154 рандомизирани клинични проучвания с 32762 пациенти и е установено, че прилагането на I.V. желязо е свързано с повишен риск от инфекции спрямо пероралния му прием или когато пациентите не са получавали желязо (RR 1.16; 95%CI 1.03-1.29, I^2 36%). Липсват данни за значението му за смъртността или продължителността на болния престой.[69]

Заключение

Наличието на анемия, свързана със СК, влияе неблагоприятно върху КнЖ, терапевтичните резултати и ОП, поради което установяването ѝ е от ключово значение и при всички пациенти следва да се определи вида ѝ и да се оцени нейната тежест. За лечението на анемия при СК трябва да се обсъждат еритроцитни трансфузии, СЕА-и и I.V. инфузии на желязо. Решението за избор на поведение при даден пациент се основава на комплексна оценка. Бъдещи проучвания са необходими, за да се определят и препоръчат най-ефективни терапевтични стратегии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Madeddu C, Gramignano G, Astara G, et al. Pathogenesis and treatment options of cancer related anemia: perspective for a targeted mechanism-based approach. *Front Physiol* 2018; 9: 1294. doi: 10.3389/fphys.2018.01294
2. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, Filosto S. Anaemia in cancer: Pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000; 26 (4): 303-311. doi: 10.1053/ctrv.2000.0181
3. Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, et al. Cancer-related anemia: Pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology* 2005; 68 Suppl 1: 3-11. doi: 10.1159/000083128
4. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2004; 2 (4): 233-241
5. Li WH, Zhang JY, Liu WH, Chen XX. Role of the initial degree of anaemia and treatment model in the prognosis of gastric cancer patients treated by chemotherapy: A retrospective analysis. *BMC Cancer* 2020; 20 (1): 414. doi: 10.1186/s12885-020-06881-7
6. Kim SJ, Ha SY, Choi BM, et al. The prevalence and clinical characteristics of cancer among anemia patients treated at an outpatient clinic. *Blood Res* 2013; 48 (1): 46-50. doi: 10.5045/br.2013.48.1.46
7. Guralnik J, Ershler W, Artz A, et al. Unexplained anemia of aging: Etiology, health consequences, and diagnostic criteria. *J Am Geriatr Soc* 2022; 70 (3): 891-899. doi: 10.1111/jgs.17565
8. Bryer E, Henry D. Chemotherapy-induced anemia: Etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. *Intern J Clin Transfus Med* 2018; 6: 21.
9. Gaspar BL, Sharma P, Das R. Anemia in malignancies: Pathogenetic and diagnostic considerations. *Hematology* 2015; 20 (1): 18-25. doi: 10.1179/1607845414Y.0000000161
10. Xu H, Xu L, Page JH, et al. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010-2013. *Clin Epidemiol* 2016; 8: 61-71
11. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: A systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 7A: 11S-26S. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.008
12. Numan S, Kaluza K. Systematic review of guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia using intravenous iron across multiple indications. *Curr Med Res Opin* 2020; 36 (11): 1769-1782. doi: 10.1080/03007995.2020.1824898
13. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of iron deficiency anemia. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2015; 11 (4): 241-250
14. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of serum ferritin in diagnosing iron deficiency in inflammatory conditions. *Int J Chronic Dis* 2018; 2018: 9394060. doi: 10.1155/2018/9394060
15. Wish JB. Assessing iron status: Beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 Suppl 1: S4-8
16. Kılıç M, Özpınar A, Serteser M, et al. The effect of reticulocyte hemoglobin content on the diagnosis of iron deficiency anemia: A meta-analysis study. *J Med Biochem* 2022; 41 (1): 1-13. doi: 10.5937/jomb0-31435
17. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: Clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine* (Baltimore) 2012; 91 (4): 195-205. doi: 10.1097/MD.0b013e3182603598
18. Berger AK, Allgäuer M, Apostolidis L, et al. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia in patients with advanced gastric cancer: A retrospective single-center analysis. *World J Gastrointest Oncol* 2020; 12 (11): 1288-1295. doi: 10.4251/wjgo.v12.i11.1288
19. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed on March 09, 2018).

20. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: Incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (19): 1616-1634. doi: 10.1093/jnci/91.19.1616

21. WHO. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention and Control. World Health Organisation 2001. https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23--archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control

22. Zhang ZN, Shen T (eds.) Hematopathy diagnosis and curative standard. Beijing: science publishing house, 2007: 5-6; Experts Committee on Cancer -Related Anemia; Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO). Clinical practice guidelines on cancer-related anemia (2012-2013 Edition). *Chin Clin Oncol* 2012; 1(2): 18. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2012.10.01

23. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91 (12): 2214-221

24. Schito L, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: Master regulators of cancer progression. *Trends Cancer* 2016; 2: 758-770

25. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: A review evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2003; 14: 511-519

26. Calabrich A, Katz A. Management of anemia in cancer patients. *Future Oncol* 2011; 7: 507-517

27. Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: Impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology* 2005; 69: 2-7

28. Busti F, Marchi G, Ugolini S, et al. Anemia and iron deficiency in cancer patients: Role of iron replacement therapy. *Pharmaceuticals* (Basel) 2018; 11 (4): 94

29. Huang XZ, Yang YC, Chen Y, et al. Preoperative anemia or low hemoglobin predicts poor prognosis in gastric cancer patients: A meta-analysis. *Dis Markers* 2019; 2019: 7606128. doi: 10.1155/2019/7606128

30. Ma T, Wu Z, Zhang X, et al. Development and validation of a prognostic scoring model for mortality risk stratification in patients with recurrent or metastatic gastric carcinoma. *BMC Cancer* 2021; 21 (1): 1326. doi: 10.1186/s12885-021-09079-7

31. Ye X, Liu J, Chen Y, et al. The impact of hemoglobin level and transfusion on the outcomes of chemotherapy in gastric cancer patients. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (3): 4228-4235

32. Wei Q, Yuan X, Xu Q, et al. Correlation between hemoglobin levels and the prognosis of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 7009-7019. doi: 10.2147/CMAR.S256074

33. Gou M, Zhang Y, Liu T, et al. The prognostic value of pre-treatment hemoglobin (hb) in patients with advanced or metastatic gastric cancer treated with immunotherapy. *Front Oncol* 2021; 11: 655716. doi: 10.3389/fonc.2021.655716

34. Hematopoietic Growth Factors. NCCN Guidence Guidelines. V.1.2022

35. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29: iv96-110

36. Li L, Zhu D, Chen X, et al. Perioperative allogenenic blood transfusion is associated with worse clinical outcome for patients undergoing gastric carcinoma surgery: A meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94 (39): e1574

37. Sun C, Wang Y, Yao HS, Hu ZQ. Allogeneic blood transfusion and the prognosis of gastric cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2015; 13: 102e10

38. Agnes A, Lirosi MC, Panunzi S, et al. The prognostic role of perioperative allogeneic blood transfusions in gastric cancer patients undergoing curative resection: A systematic review and meta-analysis of non-randomized, adjusted studies. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44 (4): 404-419

39. Cata JP, Lasala J, Pratt G, et al. Association between perioperative blood transfusions and clinical outcomes in patients undergoing bladder cancer surgery: A systematic review and meta-analysis study. *J Blood Transfus* 2016; 2016: 9876394

40. Li SL, Ye Y, Yuan XH. Association between allogeneic or autologous blood transfusion and survival in patients after radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12: e0171081

41. Liu L, Wang Z, Jiang S, et al. Perioperative allogenenic blood transfusion is associated with worse clinical outcomes for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2013; 8: e64261

42. Lyu X, Qiao W, Li D, Leng Y. Impact of perioperative blood transfusion on clinical outcomes in patients with colorectal liver metastasis after hepatectomy: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 41740-41748

43. Mavros MN, Xu L, Maqsood H, et al. Perioperative blood transfusion and the prognosis of pancreatic cancer surgery: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4382-4391

44. Nakanishi K, Kanda M, Kodera Y. Long-lasting discussion: Adverse effects of intraoperative blood loss and allogeneic transfusion on prognosis of patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2019; 25 (22): 2743

45. World Health Organization (WHO) Global Forum for Blood Safety: Patient blood management. 14-15 March 2011

46. Osorio J, Jericó C, Miranda C, et al. Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47 (6): 1449-1457

47. Osorio J, Jericó C, Miranda C, et al. Perioperative transfusion management in gastric cancer surgery: Analysis of the Spanish subset of the EURECCA oesophago-gastric cancer registry. *Cirugía Española* (English Edition) 2018; 96 (9): 546-554

48. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM. Clinical practice guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA* 2016; 316 (19): 2025-2035

49. Madeddu C, Neri M, Sanna E, et al. Experimental drugs for chemotherapy- and cancer-related anemia. *J Exp Pharmacol* 2021; 13: 593-611

50. Gupta N, Wish JB. Erythropoietin mimetic peptides and erythropoietin fusion proteins for treating anemia of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrolog Hypert* 2018; 27 (5): 345-350

51. Radziwon P, Krzakowski M, Kalinka E, et al. Anemia in cancer patients – Expert Group recommendations. Revision 2020. *Oncol Clin Practice* 2020; 16 (5): 261-269

52. Ludwig H, Aapro M, Bokemeyer C, et al. Treatment patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients in Europe: Findings from the Anaemia Cancer Treatment (ACT) study. *Eur J Cancer* 2009; 45 (9): 1603-1615

53. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients, *JNCI* 2006; 98 (10): 708-714

54. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (12): 12 (12): CD003407

55. Rao SR, Bugazia S, Dhandapani TP, et al. Efficacy and cardiovascular adverse effects of erythropoiesis stimulating agents in the treatment of cancer-related anemia: A systematic review of randomized controlled trials. *Cureus* 2021; 13 (9): e17835. doi: 10.7759/cureus.17835

56. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: A multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (7): 1301-7. doi: 10.1200/JCO.2004.08.119

57. Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME). *Transfusion* 2012; 52 (7): 1584-1592. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03495.x

58. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia – Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol* 2013; 52 (1): 18-29. doi: 10.3109/0284186X.2012.702921

59. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: A meta-analysis of randomized trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138 (2): 179-187. doi: 10.1007/s00432-011-1072-3

60. Steinmetz T, Tschechne B, Harlin O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol* 2013; 24 (2): 475-482. doi: 10.1093/annonc/mds338

61. Rodgers GM, Gilreath JA. The role of intravenous iron in the treatment of anemia associated with cancer and chemotherapy. *Acta Haematol* 2019; 142 (1): 13-20. doi: 10.1159/000496967

62. Kim YW, Bae JM, Park YK, et al; FAIRY Study Group. Effect of intravenous ferric carboxymaltose on hemoglobin response among patients with acute isovolemic anemia following gastrectomy: The FAIRY randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317 (20): 2097-2104. doi: 10.1001/jama.2017.5703

63. Yoon HM, Kim YW, Nam BH, et al. Intravenous iron supplementation may be superior to observation in acute isovolemic anemia after gastrectomy for cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (7): 1852-1857. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1852

64. Meyer J, Cirocchi R, Di Saverio S, et al. Pre-operative iron increases haemoglobin concentration before abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 2158. doi: 10.1038/s41598-022-05283-y

65. Elhenawy AM, Meyer SR, Bagshaw SM, et al. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2021; 10 (1): 36. doi: 10.1186/s13643-021-01579-8

66. Ng O, Keeler BD, Mishra A, et al. Iron therapy for pre-operative anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12): CD011588. doi: 10.1002/14651858. CD011588.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD011588

67. Numan S, Kaluza K. Systematic review of guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia using intravenous iron across multiple indications. *Curr Med Res Opin* 2020; 36 (11): 1769-1782. doi: 10.1080/03007995.2020.1824898

68. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutrition* 2015; 102 (6): 1585-1594

69. Shah AA, Donovan K, Seeley C, et al. Risk of infection associated with administration of intravenous iron: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (11): e2133935

СОНМ 1

МОРЕ 13

ЕКСПЕРТЕН БОРД

ЕКСПЕРТЕН БОРД

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

д-р Албена ФАКИРОВА
ВМА – София

д-р Александър КАЦАРОВ
ВМА – София

проф. д-р Александър ЮЛИЯНОВ
ВМА – София

доц. д-р Ася КОНСУЛОВА
КОЦ – Бургас

доц. д-р Васил МИХАЙЛОВ
ВМА – София

д-р Веселина КОЛЕВА
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

проф. д-р Галина КИРОВА
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

проф. д-р Георги БАЛАЦЕНКО
НСБАЛХЗ – София

проф. д-р Даниел КОСТОВ
ВМА МБАЛ – Варна

д-р Димитрия Вълчева
ВМА – София

доц. д-р Димитър КАЛЕВ
СБАЛОЗ – Варна

акад. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА
Медицински университет – София

проф. д-р Елена ПИПЕРКОВА
УСБАЛО – София

д-р Захари ЗАХАРИЕВ
МБАЛ Унихоспитал – Панагюрище

доц. д-р Ивелин ТАКОРОВ
ВМА – София

д-р Иво ГЕРГОВ
УСБАЛО – София

проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА
Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Калоян ЙОРДАНОВ
Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Лидия ЧАВДАРОВА
УСБАЛО – София

проф. д-р Маргарита ГЕНОВА
НСБАЛХЗ – София

д-р Марчела КОЛЕВА
МБАЛ Св. София – София

доц. Милка ГЕОРГИЕВА
Българско дружество по патология

д-р Наталия МЛАДЕНОВА
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

доц. д-р Наталия ЧИЛИНГИРОВА
МБАЛ Сърце и мозък – Плевен

дроф. д-р Никола ВЛАДОВ
ВМА – София

доц. д-р Николай БЕЛЕВ
УМБАЛ Еврохоспитал – Пловдив

д-р Петко КАРАГЬОЗОВ
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Радослав МАНГАЛДЖИЕВ
СБАЛОЗ – София

д-р Росица КРЪСТЕВА
МБАЛ Унихоспитал – Панагюрище

проф. д-р Светлана ХРИСТОВА
УМБАЛ Александровска – София

доц. д-р Свитлана БАЧУРСКА
УСБАЛО – София

проф. д-р Соня СЕРГИЕВА
СБАЛОЗ – София

проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА
УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

д-р Христина ИВАНОВСКА
СБАЛОЗ – Варна

д-р Цветан Тричков
ВМА – София

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

Текстове за продължаващо медицинско обучение

Българска. Първо издание

Редактор
доц. д-р Димитър Калев, д.м.

Графичен и компютърен дизайн
Петър Желев

"АРТ ТРЕЙСЪР" ООД
Варна, 2022

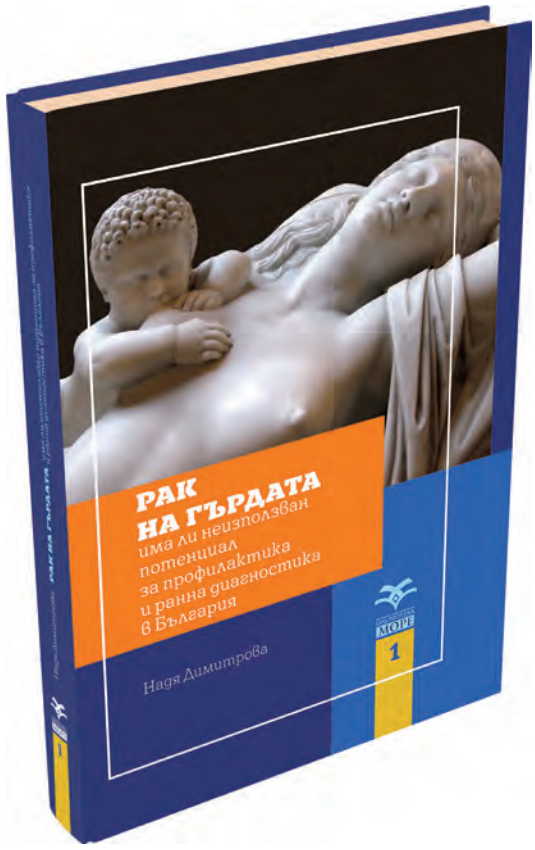
ISBN ISBN 978-619-7094-62-6

Библиотека *МОРЕ* е поредица от публикации на български, предназначена за всички читатели, професионално свързани с доставката на здравни грижи в българската клинична онкология.

Библиотека *МОРЕ* представя утвърдени автори и авторски дебюти от всички направления на националната и световната онкология.

Библиотека *МОРЕ* включва монографични трудове с фундаментална и клинична тематики, третиращи актуални проблеми от онкологията на солидните тумори и хематологичните неоплазии.

Библиотека *МОРЕ* (в перифраза на Хорхе Борхес) е идеен проект, съдържащ всички онкологични творби, които някога са били написани или ще бъдат написани.



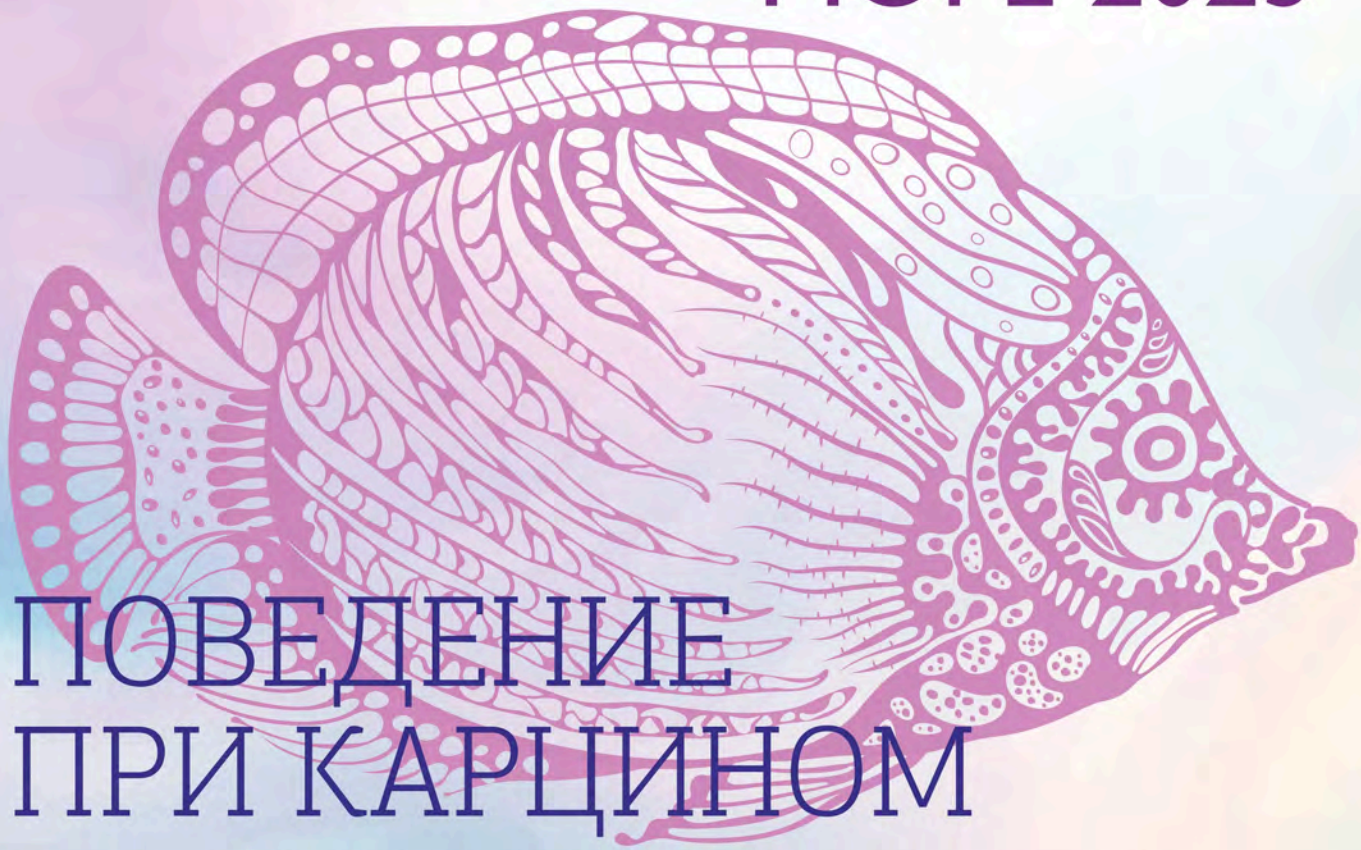
БИБЛИОТЕКА
МОРЕ

СБАЛОЗ ВАРНА

ФОНДАЦИЯ МОРЕ ДАРЗАЛАС

ВАРНА

СОНМ МОРЕ 2023



ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

19 – 21 октомври 2023

Варна

MERCK
Pfizer
Roche
Pierre Fabre
NOVARTIS
MSD
janssen
Bristol Myers Squibb™
9 786197 094626