

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА

клинично ръководство, основано на доказателства

Варна, 2023



НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД
SOHM-MORE 2023

www.bjcn.bg



НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2023

доц. д-р Александър КАЦАРОВ

ВМА – София

доц. д-р Ася КОНСУЛОВА

УСБАЛО – София

доц. д-р Васил МИХАЙЛОВ

ВМА – София

доц. д-р Весела ИВАНОВА

УМБАЛ Александровска – София

доц. д-р Веселка СТОЙНОВА

Аджибадем Сити Клиник – 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

доц. д-р Димитър КАЛЕВ

СБАЛЮЗ – Варна

акад. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА

Медицински университет – София

проф. д-р Елена ПИПЕРКОВА

УСБАЛО – София

доц. д-р Иван ИВАНОВ

УМБАЛ Г. Странски – Плевен

проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА

Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Калоян ЙОРДАНОВ

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Камен НЕДЕВ

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

доц. д-р Николай БЕЛЕВ

УМБАЛ Еврoхоспитал – Пловдив

доц. д-р Николай ЙОРДАНОВ

КОЦ – Враца

доц. д-р Петко КАРАГЪОЗОВ

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Радослав КОСТАДИНОВ

ВМА – София

д-р Радослав МАНГАЛДЖИЕВ

СБАЛОЗ – София

доц. д-р Свитлана БАЧУРСКА

УСБАЛО – София

проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

доц. д-р Цветан МИНЧЕВ

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Цветан ТРИЧКОВ

ВМА – София

д-р Юлия КАЛЧЕВА

ВМА МБАЛ – Варна

СЪДЪРЖАНИЕ

1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА.....	11
1.1 Симптоми и признаци	11
1. 2. Редукция на риск и превенция	16
1. 3. Оценка на генетичен риск	29
1. 4. Скрининг	34
2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ.....	43
2. 1. Ендоскопски изследвания	43
2. 1. 1. Горна гастроинтестинална ендоскопия.....	43
2. 1. 2. Ендоскопска резекция.....	50
2. 1. 3. Бронхоскопия	54
2. 2. Образни изследвания	58
2. 2. 1. Ендоскопско ултразвуково изследване	58
2. 2. 2. Компютър-томографско и магнитнорезонансно изследване.....	62

2. 2. 3. Хибридно функционално ПЕТ/КТ-изследване	68
2. 3. Морфологични изследвания	77
2. 3. 1. Ендоскопска биопсия	77
2. 3. 2. Тънкоиглена аспирационна биопсия	80
2. 3. 3. Патологично изследване	83
2. 3. 3. 1. Патологична класификация.....	83
2. 3. 3. 2. Принципи на патологично и имунохистохимично изследване	93
2. 3. 3. 3. Цитологично изследване	103
2. 3. 3. 4. Тестване на биомаркери	109
2. 4. Хематологични и имунологични лабораторни тестове	119
3. СТАДИРАНЕ	127
3. 1. Стадиране.....	127
3. 2. Оценка на функционален пърформанс статус	133



4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ	137
4. 1. Оценка на резектабилност	137
4. 2. Ендоскопска терапия.....	147
4. 2. 1. Мукозна резекция и субмукозна дисекция.....	147
4. 2. 2. Аблативна терапия.....	151
4. 3. Езофагогастректомия	155
4. 3. 1. Езофагектомия по <i>Ivor Lewis</i>	155
4. 3. 2. Езофагектомия по <i>McKeown</i>	159
4. 3. 3. Трансхиатална езофагектомия и разширена гастректомия	163
4. 3. 4. Миниинвазивна езофагектомия	168
4. 3. 5. Левостранна трансторакална и торакоабдоминална езофагектомия	173
4. 3. 6. Подходи за реконструкция.....	183
4. 4. Лимфна дисекция	187
4. 6. Спасителна езофагектомия.....	190
4. 7. Хирургия при чернодробни метастази	195

5. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ	197
5. 1. Периоперативна химиотерапия при аденокарцином	197
5. 2. Пред- и постоперативна системни терапии.....	202
5. 4. Първа линия системна терапия при локално авансирала или метастатична болест	209
5. 4. Втора и последващи линии системна терапия при локално авансирала или метастатична болест	217
6. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ	223
6. 1. Дефинитивно лъчехимиолечение при плоскоклетъчен карцином	223
6. 2. Предоперативно лъчехимиолечение при плоскоклетъчен карцином	230
6. 3. Предоперативно лъчехимиолечение при аденокарцином.....	235
6. 4. Следоперативно лъчехимиолечение при аденокарцином	241
6. 5. Лъчелечение при локорегионален рецидив и олигометастатична болест.....	244
7. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ.....	249
7. 1. Контрол на симптоми.....	249
7. 2. Оценка и контрол на малнутриция	258
7. 3. Палиативно перкутанно лъчелечение и брахитерапия.....	266

ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусното становище на Национален експертен борд *СОИИМ-МОРЕ 2023*. Дело е на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на карцином на хранопровод (КХ) и на гастроэзофагеална връзка (КГЕВ) от следните медицински специалности: гастроентерология, гръдна хирургия, коремна хирургия, медицинска онкология, лъчелечение, образна диагностика, нуклеарна медицина, патология, медицинска генетика, палиативна медицина и хематология.

Нуждата от национално ръководство за поведение при КХ и КГЕВ е обусловена от клиничната им актуалност за световната и българската онкология. Според Европейския стандарт за популация на 100 000 (очаквани показатели за 2020 г.) заболяемостта от КХ общо за мъже и жени (стандартизирана

МЕТОДОЛОГИЯ

Ръководството за клинично поведение при КХ и КГЕВ е основано на доказателства и е структурирано в седем раздела. Всеки от тях съдържа резюмиран литературен обзор върху определен клиничен подход, формулиран като клинични въпроси според подхода GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation).²

Подходът GRADE е система за оценка на качество на доказателства (в систематични анализи/метаанализи, СА-и/МА-и) и за степенуване на препоръки (в клинични ръководства). Представява структуриран процес, регламентиращ 4 стъпки за разработване на препоръки.²

по възраст) е 6.4 за Европа и 2.9 за България, а броят на нови случаи съответно е 30327 и 222. Смъртността от КХ е 5.4 за Европа и 2.7 за България, като броят починали е съответно 25617 и 204.¹

Цел на ръководството е да представи съвременно системно разработено становище за подпомагане на здравните практики при КХ и КГЕВ, адаптирано за специфичните клинични обстоятелства в България. Документът не включва невроендокринни тумори (НЕТ-и).

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при КХ и КГЕВ, вкл. общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.

Първа стъпка. Включва дефиниране и рамкиране на въпрос(и), оценка на относителната важност на резултатите и събиране (обзор) на доказателства.⁵ Свързана е с формулиране на клинични въпроси, отнасящи се до алтернативни стратегии за дизайн (при систематични обзори и определяне на пациентски популации), подходи и резултати.

Формулирането на клинични въпроси се обозначава с абревиатура PICO (patient/intervention/comparator/outcome): пациент – интервенция (обсъждан диагностичен или терапевтичен подход) – сравнителна интервенция

(компаратор) – резултати. Процесът на оценка на резултатите за всяко PICO задължително започва с извършване на СА и/или МА. Относителната важност на резултатите се отчита в 3 стъпки, всяка от които отговаря на въпросите *какво, кога, как* и *доказателство*: (i) предварителна класификация на резултатите като критични и значими; (ii) преоценка на относителната значимост на резултатите след преглед на доказателствата; (iii) преценка на баланса между желани и нежелани ефекти на дадена интервенция. Когато липсват доказателствени резултати или са сравнително рядко срещани, или се случват през дълги периоди от време, експертите могат да предложат техни сурогати, които, разбира се, биха могли в бъдеще да се окажат погрешни.³ Някои общоприети проблеми (TNM-стадиране, пърформанс статус и др.) не могат да се формулират като PICO, не подлежат на квантитативни анализи и се представят във вид на референтен документ (наративен, тематичен, квалитативен анализ).

Втора стъпка. Включва оценка на качеството (сигурност) на доказателствата.⁴ Всички анализи на рандомизирани контролирани проучвания (РКП) стартират в оценката като висококачествени доказателства, а анализи на наблюдателни проучвания – като доказателства с ниско качество. Пет фактора могат да доведат до снижение и три фактора – до повишаване на качеството на доказателствата. В крайна сметка качеството на доказателствата за всеки резултат попада в една от четирите категории – *високо, умерено, ниско и много ниско* (Табл. 1). Към категорията *качество на доказателства* не трябва да се отнасят следните феномени: (i) експертно мнение; (ii) релевантност между конкретно качество на доказателства и особена сила на препоръчителност; въпреки че е по-вероятно доказателства с по-високо качество да са свързани със силна препоръчителност, понякога доказателства с ниско или много ниско качество могат да доведат до силна препоръчителност.

Таблица 1. Критерии за качество (сигурност) на доказателства. ⁴

Дизайн на проучване	Начално качество на доказателства	Снижение	Повишение	Качество на доказателства
Рандомизирано	Високо	Риск от отклонение -1 сериозен -2 много сериозен	Висока ефективност +1 силна +2 много силна Доза на отговор +1 доказателство за степен	Високо (четири плюса: ++++)
	Умерено	Несъгласуваност/ непоследователност -1 сериозна -2 много сериозна	Правдоподобност, но объркваща +1 би снизила доказани ефект <i>или</i> +1 би предложила фалшив ефект, ако резултатите показват неефективност	Умерено (три плюса: +++○)
Наблюдателно	Ниско	Косвеност -1 сериозна -2 много сериозна		Ниско (два плюса: ++○○)
	Много ниско	Неточност -1 сериозна -2 много сериозна Отклонение спрямо публикация -1 вероятно -2 много вероятно		Много ниско (един плюс: +○○○)

Трета стъпка. Включва степенуване на препоръчителността по сила.^{5,6} Детерминира се от баланса между желани и нежелани резултати, към който се добавя стойността от оценката на предпочитанията на пациентите, заедно с качеството на доказателства.⁴ Тази стъпка представя крайната цел, резюмирайки процеса чрез профил на доказателствата (ПД) и резюме на констатациите (РК-и).² Профилът на доказателствата включва подробна преценка на всеки фактор, определящ качеството на доказателства за всеки резултат, а резюмето на констатациите включва оценка на качеството на доказателства за всеки резултат, но не и на подробните решения, обосноваващи оценката. По правило ПД предоставя информация за решенията, направени от експертите, и е предназначена за автори на обзори или за адресати, които поставят под въпрос оценката на качеството; от друга страна, помага на подготвящите РК-и, гарантирайки, че решенията им са систематични и прозрачни, позволяващи независима външна оценка. Резюмето на констатациите се използва от експертния борд, за да гарантира, че е съгласен с решенията, на които се основават оценките на качеството; предназначено е за по-широка аудитория, включително за крайните потребители на клинични ръководства. Силата на препоръчителност се класифицира в 2 категории – *силна* и *слаба*.^{6,7} В оп-

ределени случаи експертният борд може да откаже формулиране на препоръка *за* или *против* определен диагностичен или терапевтичен подход или да заключи, че препоръката е подходяща „само в клинично изпитване“, по две причини: (i) изключително ниско доверие в оценката на ефективността и опасение, че препоръката би била твърде спекулативна;

(ii) въпреки умерено или дори високо доверие в оценката на ефективността, компромисите са толкова балансирани, а стойността, предпочитанията и ресурсите са неизвестни или твърде променливи, което силно затруднява избор на посока за препоръка.⁵

Четвърта стъпка. Включва представяне на препоръки с определена сигнификантност.^{6,7} Според силата на препоръчителност представянето използва или символна номерация (съотв. 1 и 2), или следните словосъчетания: (1) за силна препоръчителност – “Клиницистите трябва (препоръчва се)...” или “Клиницистите не трябва (не се препоръчва)...”; (2) за слаба препоръчителност – “Клиницистите биха могли...” или “Условно се препоръчва (предлага се)...”, или “Ние правим квалифицирана препоръка за...”

В настоящото ръководство за поведение при КХ и КГЕВ представянето на препоръки е структурирано по следния начин:

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	Категорична препоръчителност [качество на доказателства/доверие в оценката на ефективността: <i>високо, умерено, ниско, много ниско</i>]
СЛАБА	Условна препоръчителност [качество на доказателства/доверие в оценката на ефективността: <i>високо, умерено, ниско, много ниско</i>]

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА



Препоръки за най-добър подход, основани на клиничния опит на експертния борд и/или адаптирани според специфични условия на националната клинична онкология

Модификация на метода. Редица експертни панели и институции приемат системата GRADE (Cochrane Collaboration, WHO, NICE [Англия], СТФРНС [Канада], NKCHS [Норвегия], Campbell Collaboration Groups и др.), някои я използват с модификации, а трети съобщават за незначителни или големи предизвикателства при използването ѝ в непроменен вид.⁷ Експертният борд на *СОНМ-МОРЕ 2023* използва модифицирана версия на GRADE, замествайки изработването на оригинални СА-и/МА-и с търсене и използване на вече готови и публикувани референции. GRADE-модификацията, практикувана от българските панелисти, може да се дефинира като “реципрочен подход”,

при който публикуваните готови СА-и/МА-и детерминират рамкирането на РІСО, а не обратно, както е в оригиналния алгоритъм. Нерядко модифицираният подход въвежда в обобщението на доказателствата повече от един СА/МА, затруднявайки точната оценка на качеството на доказателствата. От друга страна, обаче, предоставя на потребителите на ръководството по-богато и нееднозначно литературно съдържание.

В работата на Експертния борд на *СОНМ-МОРЕ 2023* са взети в съображение и някои становища от Актуализацията на подхода GRADE за справяне с несъответствията, публикувана през януари 2023 г.⁸

ИЗТОЧНИЦИ

1. European Cancer Information System (ECIS), European Commission, 2022 (Data explorer | ECIS (europa.eu))
2. Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, et al. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-394
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 395-400
4. Balslem H, Helfant M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-406

5. Andrews J, Guyatt GH, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 719-725
6. Andrews J, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendations – determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 726-735
7. Rehfues EA, Akl EA. Current experience with applying the GRADE approach to public health interventions: An empirical study. *BMC Public Health* 2013; 13; doi: 10.1186/1471-2458-13-9
8. Guyatt G, Zhao Y, Mayer M, et al. GRADE Guidance 36: Updates to GRADE's approach to addressing inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2023; doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.03.003>.

1 Клинично представяне и маршрут на пациента



1

КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА

1.1 СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ

Александър КАЦАРОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. Наличие на алармиращи симптоми (загуба на тегло, анемия, диспепсия) при индивиди над 55-годишна възраст корелира ли с предикция и финансова рентабилност на горна ендоскопия за диагностициране на карцином на хранопровод (КХ)?

PICO 2. При индивиди с дисфагия Единбургската точкова система демонстрира ли оптимална чувствителност и негативна предиктивна стойност за медицински триаж за КХ?

PICO 3. Наличие на инсулинонезависим захарен диабет (ИНЗД) в анамнезата на индивиди, сравнено с нормални стойности на серумна глюкоза, корелира ли с повишен риск за развитие на КХ?

PICO 4. Пациенти с ежеседмични рефлуксни оплаквания при първичен преглед, сравнени с безсимптомни индивиди, притежават ли по-висок риск за развитие на КХ?

PICO 5. При пациенти с плоскоклетъчен карцином на глава и шия (ПКГШ) провеждане на Lugol хромоендоскопия демонстрира ли диагностична стойност за ранно откриване на вторичен/синхронен КХ?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**PICO 1**

Метаанализ разглежда връзка между възраст на пациенти и възникване на клинични симптоми, водещи до извършване на горна ендоскопия (ГЕ) и диагностициране на злокачествено заболяване на горен гастроинтестинален тракт (ГГТ), обхваща 33 проучвания с общо 346641 пациенти от пет континента и дава отговор за началните приблизителни години за финансово оправдано извършване на ГЕ. ¹ От изнесените резултати се установява, че в Европа са диагностицирани 49785 случая на злокачествени заболяване на ГГТ (2.4%) (95%CI 1.4-3.8; $I^2 < 65\%$, $p = 0.04$). При пациенти под 40-годишна възраст и наличие на оплаквания са нужни 500 ендоскопии за диагностициране на един случай с карцином на ГГТ, докато бройката спада наполовина при индивиди над 55 години. Осем от включените проучвания разглеждат пациенти, насочени за ГЕ поради горнодиспептични оплаквания. Установява се, че в Европа пациентите с гореописаните оплаквания трябва да бъдат над 60 години, за да се достигне процент от 88.2% за установяване на малигнени заболявания (95%CI 73.4-95.3).

PICO 2

Липсват систематичен и/или метаанализ. Единбургската точкова система (ЕСС) се въвежда в клиничната практика през 2010 г., за да улесни диагностицирането на КХ при пациенти с дисфагия. Проспективно мултицентрично проучване, включващо 1310 пациенти, доказва висока чувстви-

телност и негативна предиктивна стойност на ЕСС като триажен инструмент за карцином на горен гастроинтестинален тракт (ГГТ). ² В проучването са установени 91 (7%) карцинома на ГГТ, от които 80 на хранопровод, 10 на стомах и един на дуоденум. Наличие на над 3.5 точки по скорова система ЕСС корелира с чувствителност от 96.7% (95%CI 90.7-99.3) и негативна предиктивна стойност от 99.3% (95%CI 97.8-99.8). Друго проспективно проучване, включващо 283 пациенти, потвърждава данните от предходно описаната серия. Използвайки границата от 3.5 точки, системата демонстрира чувствителност от 100% и негативна предиктивна стойност от 100%. ³

PICO 3

Метаанализ на 19 проучвания с 14 312 пациенти и 2 495 9067 контролни протокола разглежда връзката между ИНЗД и риска за развитие на двата основни хистологични типа КХ – плоскоклетъчен и аденокарцином. Резултатите установяват повишен риск за развитие на КХ при пациенти с ИНЗД (RR 1.28; 95%CI 1.05-1.57, $p = 0.015$, $I^2 = 96.9\%$). ⁴ Субгрупов анализ на база на расова принадлежност установява, че бялата раса е с по-голяма предрасположеност към развитие на КХ при пациенти с ИНЗД (RR 1.28; 95%CI 1.10-1.49, $p = 0.001$).

Друг метаанализ на 13 проучвания, включващ общо 20 611 пациенти и 117 186 контроли, разглежда връзката между ИНЗД и развитие на КХ, потвърждавайки резултатите от предишния метаанализ. ⁵ Поради значителна хетероген-

ност ($I^2 = 82\%$; $p < 0.001$) е направен субгрупов анализ и резултатите доказват, че ИНЗД е рисков фактор за развитие на КХ (RR 1.28; 95%CI 1.12-1.47, $p < 0.001$). В допълнение при разглеждане на етнически подгрупи се установява, че ИНЗД корелира с КХ при пациенти от Северна Америка (RR 1.39; 95%CI 1.31-1.47, $p < 0.001$) и Европа (RR 1.37; 95%CI 1.02-1.83, $p = 0.04$).

РІСО 4

Връзката между гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) и развитието на КХ се разглежда в Umbrella анализ, обобщаващ 10 метаанализа за корелации между ГЕРБ и различни заболявания.⁶ В седем от метаанализите е установена висока хетерогенност ($I^2 > 75\%$). Три метаанализа включват повече от 10 първични проучвания. Броят на случаите варира от 82 до 36 503, а броят на участниците – от 198 до 254 978. Резултатите показват повишение на риска за развитие на аденокарцином на хранопровод (АКХ) с пет пункта при пациенти с ежеседмични оплаквания от рефлукс (OR 4.57; 95%CI 3.89-5.36), като достоверността на доказателствата, оценена по GRADE, е преценена като висока.

РІСО 5

Метаанализ от 2019 г., включващ 15 проучвания с общо 3386 пациенти, разглежда полза от извършване на хромоендоскопия с Луголов разтвор за детекция на синхронен плоскоклетъчен КХ (ПКХ) при пациенти с предходно установен ПКГШ. Въпреки висока хетерогенност между проучванията ($I^2 = 93\%$) и включване предимно на пациенти от азиатската раса се доказва достоверна полза от извършването на Lugol хромоендоскопия при тази високорискова група пациенти. Резултатите показват диагностициране на синхронен ПКХ в 15% от случаите. Разпределени по локация, се установява наличие на хипофарингеален карцином в 28% от случаите и орофарингеална локация в 14%. Хистологичната класификация на лезиите диагностицира високостепенна дисплазия в 49% и ивазивен карцином в 51% от случаите.⁷

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ


СИЛНА

РІСО 1

При пациенти над 55-годишна възраст с наличие на алармиращи симптоми, като анемия, загуба на тегло и диспепсия, клиницистите трябва да организират насочване към специалист гастроентеролог за извършване на горна гастроинтестинална ендоскопия [високо качество на доказателства].

СИЛНА	<p>РІСО 4 При индивиди с ежеседмични рефлуксни оплаквания с дългогодишна давност клиницистите трябва да препоръчват извършване на горна ендоскопия [високо качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>РІСО 2 При индивиди с дисфагия клиницистите биха могли да използват Единбургската точкова система за разграничаване на пациенти, нуждаещи се от горна ендоскопия в спешен порядък, от такива за отложено плануване [ниско качество на доказателства].</p> <p>РІСО 3 При пациенти със захарен диабет тип 2 и горнодиспептични оплаквания клиницистите биха могли да обсъждат извършване на горна ендоскопия [ниско качество на доказателства].</p> <p>РІСО 5 При пациенти с плоскоклетъчен карцином на глава и шия клиницистите биха могли да обсъждат извършване на хромоендоскопия с Луголов разтвор за детекция на синхронен плоскоклетъчен карцином на хранопровод поради повишен риск за развитие [умерено качество на доказателства].</p>

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>При пациенти под 40-годишна възраст с диспептични оплаквания (с изключение на дисфагия) клиницистите биха могли да препоръчват първоначална консервативна терапия с цел овладяване на клиничната симптоматика поради нисък риск от развитие на карцином на хранопровод.</i> ■ <i>Използването на Единбургската точкова система за триаж на пациенти би довело до финансово отбременяване на здравната система чрез снижение на ненужни ендоскопски изследвания.</i>
---	---



■ При чести (ежеседмични), дългогодишни, интензивни и трудно поддаващи се на лечение рефлуксни оплаквания, както и при асоциация с дисфагия/одинофагия и загуба на телесно тегло, пациентите са показани за извършване на горна ендоскопия.

ИЗТОЧНИЦИ

- de Jong JJ, Lantinga Ma, Thijs IME, et al. Systematic review with meta-analysis: Age-related malignancy detection rates at upper gastrointestinal endoscopy. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820959225. doi: 10.1177/1756284820959225
- Kamran U, King D, Banks D, et al. Assessment of the role of the Edinburgh dysphagia score in referral triage in a national service evaluation of the urgent suspected upper gastrointestinal cancer pathway. *Alimentary Pharmacol & Therap* 2022; 55 (9): 1160-1168. <https://doi.org/10.1111/apt.16811>
- Walton HB, McAvoy D, Kalla R, et al. Research article prospective validation of Edinburgh Dysphagia Score as a triaging tool beyond the COVID-19 Era. *GastroHep* 2022; Article ID 6952469, 9 pages. <https://doi.org/10.1155/2022/6952469>
- Zhou R, Huang Ch, Luo Z, Wang T. The association between the risk of esophageal cancer and type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis. *Biomed Res Int* 2022; Article ID 8129771, 11 pages. <https://doi.org/10.1155/2022/8129771>
- Xu B, Zhou X, Li X, Liu C, Yang C. Diabetes mellitus carries a risk of esophageal cancer: A meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96 (35): e7944. doi: 10.1097/MD.0000000000007944. PMID: 28858123; PMCID: PMC5585517.
- Tan J, Li L, Huang X, et al. Associations between gastro-oesophageal reflux disease and a range of diseases: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open* 2020; 10: e038450. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038450
- Bugter O, van de Ven SEM, Hardillo JA, et al. Early detection of esophageal second primary tumors using Lugol chromoendoscopy in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head & Neck* 2019; 41: 1122-1130. <https://doi.org/10.1002/hed.25548>

1. 2. РЕДУКЦИЯ НА РИСК И ПРЕВЕНЦИЯ

Наталия ЧИЛИНГИРОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При индивиди в обща популация здравословен начин на живот и физическа активност корелират ли с редукция на риск и приемат ли се за стратегия за превенция на карцином на хранопровод (КХ) и на гастроезофагеална връзка (КГЕВ)?

PICO 2. При индивиди в обща популация консумация на горещи напитки корелира ли с повишен риск от плоскоклетъчен (ПКХ) или аденокарцином (АКХ) на хранопровод?

PICO 3. При индивиди в обща популация преустановяване на тютюнопушене редуцира ли риска от КХ?

PICO 4. При индивиди в обща популация прием на каротеноиди корелира ли с риск за КХ и КГЕВ?

PICO 5. При пациенти с инсулинонезависим захарен диабет приложение на *metformin* демонстрира ли ефективност за превенция и редукция на риск от КХ?

PICO 6. При пациенти с *Barrett*-ов хранопровод (БХ) химиопревенция с инхибитори на протонна помпа или хистамин-рецепторни антагонисти демонстрира ли достоверно снижение на риск от КХ?

PICO 7. При индивиди в обща популация химиопревенция с *aspirin* и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) демонстрира ли ефективност за снижение на риск от КХ?

PICO 8. При индивиди в обща популация приложение на статини корелира ли със снижение на риск от КХ?

PICO 9. При пациенти в обща популация експозиция на витамин D корелира ли с риск за КХ?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА****PICO 1**

Във втория експертен доклад на World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research от 2007 г. се твърди (главно въз основа на проучвания случай-контрола) за сериозни доказателства, че алкохолни напитки и затлъстяване увеличават риска от КХ, докато плодове и зеленчуци най-вероятно го снижават. Актуализирана база данни на проекта към януари 2017 г. се основава на търсене в PubMed и метаанализи тип доза-отговор за оценка на обобщен относителен риск (RR) и 95% доверителен интервал (95%CI) с помощта на модел на случайни ефекти. ¹ Общо 57 кохортни проучвания са включени в 13 метаанализа. Рискът от аденокарцином на хранопровод (АКХ) е обратно пропорционален на прием на зеленчуци (RR на 100 g/ден: 0.89; 95%CI 0.80-0.99, n = 3) и пряко свързан с индекс на телесна маса (BMI) (RR на 5 kg/m²: 1.47; 95%CI 1.34-1.61, n = 9). За плоскоклетъчен КХ (ПКХ) са наблюдавани обратни асоциации с прием на плодове (RR за увеличение от 100 g/ден: 0.84; 95%CI 0.75-0.94, n = 3) и BMI (RR за увеличение от 5 kg/m²: 0.64; 95%CI 0.56-0.73, n = 8) и пряка връзка с прием на преработени меса (RR за увеличение от 50 g/ден: 1.59; 95%CI 1.11-2.28, n = 3), преработени и червени меса (RR за увеличение от 100 g/ден: 1.37; 95%CI 1.04-1.82, n = 3) и алкохол (RR за увеличение от 10 g/ден: 1.25; 95%CI 1.12-1.41, n = 6). Доказателства от кохортни проучвания предполагат защитна роля на зеленчуци

и контрол на телесно тегло за развитие на АКХ. За ПКХ по-висок прием на червени и преработени меса и алкохол може да увеличи риска, докато прием на плодове може да има протективна роля.

За изследване на връзка между физическа активност и КГЕВ е проведен PRISMA систематичен и метаанализ, базиран на 24 проучвания с общо 15745 пациенти. ² При сравнение на високи спрямо ниски нива на физическа активност и обобщение на асоциациите според анатомично място и хистология на тумора снижение на риска е очевидно за АКХ (RR 0.79; 95%CI 0.66-0.94), за стомашен и аденокарцином на кардия (RR 0.83; 95%CI 0.69-0.99) и стомашен аденокарцином като цяло (RR 0.72; 95%CI 0.62-0.84). Снижението на риска от ПКХ (RR 0.94; 95%CI 0.41-2.16) се приема за статистически значимо (RR 0.66; 95%CI 0.46-0.96). Тестът за хетерогенност при подтип гастроэзофагеален карцином е статистически незначим ($p = 0.71$). Показателят RR за гастроэзофагеален карцином за висока срещу ниска физическа активност е 0.82 (95%CI 0.74-0.90). Анализ на доза-отговор за честота на физическа активност и общ риск от гастроэзофагеален карцином сочи, че най-високо снижение на риска е постигнато сред тези, които се занимават с умерена до интензивна физическа активност пет пъти седмично (RR 0.67; 95%CI 0.58-0.79). От друга страна, резултатите подкрепят обратна връзка на физическа активност (честота на упражнения) с риск от гастроэзофагеален карцином.

Друг систематичен и метаанализ оценява връзка между физическа активност и риск от КХ (АКХ и/или ПКХ).³ Анализът включва 9 проучвания (4 кохортни, 5 случай-контрола), докладващи 1871 пациенти с КХ сред 1 381 844 индивиди. Резултатите показат, че риск от КХ е с 29% по-нисък сред физически най-активни в сравнение с най-малко активни индивиди (OR 0.71; 95%CI 0.57-0.89), с умерена хетерогенност ($I^2 = 47\%$). При хистологично-специфичен анализ физическата активност се свързва с 32% намален риск от АКХ (4 проучвания, 503 случая) (OR 0.68; 95%CI 0.55-0.85) с незначима хетерогенност ($I^2 = 0\%$). Има само 3 проучвания, съобщаващи за връзка между физическа активност и риск от ПКХ с противоречиви резултати, а метаанализът демонстрира нулева връзка (OR 1.10; 95%CI 0.21-5.64). Резултатите са последователни в дизайн на проучване, географско местоположение и качество на изследването, с незначителна тенденция към връзка доза-отговор. Метаанализ на публикувани наблюдателни проучвания показва, че физическа активност може да бъде свързана с намален риск от АКХ. Промени в начина на живот, фокусирани върху увеличаване на физическа активност, могат да намалят глобално тежестта от АКХ.

В друг анализ са идентифицирани 15 проучвания (7 кохортни и 8 случай-контрола, включващи 984 случая с КХ и 7087 – със стомашен карцином).⁴ Резултатите посочват, че риск от стомашен карцином е с 13% по-нисък сред физически най-активни индивиди, отколкото сред най-малко

активни (RR 0.87; 95%CI 0.78-0.97), а този от КХ е 27% по-нисък (RR 0.73; 95%CI 0.56-0.97). Обобщени резултати от наблюдателните проучвания подкрепят превантивния ефект на физическа активност срещу КХ и стомашен карцином.

Проведени са малко проспективни проучвания за здравословен начин на живот и риск от КХ и стомашен карцином, а още по-малко – за подтипове на ПКХ и АКХ, аденокарцином на кардия и стомашен некардиален аденокарцином.

Връзката между здравословен начин на живот и риск от тези видове рак е изследвана в едно нидерландско кохортно проучване.⁵ Общо 120 852 мъже и жени на възраст 55-69 години предоставят информация за хранителни навици и начин на живот. Оценката за здравословен начин на живот е получена въз основа на информация за тютюнопушене, ВМІ, физическа активност, придържане към средиземноморска диета и прием на алкохол. След средно 20.3-годишно проследяване мултивариационните кохортни анализи се основават на 333 случайни случаи на КХ, 777 случая на стомашен карцином и 3720 членове на подгрупа с пълни данни за начин на живот. Здравословният начин на живот е достоверно свързан в обратна линейна пропорция с риск от КХ и стомашен карцином. Наблюдаваното снижение на HR за 1 пункт увеличение на здравословен начин на живот е 31% за КХ и 19% за стомашен карцином, 49% за ПКХ, 23% за аденокарцином на стомах и

18% за некардиален аденокарцином на стомах. След изключване на тютюнопушене обратната връзка между здравословен начин на живот и риск от КХ и стомашен карцином все още е очевидна. Тези резултати предполагат, че придържането към комбинация от фактори за здравословен модифицируем начин на живот може значимо да намали риска от КХ и стомашен карцином.

РІСО 2

Метаанализ на наблюдателни проучвания интерпретира консумация на горещ чай като рисков фактор за КХ. ⁶ Идентифицирани са общо 23 публикации, отговарящи на условията, включително 5050 случая и 10 609 контроли, и е проведена обработка със софтуер за цялостен метаанализ (СМА) (версия 2.0). Наблюдаван е статистически значимо повишен риск от КХ при пиене на чай с висока температура (OR 1.79; 95%CI 1.48-2.15, $p = 0.00$), но се отчита съществена хетерогенност ($I^2 = 75.23\%$, $p < 0.001$). С изключение на АКХ, този повишен риск се наблюдава и при по-голяма част от подгрупите от европейска и австралийска популации. Въз основа на този метаанализ може да се твърди, че индивиди, които пият горещ чай, имат значимо повишен риск от ПКХ, но не се наблюдава достоверна взаимовръзка за АКХ.

РІСО 3

Метаанализ включва 52 проучвания за влияние на спиране на тютюнопушенето върху риска от КХ. ⁷ Използвайки непушачи за контрола, рискът

от ПКХ е по-нисък сред бивши (RR 2.05; 95%CI 1.71-2.45), отколкото сред настоящи пушачи (RR 4.18; 95%CI 3.42-5.12). Сравнено с настоящи пушачи, силно снижение на риска е очевидно след 5 или повече години (RR 0.59; 95%CI 0.47-0.75) и става по-изразено след 10 или повече (RR 0.42; 95%CI 0.34-0.51) и 20 или повече години (RR 0.34; 95%CI 0.25-0.47) след спиране на тютюнопушенето. Снижението на риска е силно в западни, докато е слабо в азиатски популации. Използвайки непушачи за контрола, рискът от АКХ е само малко по-нисък сред бивши (RR 1.66; 95%CI 1.48-1.85), отколкото сред настоящи пушачи (RR 2.34; 95%CI 2.04-2.69). Рискът от АКХ не показва ясно снижение след 20 или повече години след спиране на тютюнопушене (RR 0.72; 95%CI 0.52-1.01) срещу настоящи пушачи. Отчита се съществена до значима хетерогенност на данните ($I^2 = 69.6\%$, $p < 0.001$ срещу $I^2 = 85.0\%$, $p < 0.001$). Авторите заключават, че преустановяване на тютюнопушене според момента на спиране намалява риска от ПКХ, особено в западни популации, докато влиянието му върху риска за АКХ е по-скоро ограничено.

РІСО 4

Проведен е метаанализ върху ролята на каротеноиди за превенция и редукция на риск за КХ и КГЕВ. ⁸ При систематично търсене в база данни към 2012 г. са идентифицирани 10 публикации, отговарящи на критериите за включване, с 1958 случая на КХ и 4529 контроли. По-висок прием на бета-каротин, алфа-каротин, ликопен, бета-криптоксантин, лутеин и зеаксантин

сnižавя риска от КХ (OR 0.58, 95%CI 0.44-0.77; OR 0.81, 95%CI 0.70-0.94; OR 0.75, 95%CI 0.64-0.86; OR 0.80, 95%CI 0.66-0.97 и OR 0.71, 95%CI 0.59-0.87). Отчита се съществена хетерогенност на данните ($I^2 = 78.2\%$, $p = 0.000$). При подгрупов анализ бета-каротин показва протективни ефекти срещу КХ в проучвания, проведени в Европа и Северна Америка. Алфа-каротин, ликопен и бета-криптоксантин показват протективен ефект спрямо плоскоклетъчен КХ. Авторите заключават, че по-висок прием на каротеноиди (бета-каротин, алфа-каротин, ликопен, бета-криптоксантин, лутеин и зеаксантин) е свързан с по-нисък риск от КХ. Необходими са по-нататъшни проучвания с голяма извадка от пациенти и по-дълго проследяване, за да се изяснят по-добре потенциалните защитни механизми на приема на каротеноиди и редукцията на риска от развитие на различни видове КХ.

РИСО 5

Проведен е метаанализ, който не установява статистически значима връзка между употреба на *metformin* и риск от КХ и КГЕВ.⁹ Актуализиран метаанализ е осъществен, за да се преоценят ефекти на *metformin* върху КХ. Включени са седем проучвания с 5 426 343 индивиди и се идентифицира 0.69-кратно снижение на риска от развитие на КХ при пациенти, които приемат *metformin* (HR 0.69; 95%CI 0.54-0.87, $p < 0.001$).¹⁰ Тази разлика вероятно се дължи на включване на по-голям брой проучвания в актуалния метаанализ. Това, заедно с последващия по-голям размер на групата, водят до

по-голяма статистическа значимост и позволяват по-убедителни изводи. Липсва съществена хетерогенност на данните ($p = 0.80$ и $I^2 = 0\%$). Анализ на чувствителността също потвърждава относителна стабилност на резултатите. Подгрупов анализът показва, че употреба на *metformin* е свързана с 56% снижение на честота на КХ в азиатските и 18% снижение в западните държави. Това може да се обясни с несъответствия в разпространението на различни подтипове КХ между азиатски и западни популации. Според патологичната си класификация КХ е разделен на ПКХ и АКХ; резултатите показват, че в Азия ПКХ представлява 90% от всички случаи, докато западните популации са по-склонни да развият АКХ. Рисковите фактори за ПКХ и АКХ не са еднакви. Например, дъвчене на бетел, консумация на мариновани зеленчуци, топли напитки и топла храна са рискови фактори за ПКХ, докато рискът от аденокарцином се увеличава със затлъстяване, при Barrett-ов хранопровод и гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ). Авторите заключават, че *metformin* може да има различна ефективност при КХ с различна хистопатология. Въпреки това, поради липса на необработени данни, подгруповият анализ не може да се приеме за напълно завършен. Съществени вариации в дизайна на изследването могат да обяснят разликата в резултатите, получени от кохортни и проучвания случай-контрола.

Например *Hardie et al.* твърдят, че *metformin* инхибира злокачествени тумори чрез активиране на сигналния път на чернодробна киназа b1

(LKB1) и АМР-активирана протеинкиназа (АРМК) – мишена на *rapamycin* при бозайници (mTOR).¹¹ Това води до ограничена транслация на иРНК и намален протеинов синтез, което, от своя страна, инхибира пролиферацията на туморни клетки. *Kobayashi et al.* предлагат алтернативен механизъм: *metformin* действа върху протеини на клетъчния цикъл, за да предотврати нормално навлизане на G1 в S фаза, и в крайна сметка индуцира апоптоза.¹² *Wang et al.* откриват, че *metformin* може да повиши чувствителността на химиотерапия с *cisplatin* при КХ.¹³ Изтъкват се ограничения на този метаанализ: подгруповият анализ за ПКХ не може да бъде извършен поради недостатъчни данни от включени оригинални проучвания; следователно не може да се установи връзка между употреба на *metformin* и специфични патологични подтипове. От друга страна, трудно е да се определи точна причинно-следствена връзка, тъй като всички проучвания са наблюдателни. Въпреки тези ограничения, метаанализът има някои забележителни предимства: първо, анализът за чувствителност предполага, че резултатът от изследването е относително стабилен; второ, в сравнение с предишни метаанализи тук са включени повече проучвания, което води до относително по-висока статистическа значимост и по-изчерпателни подгрупови анализи. В заключение може да се твърди, че употреба на *metformin* е свързана с намален риск от КХ. Като се има предвид високото разпространение на захарния диабет и повишеният риск от КХ сред тези пациенти, ефектът

на *metformin* върху КХ в този анализ е обещаващ, но подлежи на допълнителни проучвания.

РІСО 6.

Barrett-овият хранопроводът е доказан рисков фактор за КХ. Рутинно, когато е симптоматичен, се лекува с инхибитори на протонната помпа (РРІ). За тях се спекулира, че могат да предотвратят или намалят злокачествена трансформация.

Метаанализ на *Singh et al.*¹⁴ оценява връзка между РРІ и хистамин-рецепторни антагонисти (H2RAs) с риск от АКХ или високостепенна дисплазия при пациенти с БХ. Резултатите показват, че употреба на РРІ е свързана с намален риск от АКХ и/или високостепенна дисплазия при пациенти БХ. Нито едно от проучванията не показва повишен риск от АКХ. Налице е значителна хетерогенност в общия анализ ($I^2 = 81\%$). В метаанализа на 5 кохортни проучвания употребата на РРІ е последователно и силно свързана с по-нисък риск от каквато и да е дисплазия (OR 0.33; 95%CI 0.19-0.58, $I^2 = 10\%$). Авторите заключават, че употреба на РРІ би била резонна при пациенти с БХ, но са оправдани допълнителни проучвания в тази посока.

В друг метаанализ се изследва все още спорната връзка между РРІ и АКХ при пациенти с БХ.¹⁵ Идентифицирани са 9 наблюдателни проучвания, включващи 5 кохортни и 4 проучвания случай-контрола (общо 5712 пациенти с БХ). Резултатите установяват, че РРІ нямат връзка с риска от

АКХ и/или високостепенна дисплазия при пациенти с БХ (OR 0.43; 95%CI 0.17-1.08), т.е. анализът не установява протективен ефект на PPI. Авторите заключават, че клиницистите трябва да са наясно, че липсват достатъчно изчерпателни данни за потенциални профилактични ефекти на IPP.

Сходни твърдения има и по отношение употребата на статини, нестероидни противовоспалителни средства (НСПВС) и *metformin*. В метаанализ *Loomans-Kopp et al.*¹⁶ идентифицират 1943 случая на АКХ и съответно 19430 контроли (в съотношение 10:1) за периода 2007-2013 г. в база данните на SEER-Medicare. В заключение авторите твърдят, че приложението на стандартни терапевтични подходи, като PPI, статини, НСПВС или *metformin*, може да намали риска от развитие на АКХ. Тези резултати предполагат, че използване на медикаменти, често прилагани при общи хронични състояния, може да бъде нова стратегия за превенция на КХ, но подобен подход подлежи на верификация.

Проучване на *Mo et al.*¹⁷ допълнително сравнява PPI и H2RAs за предотвратяване на свързаните с ниски дози аспирин (LDA) гастроинтестинални ерозии, язви и кървене. Включени са 9 рандомизирани клинични проучвания с 1047 пациенти, като метаанализът сочи, че PPI превъзхождат H2RAs за превенция на свързана с LDA гастроинтестинална ерозия/язва. В заключение би могло да се твърди, че IPP са по-подходящи от H2RAs за превенция на свързани с LDA гастроинтестинални ерозии/язви и кървене.

Въпреки това остава необходимостта от по-висококачествени, големи, многоцентрови рандомизирани клинични проучвания, за да се демонстрира превантивният ефект на двата медикамента.

Стратификацията на риска на пациенти може да подобри ефективността на проследяване и наблюдение при пациенти с БХ. Извършен е систематичен и метаанализ на *Krishnamoorthi et al.*¹⁸ с цел да се идентифицират фактори, свързани с прогресията на БХ без дисплазия или на БХ с нискостепенна дисплазия до високостепенна дисплазия или КХ. Идентифицирани са 20 проучвания, като се отчита връзка между прогресия на БХ и нарастването на възраст, мъжки пол, тютюнопушене и нарастващ размер на засягане при ХБ. По правило нискостепенната дисплазия се свързва с четирикратно увеличение на риск от прогресия на БХ. Употреба на PPI или статини е свързана съответно с по-нисък риск от прогресия. Употреба на алкохол и затлъстяване не са асоциирани с риск от прогресия. Авторите заключават, че индивиди с тези характеристики трябва да бъдат подложени на по-интензивно наблюдение или ендоскопска терапия. Тютюнопушенето, от своя страна, е модифицируем рисков фактор за превенция на рак при всички пациенти.

PICO 7

Редица систематични и метаанализи обръщат внимание на връзка между НСПВС и КХ. Систематичен и метаанализ на *Corley et al.*¹⁹, в който са включени 9 проучвания (2 кохортни и 7 случай-контрол) с 1813 пациенти,

подкрепя протективна връзка между *aspirin* и НСПВС и КХ (и за двата хистологични типа) и предоставя доказателства за ефект по отношение на дозата. Съответно е резонно тези медикаменти да бъдат оценени в клинични изпитвания при високорискови пациенти.

Метаанализът на *Zhang et al.*²⁰ изследва асоциация между приложение на инхибитори на циклооксигеназата (СОХ) и риск от неопластична прогресия при пациенти с БХ. Включени са 9 наблюдателни проучвания с 5446 участници, 605 от тях с АКХ или високостепенна дисплазия. Като цяло, употребата на СОХ-инхибитори е свързана с намален риск от КХ или високостепенна дисплазия сред пациенти с БХ (RR 0.64; 95%CI 0.53-0.77). Употребата на *aspirin* също намалява риска от КХ или високостепенна дисплазия (RR 0.63; 95%CI 0.43-0.94), както и употреба на СОХ-инхибитори (RR 0.50; 95%CI 0.32-0.78). Химиопревантивният ефект изглежда независим от продължителността на отговор. Авторите заключават за възможност на твърдението, че употреба на СОХ-инхибитори е свързана с намален риск от развитие на АКХ при пациенти с БХ. Както ниски дози *aspirin*, така и неаспириновите СОХ-инхибитори са свързани с намален риск от неоплазия, но големи рандомизирани проучвания биха допринесли за подобряване на разбирането за този ефект.

Систематичен анализ на *Brotans et al.* изследва приложение на *aspirin* при сърдечносъдови заболявания и първична профилактика на онколо-

гични болести.²¹ Доказателствата в подкрепа на профилактика с *aspirin* са противоречиви, въпреки че някои метаанализи подчертават потенциална полза за намаляване на сърдечносъдови събития. Въпреки очевидната полза, рискът от кървене при *aspirin* е постоянно по-висок в сравнение с контролна група и остава потенциален проблем. Намаляване на случаи с онкологични заболявания и смъртност е наблюдавано съотв. след най-малко 3 и 5 години на лечение с *aspirin*. Наличните данни за *aspirin* в първичната профилактика предполагат умерена полза за пациенти с висок риск от сърдечносъдови заболявания и обещаваща полза за тези с риск от онкологични болести. Бъдещи проучвания трябва да помогнат да се изясни дали ползата от *aspirin* превишава риска при съответни подходящи групи пациенти.

В систематичен и метаанализ на *Zheng et al.* на 13 проучвания с 164 225 участници без сърдечносъдови заболявания употребата на *aspirin* е свързана с по-нисък риск от сърдечносъдови събития, определени като сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален инсулт (HR 0.89; намаление на абсолютен риск 0.41%) и повишен риск от голямо кървене (HR 1.43; увеличение на абсолютен риск 0.47%).²² Съответно при лица без сърдечносъдови заболявания употреба на *aspirin* е свързана с по-нисък риск от сърдечносъдови инциденти и повишен риск от голямо кървене.

РІСО 8

Систематичен и метаанализ на 22 наблюдателни проучвания интерпретира връзка между употреба на статини и развитие на КХ.²³ Проучванията на популационно ниво включват 372206 случая на карциноми и 6 086 906 контроли. Публикации, изследващи развитие на АКХ при пациентите с БХ, включват 1057 случаи на онкологично заболяване и 17 741 контроли. При пациенти с БХ употреба на статини е свързана с намалена честота на АКХ (OR 0.59; 95%CI 0.50-0.68, $I^2 = 0$). Популационните проучвания показват посъществена хетерогенност, но доказват, че употреба на статини е свързана с по-ниска честота както на АКХ (OR 0.57; 95%CI 0.43-0.76), така и на всички неопластични заболявания на хранопровод (OR 0.82; 95%CI 0.7-0.88). Информация за вид, доза и продължителност на прием на статини се докладва твърде рядко, но отделни проучвания показват тенденция към зависимо от доза и продължителност намаляване на онкологична заболяемост. Съответно употреба на статини е свързана със значимо по-ниска честота на АКХ; това се наблюдава както в кохорти с БХ, така и в общи популации. По-нататъшните проучвания трябва да се съсредоточат върху съответен медикамент, доза и продължителност и взаимодействие с други рискови и превантивни фактори.

В друг систематичен и метаанализ се оценява ефект на статини върху риск от КХ.²⁴ Включени са 13 проучвания (включително post hoc анализ на

22 рандомизирани контролирани проучвания), докладващи 9285 случая с КХ сред 1 132 969 пациенти. Метаанализът на проучванията показва значимо (28%) намаление на риска от КХ сред пациенти, приемали статини (OR 0.72; 95%CI 0.60-0.86), въпреки че има значителна хетерогенност сред проучванията. При анализ на подгрупа от пациенти с БХ (5 проучвания с 312 случая на АКХ от 2125 пациенти) статините са свързани със значимо (41%) намаление на риска от КХ след коригиране за потенциални объркващи фактори (HR 0.59; 95%CI 0.45-0.78) и с постоянни резултати сред всички проучвания. Резултатите показват значима хетерогенност във всички проучвания (Q Cochran $p < 0.01$, $I^2 = 80\%$). Броят, необходим за лечение със статини за предотвратяване на един случай на КХ при пациенти с БХ, е 389. Въз основа на метаанализа на наблюдателни проучвания употребата на статини може да бъде свързана с по-нисък риск от КХ, особено от риск за АКХ, при пациенти с БХ.

РІСО 9

Систематичен и метаанализ оценява връзка между експозиция на витамин D и езофагеална неоплазия, включително АКХ, ПКХ, БХ и плоскоклетъчна дисплазия.²⁵ До септември 2015 г. са анализирани 15 публикации във връзка с циркулиращ 25-хидроксид витамин D [(25(OH)D)] ($n = 3$), прием на витамин D ($n = 4$), експозиция на ултравиолетови лъчи (УВЧ) ($n = 1$) и генетични фактори ($n = 7$). По-висок 25(OH)D се свързва с повишен

риск за онкологично заболяване (АКХ или ПКХ) (OR 1.39; 95%CI 1.04-1.74), като по-голяма част от участниците са от Китай. Не е наблюдавана връзка между прием на витамин D и риск от карцином като цяло (OR 1.03; 95%CI 0.65-1.42); въпреки това се наблюдава несигнификантно повишен риск за АКХ (OR 1.45; 95%CI 0.65-2.24) и незначимо намален риск за ПКХ (OR 0.80; 95%CI 0.48-1.12). Едно проучване съобщава за намален риск от АКХ при по-висока експозиция на УВА. Установен е намален риск за носители на ха-

плотип за витамин D-рецептор (VDR) rs2238135(G)/rs1989969(T) (OR 0.45; 95%CI 0.00-0.91) и е наблюдавана предполагаема връзка за rs2107301. Може да се твърди, че не са наблюдавани последователни връзки между експозиция на витамин D и появата на езофагеални лезии. Необходими са по-нататъшни адекватно проектирани проучвания, преди да могат да се правят трайни окончателни заключения.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

Клиницистите трябва да препоръчват здравословен начин на живот и физическа активност като стратегия за превенция и редукция на риск от карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка [високо качество на доказателства].

РІСО 3

Клиницистите трябва да препоръчват преустановяване на тютюнопушене като стратегия за превенция и редукция на риск от плоскоклетъчен карцином на хранопровод [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

РІСО 2

Клиницистите биха могли да обсъждат с пациенти консумацията на горещ чай като рисков фактор за плоскоклетъчен карцином на хранопровод [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 4

Клиницистите биха могли да обсъждат с пациенти потенциални ползи от прием на каротеноиди като стратегия за редукция на риск от карцином на хранопровод [ниско качество на доказателства].

PICO 5

При пациенти с инсулинонезависим захарен диабет клиницистите биха могли да обсъждат приложение на *metformin* и като стратегия за снижение на риск от карцином на хранопровод [умерено качество на доказателства].

PICO 6

При пациенти с *Barrett*-ов хранопровод клиницистите не трябва рутинно да препоръчват химиопревенция с инхибитори на протонната помпа или хистамин-рецепторни антагонисти [умерено качество на доказателства].

PICO 7

Клиницистите биха могли да обсъждат химиопревенция с *aspirin* за първична профилактика на карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка, особено при индивиди с висок риск от сърдечносъдови заболявания [умерено качество на доказателства].

PICO 8

Клиницистите биха могли да обсъждат с пациенти химиопревенция на карцином на хранопровод със статини, особено при индивиди с *Barrett*-ов хранопровод [високо качество на доказателства].

PICO 9

При пациенти, провеждащи лечение с витамин D, клиницистите не трябва да препоръчват преустановяване на приема с цел снижение на риск от карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка [умерено качество на доказателства]



- **Доказателствата за превенция на карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка са предимно от метанализи от азиатска популация и трябва внимателно да бъдат екстраполирани като препоръки за европейската популация.**
- **Първичната превенция на адено- и плоскоклетъчен карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка е идентифициране на рисковите фактори и при възможност – тяхното елиминирание.**
- **Вторичната профилактика на карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка се състои в своевременно откриване на прединвазивни лезии, когато все още е възможно дефинитивно ендоскопско лечение.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Vingeliene S, Chan DSM, Vieira AR, et al. An update of the WCRF/AICR systematic literature review and meta-analysis on dietary and anthropometric factors and esophageal cancer risk. *Ann Oncol* 2017; 28 (10): 2409-2419. doi: 10.1093/annonc/mdx338
2. Behrens G, Jochem C, Keimling M, et al. The association between physical activity and gastroesophageal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014; 29 (3): 151-170. doi: 10.1007/s10654-014-9895-2. Epub 2014 Apr 6. PMID: 24705782
3. Siddharth S, Swapna D, Jithinraj E, et al. Physical activity is associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly esophageal adenocarcinoma. *BMC Gastroenterol* 2014; 14 (101). doi: 10.1186/1471-230X-14-101
4. Chen Y, Yu C, Li Y. Physical activity and risks of esophageal and gastric cancers: A meta-analysis. *PLoS One* 2014 ; 9 (2): e88082. doi: 10.1371/journal.pone.0088082. PMID: 24516584; PMCID: PMC3916353
5. van den Brandt PA. The impact of a healthy lifestyle on the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Eur J Epidemiol* 2022; 37 (9): 931-945. doi: 10.1007/s10654-022-00899-w. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35982188; PMCID: PMC9529711
6. Luo H, Ge H. Hot tea consumption and esophageal cancer risk: A meta-analysis of observational studies. *Front Nutr* 2022; 9: 831567. doi: 10.3389/fnut.2022.831567. PMID: 35479756; PMCID: PMC9035825
7. Wang QL, Xie SH, Li WT, Lagergren J. Smoking cessation and risk of esophageal cancer by histological type: Systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109 (12). doi: 10.1093/jnci/djx115. PMID: 29933436
8. Ge XX, Xing MY, Yu LF, Shen P. Carotenoid intake and esophageal cancer risk: A meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14 (3): 1911-8. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.3.1911. PMID: 23679292
9. Wu HD, Zhang JJ, Zhou BJ. The effect of metformin on esophageal cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 2021; 23 (2): 275-282. doi: 10.1007/s12094-020-02415-6. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32507907

10. Chen Y, Cheng X, Sun C, et al. Is metformin use associated with a reduced risk of oesophageal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J* 2022; 98 (1165): 866-870. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-140432
11. Hardie DG, Alessi DR LKB1 and AMPK and the cancer-metabolism link – ten years after. *BMC Biol* 2013; 11: 36. <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/11/36>
12. Kobayashi M, Kato K, Iwama H, et al. Antitumor effect of metformin in esophageal cancer: in vitro study. *Int J Oncol* 2013; 42 (2): 517-524. doi: 10.3892/ijo.2012.1722. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23229592
13. Wang F, Ding X, Wang T, et al. Metformin inhibited esophageal squamous cell carcinoma proliferation in vitro and in vivo and enhanced the anti-cancer effect of cisplatin. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0174276. doi: 10.1371/journal.pone.0174276. PMID: 28406985; PMCID: PMC5390971
14. Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014; 63: 1229-1237. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305997
15. Hu Q, Sun TT, Hong J, et al. Proton pump inhibitors do not reduce the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0169691. doi: 10.1371/journal.pone.0169691
16. Loomans-Kropp HA, Chaloux M, Richmond E, et al. Association of common use pharmaceuticals in reducing risk of esophageal adenocarcinoma: A SEER-Medicare analysis. *Cancer Prev Res* 2020; 14: 195-204. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0274
17. Mo C, Sun G, Wang YZ, et al. PPI versus histamine H2 receptor antagonists for prevention of upper gastrointestinal injury associated with low-dose aspirin: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0131558. doi: 10.1371/journal.pone.0131558
18. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16 (7): 1046-1055. e8. doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.044
19. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, et al. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 47-56. doi: 10.1053/gast.2003.50008
20. Zhang S, Zhang XQ, Ding XW, et al. Cyclooxygenase inhibitors use is associated with reduced risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2014; 110: 2378-2388. doi: 10.1038/bjc.2014.127
21. Brotons C, Benamouzig R, Filipiak KJ, et al. A systematic review of aspirin in primary prevention: Is it time for a new approach. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15: 113-133. doi: 10.1007/s40256-014-0100-5
22. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019; 321: 277-287. doi: 10.1001/jama.2018.20578
23. Thomas T, Loke Y, Beales ILP. Systematic review and meta-analysis: Use of statins is associated with a reduced incidence of oesophageal adenocarcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2018; 49: 442-454. doi: 10.1007/s12029-017-9983-0
24. Singh S, Singh AG, Singh PP, et al. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 620-629. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.036
25. Zgaga L, O'Sullivan F, Cantwell MM, et al. Markers of vitamin D exposure and esophageal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 877-886. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1162

1. 3. ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК

Драга ТОНЧЕВА

ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. Пациенти с карцином на хранопровод (КХ) притежават ли сигнификантен риск за носителство на патологични герминативни мутации и имат ли индикация за генетично тестване?

PICO 2. Здрави родственици от първа степен на пациенти с *Barrett*-ов хранопровод (БХ) и КХ притежават ли сигнификантен риск за КХ и индикации за стратегии за ранно откриване?

PICO 3. Пациенти с *Barrett*-ов хранопровод, тилоза и анемия на *Fanconi* притежават ли сигнификантен риск за КХ и индикации за стратегии за ранно откриване?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

В систематичен анализ на публични европейски и източноазиатски бази данни (от проекта 1000 Genomes база и от ChinaMetabolic Analytics Project) са интерпретирани патологични герминативни мутации в гени за предразположеност към рак (CSG) и са установени 25% (143/571) случаи с плоскоклетъчен КХ (ESCC), които са позитивни на герминативни мутации. В шест гена са установени повече от пет мутации: *TP53* (n = 15 мутации), *GJB2* (n = 8), *BRCA2* (n = 6), *RECQL4* (n = 6), *MUTYH* (n = 6) и *PMS2* (n = 5). Определени са 84 случая с двоен удар (16 с герминативни/соматични мутации и 68 сома-

тични/соматични събития), възникващи в 18 туморни супресорни гена при 83 пациенти. Пациенти с плоскоклетъчен КХ, които носят герминативни/соматични мутации, се характеризират с по-ранно начало на карцинома в сравнение с пациенти със соматични/соматични мутации, но без статистическа значимост.¹

При друг систематичен анализ (на 4004 статии, 762 извлечени и 182 проучвания) и метаанализи на соматични и герминативни мутации (в бази данни PubMed, EMBASE и Cochrane, 20 август 2014 г.) са определени седем герминативни прогностични и предиктивни варианти: *ERCC1* rs3212986,

ERCC2 rs1799793, *TP53* rs1042522, *MDM2* rs2279744, *TYMS* rs34743033, *ABCB1* rs1045642 и *MTHFR* rs1801133 при КХ. След метаанализа са доказани мутации в *TP53*, *ERCC1* rs11615 и *XRCC1* rs25487, които са свързани с усложнения при лечение. Въпреки малкият брой варианти с прогностична и предиктивна стойност, те изглеждат надеждни и заслужават да бъдат оценени в проспективни проучвания.²

Многоцентрово проспективно проучване на пациенти с КХ има за цел да бъдат определени разпространението и клиничната полезност на носителството на патологични герминативни мутации в над 80 гена. Пациентите не са селектирани според стадий на тумора, фамилна анамнеза, етническа принадлежност или възраст. Генетично изследване е направено на 96 пациенти, средната възраст 66 години, от които 80.2% са мъже, 39% са с КХ и 26% с карцином на гастроезофагеална връзка (КГЕВ). Данните показват, че патологични герминативни варианти (засягащи предимно *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* и *ATM*) са открити при 15.6% пациенти – 10.8% при КХ и 20% при КГЕВ.³

Данни от метаанализ на 29 от общо 86 проучвания, отразени в четири електронни бази данни (PubMed, Google Scholars, Elsevier и Springer Link), доказват, че има достоверна връзка между С677Т полиморфизма на *MTHFR* и риска от КХ (OR 1.19; 95%CI 1.13-1.24, $p < 0.0001$).⁴

Резултати от друг метаанализ на 30 статии с 4482 случая и 6681 контроли (в бази данни в PubMed, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) и Wanfang) доказват, че *GSTT1* нулевият генотип значимо повишава

риска от КХ сред азиатците (OR 1.33; 95%CI 1.12-1.58, $p < 0.05$) и е свързан с достоверно повишен риск от плоскоклетъчен КХ (OR 1.34; 95%CI 1.12-1.61, $p < 0.05$). При кавказци или африканци липсва такава генетична предразположеност към КХ.⁵

Върху систематичен анализ на 2235 статии и резюмета (публикувани между 2003 и 2019 г.), сведени до 16 проучвания за хистологично оценен плоскоклетъчен КХ, са интерпретирани генетични фактори в африканска популация. Резултатите показват, че 25 герминативни варианти в 20 гена са свързани с плоскоклетъчен КХ: *ADH1B*, *ADH3*, *ALDH2*, *AR*, *CASP8*, *CHEK2*, *CP*, *CYP2E1*, *CYP3A5*, *GSTT2B*, *MGMT*, *MLH3*, *MSH3*, *NAT2*, *PTGS2* (*COX-2*), *PLCE1*, *PMS1*, *RUNX1*, *SLC11A1* и *TP53*. Три гена участват в метаболизма на алкохола (*ADH1B*, *ADH3*, и *ALDH2*); три гена възстановяват неправилно сдвоени бази (*MLH3*, *MSH3* и *PMS1*) и играят роля в геномната цялост, два гена играят роля в метаболизма на лекарства и канцерогени (*NAT2* и *GSTT2B*). От 25-те варианти 16 SNP имат потенциал да бъдат надеждни и възпроизводими биомаркери за генетична предразположеност към плоскоклетъчен КХ в африканска популация.⁶

PICO 2

Данни от систематичен анализ на електронни бази *Pubmed*, *Embase* и *Cochrane Library* до октомври 2020 г. целят да се направи оценка на пациенти с *Barrett*-ов хранопровод (БХ) и аденокарцином на хранопровод за фамилна обремененост. В 10 проучвания, включващи 16189 пациенти, се наблюдава

фамилна история съотв. при 8.84% (95%CI 5.54-13.82) и 4.37% (95%CI 2.15-8.69) пациенти. Индивиди с фамилна анамнеза демонстрират по-висок риск за БХ (RR 3.26; 95%CI 1.43-7.40; $I^2 = 46\%$; 3 проучвания) и аденокарцином на хранопровод (RR 2.19; 95%CI 1.14-4.21; $I^2 = 48\%$; 5 проучвания) в сравнение с лица без фамилна анамнеза. Здрави родственици от първа степен на болни БХ или аденокарцином на хранопровод имат висок риск за тези заболявания.⁷ В друго проучване на две кохорти от роднини на случаи и контроли е установен почти удвоен риск за плоскоклетъчен КХ при роднини от първа степен с положителна фамилна анамнеза за КХ (OR 1.85; 95%CI 1.42-2.41) след коригиране за възраст, пол, размер на семейство и други фактори. Риск от плоскоклетъчен КХ при лица, които имат двама родители с КХ, е осемкратно повишен (95%CI 1.74-36.32). Резултати показват, че фамилната анамнеза за КХ достоверно увеличава риска от плоскоклетъчен КХ, но са необходими допълнителни изследвания.⁸

PICO 3

Систематичен анализ на публикации за тилоза (nonepidermolytic palmoplantar keratoderma, *Howel-Evans syndrome*), свързана с мутации в гена *RHBDF2* [c.557 T→C (p.Ile186Thr), c.566C→T (p.Pro189Leu) and c.562 G→A (p.Asp188Asn)], установява много висок доживотен риск от развитие на плоскоклетъчен КХ (40-92% на възраст до 65 години).

Предполага се, че наличието на програма за скрининг може да подобри прогнозата при тези пациенти.¹³⁻¹⁸ Международната организация за редки болести (NORD) определя тилоза с КХ (ТОС) като рядко автозомно-доминантното заболяване (<https://rarediseases.org/gard-rare-disease/tylosis-with-esophageal-cancer/>).

Рискът за карцином при анемията на *Fanconi* е определен въз основа на две ретроспективни кохорти от германския GEFA регистър (German Fanconi Anemia Registry), съдържащ 181 пациенти, и от NAS (Северно-американски регистър) с 145 пациенти. Пациентите от GEFA и NAS са сравнени с демографски съвпадащи кохорти от северно-американско население. Резултатите показват повишени съотношенията между наблюдавани и очаквани ракови заболявания, диагностицирани при хранопровод (6281), вулва (2411), глава и шия (240), гърда (34) и мозък (23). Пациенти с анемия на *Fanconi* са с извънредно висок риск от развитие на специфични солидни тумори, по-специално рискът е повишен с няколкократен пъти за плоскоклетъчен карцином на глава и шия, няколко хиляди пъти за плоскоклетъчен КХ.^{19,20} Мутация в един от 22-та гена, участващи в FA/BRCA пътища за ремонтен на геномни нарушения, са генетична причина за анемията на *Fanconi*.²¹

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p>РІСО 3 При пациенти с тилоза и анемия на <i>Fanconi</i> клиницистите трябва да обсъждат прилагане на стратегии за ранно откриване на карцином на хранопровод [високо качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>РІСО 1 При пациенти с карцином на хранопровод клиницистите биха могли да обсъждат генетично изследване за герминативни мутации като прогностични и предиктивни биомаркери [ниско качество на доказателства].</p> <p>РІСО 2 При здрави родственици от първа степен на пациенти с <i>Barrett</i>-ов хранопровод и аденокарцином на хранопровод клиницистите биха могли да обсъждат прилагане на стратегии за ранно откриване на <i>Barrett</i>-ов хранопровод и аденокарцином [ниско качество на доказателства].</p>



При пациенти с тилоза и анемия на Fanconi трябва да се обсъждат стратегии за ранно откриване и превенция на карцином на хранопровод чрез горна ендоскопия.

ИЗТОЧНИЦИ

- Zeng B, Huang P, Du P, et al. Comprehensive study of Germline Mutations and Double-Hit Events in esophageal squamous cell cancer. *Front Oncol* 2021; 11: 637431. doi: 10.3389/fonc.2021.637431
- Findlay JM, Middleton MR, Tomlinson I. A systematic review and meta-analysis of somatic and germline DNA sequence biomarkers of esophageal cancer survival, therapy response and stage. *Ann Oncol* 2015; 26: 624-644. doi:10.1093/annonc/mdl449
- Uson Jr. PLS, Kunze KL, Golafshar MA, et al. Germline cancer testing in unselected patients with gastric and esophageal cancers: A multi-center prospective study. *Dig Dis Sci* 2022; 67 (11): 5107-5115. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07387-x>

4. He F, Liu C, Zhang R, et al. Association between the glutathione-S-transferase T1 null genotype and esophageal cancer susceptibility: A meta-analysis involving 11,163 subjects. *Oncotarget* 2018; 9: 15111–15121. doi: 10.18632/oncotarget.24534
5. Kumar P, and Rai V. MTHFR C677T polymorphism and risk of esophageal cancer: An updated meta-analysis. *Egypt J Med Hum Genet* 2018; 19: 273-284. doi: 10.1016/j.ejmhg.2018.04.003
6. Simba H, Kuivaniemi H, Lutje V, et al. Systematic review of genetic factors in the etiology of esophageal squamous cell carcinoma in African populations. *Front Genet* 2019; 10: 642. doi: 10.3389/fgene.2019.00642
7. Peters Y, van Grinsven E, Siersema PD. Systematic review with meta-analysis: The effects of family history on the risk of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54 (7): 868-879. doi: 10.1111/apt.16558
8. Chen T, Cheng H, Chen X, et al. Family history of esophageal cancer increases the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 16038. doi: 10.1038/srep16038
9. Tan MC, Mansour N, White DL, et al. Systematic review with meta-analysis: Prevalence of prior and concurrent Barrett's oesophagus in oesophageal adenocarcinoma patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52 (1): 20-36. doi:10.1111/apt.15760
10. Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: A meta-analysis. *Gut* 2012; 61 (7): 970-976. doi:10.1136/gutjnl-2011-300730
11. Wang Q, Ma C, Kemmner W. Wdr66 is a novel marker for risk stratification and involved in epithelial-mesenchymal transition of esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2013; 13: 137. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/137>
12. Myers AL, Lin L, Nancarrow DJ, et al. IGFBP2 modulates the chemoresistant phenotype in esophageal adenocarcinoma. *Oncotarget* 2015; 6: 25897-25916. doi: 10.18632/oncotarget.4532
13. Ellis A, Risk JM, Maruthappu T, Kelsell DP. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 126. doi: 10.1186/s13023-015-0346-2
14. Ellis A, Field JK, Field EA, et al. Tylosis associated with carcinoma of the oesophagus and oral leukoplakia in a large Liverpool family—A review of six generations. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B: 102-112. doi: 10.1016/0964-1955(94)90061-2
15. Tyldesley WR. Oral leukoplakia associated with tylosis and esophageal carcinoma. *J Oral Pathol* 1974; 3: 62-70. doi: 10.1111/j.1600-0714.1974.tb01698.x
16. Marger RS, Marger D. Carcinoma of the esophagus and tylosis. A lethal genetic combination. *Cancer* 1993; 72: 17-19. doi: 10.1002/1097-0142(19930701)72:1<17::aid-cnrc2820720105>3.0.co;2-2
17. Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, et al. Linkage of an American pedigree with palmoplantar keratoderma and malignancy (palmo plantar ectodermal dysplasia type III) to 17q24. literature survey and proposed updated classification of the keratodermas. *Arch Dermatol* 1996; 132: 640-651. doi:10.1001/archderm.1996.03890300056010
18. Abner SM, Isaac A, Schadt CR. Tylosis in a patient with Howel-Evans Syndrome: Management with acitretin. *Dermatology* 2020; 106 (4): E19-20. doi:10.12788/cutis.0114
19. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: Findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica* 2008; 93 (4): M 511-517. doi: 10.3324/haematol.12234
20. Peake JD, Noguchi E. Fanconi anemia: Current insights regarding epidemiology, cancer, and DNA repair. *Hum Genet* 2022; 141 (12): 1811-1836. doi: 1007/s00439-022-02462-9
21. Moreno OM, Paredes AC, Obando FS, Rojas A. An update on Fanconi anemia: Clinical, cytogenetic and molecular approaches (Review). *Biomed Rep* 2021; 15 (3): 74. doi: 10.3892/br.2021.1450

1. 4. СКРИНИНГ

Петко КАРАГЪОЗОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При индивиди в риск какви ендоскопски скринингови протоколи демонстрират ефективност по отношение на честота и преживяемост от плоскоклетъчен карцином на хранопровод (ПКХ)?

PICO 2. За скрининг на ПКХ горна ендоскопия с теснолентово изобразяване, сравнена с Lugol хромоендоскопия и/или алтернативни техники, демонстрира ли превъзходство по отношение на чувствителност и специфичност?

PICO 3. При индивиди в риск скрининг за *Barrett*-ов хранопровод (БХ) демонстрира ли достоверна редуция на честота и смъртност от КХ?

PICO 4. За скрининг на *Barrett*-ов хранопровод (БХ) и аденокарцином на хранопровод (АКХ) приложение на перорална ендоскопия с бяла светлина, сравнена с алтернативни техники (хромоендоскопия, трансназална ендоскопия с ултратънък ендоскоп), демонстрират ли сравними чувствителност и специфичност?

PICO 5. При пациенти с плоскоклетъчен карцином на хранопровод (ПКХ) скрининг за синхронен първичен карцином на глава и шия демонстрира ли клинична релевантност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Липсват систематичен и/или метаанализ. Поради ниска честота в западните държави масов популационен скрининг за ПКХ е неефективен. Голямата разлика в честотата, включително и в различни региони на една държава, представляват пречка за прилагане на стандартизиран протокол за скрининг.

Препоръки съществуват във високорискови региони (над 30 случая на 100 000 пациент/години), като в Северен Китай.

В сравнително проучване, базирано на икономически параметри и поведение, се анализират 12 различни методи за скрининг в региони с висока честота и две ендоскопски скринингови стратегии в Китай демонстрират ико-

номическа ефективност. В региони с ниски доходи и лимитирани разходи за здравеопазване се препоръчва една скринингова ендоскопия от 50-годишна възраст, с проследяване през 5 години при нискостепенна и през 3 години при високостепенна дисплазия. В региони с по-големи приходи се препоръчват 3 скринингови ендоскопии през 5 годишни интервали от 40-годишна възраст с еквивалентно мониториране на ниско- и високостепенна дисплазия.¹ Кохортно проучване от Китай изследва предимства на еднократна скринингова ендоскопия с Луголов разтвор и ендоскопска ерадикация при наличие на дисплазия. При проследяване след 10 години се докава, че в сравнение с липса на скрининг, в скринираната група се наблюдава редуция на честотата на плоскоклетъчен карцином (4.17% срещу 5.92%) и намалена обща смъртност (3.35% срещу 5.05%). Еднократен скрининг се доказва като икономически ефективен във високорискови региони на Китай. Друга ефективна възможност е провеждане на горна ендоскопия през период от 10 години с начало от 40-годишна възраст.²

Все повече се налага експертно мнение за скрининг на определени рискови групи, което не е базирано на рискови фактори (диета, тютюнопушене и т.н.), а на подлежащи състояния, свързани с повишен риск за развитие на ПКХ, като предходен плоскоклетъчен карцином на глава и шия, тилоза, ахалазия или каустична увреда след поглъщане на киселина или основа. Програми за ендоскопско проследяване доказват ефективност за идентифициране на прекурсорни лезии при пациенти с предхождащ карцином на глава и шия. Въпреки че липсва доказан ефект за редуциране на честота или смъртност, някои експерти препоръчват скринингова ендоскопия през 6 ме-

сеца в продължение на 10 години след излекуване на карцином на глава и шия. В проучване случай-контрола се доказва, че ако втори плоскоклетъчен карцином (след карцином на глава и шия) се диагностицира при скрининг, 5-годишната преживяемост се подобрява значимо в сравнение с диагностициране при поява на симптоми (60.4% срещу 0.0%, $p < 0.01$).³ При пациенти с тилоза и хронична ахалазия също съществува експертно мнение за провеждане на скринингова ендоскопия през 1 до 3 години, както и при пациенти 10-20 години след каустично изгаряне на хранопровод.⁴ По въпроса липсват рандомизирани проучвания и данните са от малки кохортни публикации и серии от случаи. Също така не е ясно дали детекция и лечение на дисплазия при тези случаи е свързано с редуциране на честота и смъртност на ПКХ.

PICO 2

Дисплазия на плосък епител е прекурсор на ПКХ, макар че липсват рандомизирани проучвания, оценяващи връзката между дисплазия и карцином.⁶ Хромоендоскопия с Луголов разтвор е “златен стандарт” за диагностика на преканцерозни лезии на плоския епител.⁷ Чувствителността и специфичността на ендоскопия с бяла светлина за детекция на високостепенна дисплазия и карцином са съотв. 62% и 79%, а чувствителността на хромоендоскопия с Луголов разтвор надминава 96%, но при сравнително ниска специфичност от 37-82%.⁸

Систематичен и метаанализ сравнява хромоендоскопия с Луголов разтвор и теснолентово изобразяване (NBI) за диагностика на ранни лезии на плосък епител на хранопровод. Включени са 12 проучвания с 1911 пациенти.

Чувствителността на хромоендоскопия с Луголов разтвор е 92% (95%СІ 86-96%, $I^2 = 50.1\%$), а тази на NBI е 92% (95%СІ 86-93%, $I^2 = 43\%$). Специфичността на хромоендоскопия с Луголов разтвор е 82% (95%СІ 80-85%, $I^2 = 91.8\%$), а тази на NBI е 88% (95%СІ 86-90%, $I^2 = 89.7\%$). Специфичността на NBI превъзхожда тази на хромоендоскопията с Луголов разтвор при сходна чувствителност.⁴

Скринингови техники, алтернативни на ендоскопия, са изследване на серумни биомаркери и техники за добиване на цитологичен материал без ендоскопия.⁷ Неендоскопски техники за добиване на езофагеална цитология демонстрират чувствителност от 24% до 47% за диагностициране на дисплазия и 18-44% за карцином, което ги прави неподходящи за скрининг. Много малко проучвания анализират серумни биомаркери, но засега те не демонстрират обещаващи резултати.⁵

РІСО 3

Парадигмата за прогресия от метаплазия, през различни степени на дисплазия, до инвазивен карцином е в основата на хипотезата, че скрининг за БХ с последващо ендоскопско проследяване на пациенти с вече установена патология и ендоскопска терапия на дисплазия или ранен карцином би довела до намаляване на честотата на аденокарцином на хранопровод (АКХ).¹⁰⁻¹² Липсват рандомизирани проучвания, доказващи снижение на смъртност от КХ при скрининг за БХ. Въпреки че ролята на скрининг и проследяване на пациенти с БХ по отношение на смъртност от КХ е неясна, се приема, че подобни програми биха довели до диагностициране в по-ранен стадий.¹³

В систематичен и метаанализ се докладва наличие на БХ при 60% от пациентите с АКХ ($I^2 = 98\%$) и при 91% от случаите с ендоскопски данни за ранен АКХ ($I^2 = 98\%$).¹⁴ От друга страна, предварително диагностициран БХ се докладва само при 12% от пациентите с АКХ, т.е. повечето случаи са диагностицирани извън програмите за скрининг и проследяване на БХ, въпреки доказаната му роля на прекурсор. Авторите заключават, че програмите за скрининг и проследяване на пациенти с БХ не обхващат по-голямата част от пациентите, които развиват АКХ и при тях възможността за превенция е пропусната. Популационни проучвания доказват, че 50% от случаите с БХ остават недиагностицирани и при тях липсва възможност за проследяване.¹⁵

РІСО 4

Конвенционалната перорална ендоскопия е “златен стандарт” при скрининг за БХ. Нейната инвазивност и висока цена я правят неподходяща за широко приложение в общата популация.¹⁹ Това е причина приложението ѝ за скрининг за БХ да остава слабо. По данни от проучвания повечето пациенти с хронични рефлуксни симптоми остават неоценени ендоскопски.²⁰ В популационно проучване, проведено сред пациенти със симптоми на рефлукс, повечето, претърпели горна ендоскопия, са от женски пол и в млада възраст, които реално не са с повишен риск от развитие на БХ.²¹

В систематичен и метаанализ *Qumseya et al.* обобщават резултати от 14 проучвания с 843 пациенти и доказват, че хромоендоскопия с оцетна киселина и виртуална хромоендоскопия повишават детекцията на дисплазия

или карцином при пациенти с БХ с 34% (95%CI 20-56%, $p < 0.0001$, $I^2 = 58\%$). Виртуална хромоендоскопия и хромоендоскопия сигнификантно повишават диагностицирането на дисплазия и карцином (RD 0.34; 95%CI 0.14-0.56, $p < 0.0001$, $I^2 = 48\%$ и RD 0.35; 95%CI 0.13-0.56, $p = 0.0001$, $I^2 = 64\%$). Липсва значима разлика между виртуална хромоендоскопия и хромоендоскопия ($p = 0.45$).²⁷

В систематичен и метаанализ на *Thossani et al.* с включени 25 проучвания чувствителността, негативната предсказваща стойност и специфичността на хромоендоскопия с оцетна киселина за детекция на дисплазия при БХ са съотв. 96.6% (95%CI 95-98, $I^2 = 0$), 98.3% (95%CI 94.8-99.4, $I^2 = 65$) и 84.6% (95%CI 68.5-93.2, $I^2 = 91$). Електронната хромоендоскопия демонстрира чувствителност, негативна предсказваща стойност и специфичност съотв. 94.2% (95%CI 82.6-98.2, $I^2 = 92$), 97.5% (95%CI 95.1-98.7, $I^2 = 20$) и 94.4% (95%CI 80.5-98.6, $I^2 = 92$). За конфокална лазерна ендоскопия тези стойности са съотв. 90.4% (95%CI 71.9-97.2, $I^2 = 91$), 98.3% (95%CI 94.2-99.5, $I^2 = 10$) и 92.7% (95%CI 87-96, $I^2 = 90$). И трите техники подобряват значимо ендоскопската детекция на дисплазия при БХ и могат да се използват за навигиране на таргетни биопсии.²⁸

Трансназална ендоскопия с ултратънък ендоскоп е минимално инвазивен алтернативен метод за скрининг на БХ, който в рандомизирано проучване демонстрира чувствителност от 91% и специфичност от 96%.²² Други рандомизирани проучвания също доказват сравнима чувствителност и специфичност на трансназална ендоскопия с конвенционална перорална

ендоскопия, изискваща седация.^{23,24} През последното десетилетие навлизат минимално инвазивни неендоскопски техники за диагностика на БХ, състоящи се от разтворими желатинови или растителни капсули и полиуретанови гъби, свързани с конец, които след поглъщане и разтваряне на капсулата се издърпват и събират езофагеален цитологичен материал (Cytosponge). Методът се комбинира с анализ на биомаркери, свързани с БХ – trefoil factor 3 (TFF3) и метилирана ДНК. Най-много данни за Cytosponge са докладваните в кохортно проучване с чувствителност и специфичност при диагностика на БХ съотв. 73.3% и 93.8% (при сегмент на БХ с дължина 1 cm или повече) и 90% и 93.5% (при дължина на сегмента над 2 cm).

PICO 5

В систематичен и метаанализ *van de Ven et al.* включват 12 проучвания с 6483 пациенти с първичен ПКХ, при които е провеждан скрининг за карцином на глава и шия. Честотата на карциноми на глава и шия е 6.7% (95%CI 4.9-8.4), но хетерогенността на проучванията е голяма ($I^2 = 89.0\%$, $p < 0.001$). Повечето карциноми са в ранен стадий (85.3%) и локализирани в хипофаринкс (60.3%). Пропорцията на синхронни (48.2%) и метакронни (51.8%) карциноми е сравнима. Заключениеето на авторите е, че скрининг за карциноми на глава и шия при пациенти с първичен ПКХ би бил удачен.

Всички проучвания са от Япония и не е ясно дали резултатите биха могли да бъдат екстраполирани към Западния свят.²⁶

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 2

За скрининг на плоскоклетъчен карцином на хранопровод клиницистите трябва да използват горна ендоскопия с теснолентово изобразяване; алтернативен метод със сходна чувствителност, но с по-ниска специфичност, е хромоендоскопия с Луголов разтвор [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

РІСО 1

Ендоскопски скрининг за плоскоклетъчен карцином на хранопровод би могъл да се обсъжда при индивиди, живеещи в региони с висока честота, както и при преживял плоскоклетъчен карцином на глава и шия, наличие на тилоза, дългогодишна ахалазия или след изгаряне на хранопровода с киселина или основа [много ниско качество на доказателства].

РІСО 3

Клиницистите биха могли да обсъждат програми за опортюнистичен скрининг за *Barrett*-ов хранопровод с цел ранно диагностициране на аденокарцином на хранопровод [умерено качество на доказателства].

РІСО 4

Клиницистите биха могли да обсъждат опортюнистичен скрининг за *Barrett*-ов хранопровод с конвенционална перорална ендоскопия с бяла светлина или с алтернативни техники, като ултратънка трансназална ендоскопия или гъба за поглъщане в комбинация с биомаркери. За детекция на дисплазия и карцином при установен *Barrett*-ов хранопровод се препоръчва хромоендоскопия и електронна хромоендоскопия [умерено качество на доказателства].

РІСО 5

При пациенти с първичен плоскоклетъчен карцином на хранопровод клиницистите биха могли да обсъждат скрининг за първични карциноми на глава и шия [ниско качество на доказателства].



- **Скрининг за плоскоклетъчен карцином на хранопровод е оправдан в региони с висока честота и при пациенти след преживян плоскоклетъчен карцином на глава и шия, тилоза, ахалазия и след изгаряне с киселина/основа.**
- **Рискови фактори за възникване и прогресия на Barrett-ов хранопровод са хронични симптоми на рефлукс за период от поне 5 години, мъжки пол, бяла раса, затлъстяване, тютюнопушене, фамилна обремененост. На скрининг подлежат пациенти с повече от два рискови фактора.**
- **Липсват доказателства за редуциране на честота и смъртност от карцином на хранопровод при скрининг за Barrett-ов хранопровод.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Yang J, Wei WQ, Niu J, et al. Cost-benefit analysis of esophageal cancer endoscopic screening in high-risk areas of China. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (20): 2493-2501. doi: 10.3748/wjg.v18.i20.2493. PMID: 22654446; PMCID: PMC3360447
2. Wei WQ, Chen ZF, He YT, et al. Long-term follow-up of a community assignment, one-time endoscopic screening study of esophageal cancer in China. *J Clin Oncol* 2015; 33 (17): 1951-7. doi: 10.1200/JCO.2014.58.0423. Epub 2015 May 4. PMID: 25940715; PMCID: PMC4881309
3. Codipilly DC, Qin Y, Dawsey SM, et al. Screening for esophageal squamous cell carcinoma: recent advances. *Gastrointest Endosc* 2018; 88 (3): 413-426. doi: 10.1016/j.gie.2018.04.2352. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29709526; PMCID: PMC7493990
4. Morita FH, Bernardo WM, Ide E, et al. Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2017; 17 (1): 54. doi: 10.1186/s12885-016-3011-9. PMID: 28086818; PMCID: PMC5237308
5. Mlombe YB, Rosenberg NE, Wolf LL, et al. Environmental risk factors for oesophageal cancer in Malawi: A case-control study. *Malawi Med J* 2015; 27 (3): 88-92. doi: 10.4314/mmj.v27i3.3. PMID: 26715952; PMCID: PMC4688868
6. Lin Y, Totsuka Y, He Y, et al. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China. *J Epidemiol* 2013; 23 (4): 233-242. doi: 10.2188/jea.je20120162. Epub 2013 Apr 27. PMID: 23629646; PMCID: PMC3709543
7. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, et al. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011; 254 (1): 67-72. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821d4bf6. PMID: 21532466
8. Lao-Sirieix P, Fitzgerald RC. Screening for oesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9 (5): 278-287. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.35. PMID: 22430857

9. Chaber-Ciopinska A, Kiprian D, Kawecki A, Kaminski MF. Surveillance of patients at high-risk of squamous cell esophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30 (6): 893-900. doi: 10.1016/j.bpg.2016.10.003. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27938784
10. Codipilly DC, Sawas T, Dhaliwal L, et al. Epidemiology and outcomes of young-onset esophageal adenocarcinoma: An analysis from a population-based database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021; 30 (1): 142-149. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0944. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33328255; PMCID: PMC7855414
11. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; 360 (22): 2277-2288. doi: 10.1056/NEJMoa0808145. PMID: 19474425
12. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311 (12): 1209-17. doi: 10.1001/jama.2014.2511. PMID: 24668102
13. Codipilly DC, Chandar AK, Singh S, et al. The effect of endoscopic surveillance in patients with Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154 (8): 2068-2086. e5. doi: 10.1053/j.gastro.2018.02.022. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29458154; PMCID: PMC5985204
14. Tan MC, Mansour N, White DL, et al. Systematic review with meta-analysis: Prevalence of prior and concurrent Barrett's oesophagus in oesophageal adenocarcinoma patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52 (1): 20-36. doi: 10.1111/apt.15760. Epub 2020 May 26. PMID: 32452599; PMCID: PMC7293564
15. Jung KW, Talley NJ, Romero Y, et al. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (8): 1447-55; quiz 1456. doi: 10.1038/ajg.2011.130. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21483461; PMCID: PMC3150349
16. Qumseya BJ, Bukannan A, Gendy S, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2019; 90 (5): 707-717.e1. doi: 10.1016/j.gie.2019.05.030. Epub 2019 May 29. PMID: 31152737
17. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16 (7): 1046-1055. e8. doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.044. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29199147
18. Rubenstein JH, Scheiman JM, Sadeghi S, et al. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: Synthesis and estimates from population studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (2): 254-260. doi: 10.1038/ajg.2010.470. Epub 2010 Dec 7. PMID: 21139576; PMCID: PMC3901355
19. Moriarty JP, Shah ND, Rubenstein JH, et al. Costs associated with Barrett's esophagus screening in the community: An economic analysis of a prospective randomized controlled trial of sedated versus hospital unsedated versus mobile community unsedated endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2018; 87 (1): 88-94.e2. doi: 10.1016/j.gie.2017.04.019. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28455158; PMCID: PMC5656556
20. Kamboj AK, Katzka DA, Iyer PG. Endoscopic screening for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: rationale, candidates, and challenges. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2021; 31 (1): 27-41. doi: 10.1016/j.giec.2020.08.002. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33213798; PMCID: PMC8127641
21. Kramer JR, Shakhatreh MH, Naik AD, et al. Use and yield of endoscopy in patients with uncomplicated gastroesophageal reflux disorder. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (3): 462-465. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13015. PMID: 24474391; PMCID: PMC4046949
22. Shariff MK, Bird-Lieberman EL, O'Donovan M, et al. Randomized crossover study comparing efficacy of transnasal endoscopy with that of standard endoscopy to detect Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012; 75 (5): 954-961. doi: 10.1016/j.gie.2012.01.029. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22421496
23. Sami SS, Dunagan KT, Johnson ML, et al. A randomized comparative effectiveness trial of novel endoscopic techniques and approaches for Barrett's esophagus screening in the community. *Am J Gastroenterol* 2015; 110 (1): 148-158. doi: 10.1038/ajg.2014.362. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25488897; PMCID: PMC4387566

24. Peery AF, Hoppo T, Garman KS, et al. Barrett's Esophagus Risk Consortium. Feasibility, safety, acceptability, and yield of office-based, screening transnasal esophagoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75 (5): 945-953.e2. doi: 10.1016/j.gie.2012.01.021. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22425272; PMCID: PMC4154478.
25. Kadri SR, Lao-Sirieix P, O'Donovan M, et al. Acceptability and accuracy of a non-endoscopic screening test for Barrett's oesophagus in primary care: Cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4372. doi: 10.1136/bmj.c4372. PMID: 20833740; PMCID: PMC2938899
26. van de Ven S, Bugter O, Hardillo JA, et al. Screening for head and neck second primary tumors in patients with esophageal squamous cell cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2019; 7 (10): 1304-1311. doi: 10.1177/2050640619856459. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31839955; PMCID: PMC6893998
27. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (12): 1562-1570.e1-2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.017. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23851020; PMCID: PMC3910269
28. Thosani N, Abu Dayyeh BK, Sharma P, et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE preservation and incorporation of valuable endoscopic innovations thresholds for adopting real-time imaging-assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2016; 83 (4): 684-698.e7. doi: 10.1016/j.gie.2016.01.007. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26874597

2 | Диагностични изследвания



2

ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 1. ЕНДОСКОПСКИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 1. 1. ГОРНА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНА ЕНДОСКОПИЯ

Александър КАЦАРОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

- PICO 1.** При извършване на горна гастроинтестинална ендоскопия (ГТЕ) времетраене на изследване под и над седем минути осигурява ли сравнима честотата на детекция на мукозни промени?
- PICO 2.** При пациенти със suspectна дисплазия на хранопровод, установена при рутинно ендоскопско изследване с бяла светлина, използване на виртуална хромоендоскопия добавя ли полза за чувствителност и специфичност?
- PICO 3.** При пациенти със съмнение за плоскоклетъчен карцином на хранопровод (ПКХ) виртуална хромоендоскопия и Lugol хромоендоскопия показват ли сравними чувствителност и специфичност?
- PICO 4.** При пациенти с Barrett-ов хранопровод (БХ) виртуална хромоендоскопия (ВХ) и хромоендоскопия с оцетна киселина, сравнени с рутинна бяла светлина, демонстрират ли диагностично превъзходство за откриване на диспластични промени и КХ?
- PICO 5.** При пациенти с БХ насочена биопсия чрез ВХ, сравнена с биопсия със стандартна бяла светлина, демонстрира ли диагностично превъзходство за установяване на диспластични промени и карцином?
- PICO 6.** При ендоскопско изследване за КХ с модели за дълбоко машинно обучение (deep learning models) с ендоскопски изображения демонстрират ли оптимална точност, чувствителност и специфичност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**PICO 1**

Липсват систематичен и/или метаанализ. Ретроспективно кохортно проучване, включващо 837 пациенти, разглежда връзката между времетраене на ендоскопско изследване и детекция на стомашни лезии. Средното време за извършване на ендоскопия е 6.6 минути, което позволява 7 минути да се дефинират като граница между „бърза“ или „бавна“ продължителност. При направения по този начин ретроспективен анализ на 837 манипулации, извършени от общо 16 ендоскописти, се установява, че вероятността „бавните“ ендоскописти да установят диспластични лезии или карцином е три пъти по-висока в сравнение с ендоскописти, осъществяващи манипулацията за под 7 минути (OR 3.42; 95%CI 1.25-10.38).¹

Проучване, оценяващо продължителност при диагностика на *Barrett*-ов хранопровод (БХ), потвърждава гореописаните данни. Проучването обхваща 5 референтни центъра и 112 пациенти с проведена ендоскопия от общо 12 ендоскописти. Получените резултати показват, че по-дълго време на ендоскопско изследване на *Barrett*-ова лезия, дефинирано като сантиметър на минута, води до по-висока честотата на детекция на дисплазия (54.2% срещу 13.3%, $p = 0.04$) и ранен карцином на хранопровод (КХ) (40.2% срещу 6.7%, $p = 0.06$).²

Базирайки се на тези проучвания, Европейската асоциация по гастроинтестинална ендоскопия (ESGE) препоръчва времето за извършване на горна ендоскопия от интубация до екстракция на апарата да бъде минимум 7 минути.³

PICO 2

Диагностичната точност на виртуална хромоендоскопия като рутинен скринингов метод при пациенти с малигнени заболявания на глава и шия се разглежда в проучване, включващо 142 пациенти. От извършените изследвания са установени 21 повърхностни лезии, от които 11 са с интраепителна неоплазия. Спрямо тези показатели сензитивността за детекция на плоскоклетъчен карцином на хранопровод (КХ) от виртуална хромоендоскопия е определена на 90.9% (95%CI 58.7-99.8), а специфичността – на 95.1% (95%CI 90.1-98.0).⁴

Метаанализ на 8 проучвания с 446 пациенти и общо 2194 лезии потвърждава висока сензитивност и специфичност на виртуална хромоендоскопия (ВХ) за диагностика на *Barrett*-ов хранопровод, правейки директно сравнение с хистологичен резултат. Относно установяване на високостепенна дисплазия (HGD) с ВХ са анализирани 6 проучвания с 377 пациенти и 1904 лезии. От получените резултати се докладва сензитивност и специфичност на ВХ съотв. в рамките на 0.96 (95% CI 0.93-0.99) и 0.94 (95%CI 0.84-1.0), при отчетена хетерогенност $I^2 = 86.2\%$.⁵ Тези данни дават основание на ESGE да препоръча използване на апарат с висока резолюция и виртуална хромоендоскопия при оценка на новоустановени лезии на хранопровод.⁶

PICO 3

Метаанализ, включващ 12 проучвания с общо 1911 пациенти, сравнява диагностичната точност на виртуална хромоендоскопия (ВХ) и хромоендоскопия с Луголов разтвор по отношение на оценка на повърхностни диспластични лезии. Резултатите показват сходна чувствителност и специфичност за двете методики: при ВХ – съотв. 88% (95%CI 86- 93%, $I^2 = 43\%$) и 94% (95%CI 86-90%, $I^2 = 89.7\%$), а за хромоендоскопия с Луголов разтвор – 92% (95%CI 86-96%, $I^2 = 50.1\%$) и 82% (95%CI 80-85%, $I^2 = 91.8\%$).⁷

Рандомизирано проспективно мултицентрично проучване, включващо 334 пациенти с анамнеза за ПКХ, сравнява диагностична точност на ВХ и хромоендоскопия с Луголов разтвор за детекция на заболяването. Резултатите показват чувствителност и специфичност за ВХ съотв. 100% и 79.9% срещу 100% и 66% за хромоендоскопия с Луголов разтвор.⁸

PICO 4

Метаанализ с 446 пациенти изследва чувствителност и специфичност на ВХ за детекция на специализирана интестинална метаплазия (SIM) и високостепенна дисплазия (HGD) при Barrett-ов хранопровод (ВХ). Резултатите, получени по отношение на детекцията на HGD с ВХ, са изследвани в 6 проучвания с 377 пациенти и 1904 лезии: специфичност 0.96 (95%CI 0.93-0.99) и сензитивност 0.94 (95%CI 0.84-1.0, $I^2 = 86.2\%$).⁵

Друг метаанализ на 7 проучвания с общо 502 пациенти и 3988 разгледани лезии изследва чувствителност и специфичност на ВХ за детекция на

SIM и HGD. За откриване на HGD чрез ВХ са разгледани 4 проучвания с 206 болни и са получени следните резултати от анализ на пациентите (per-patient analysis): чувствителност – 0.91 (95%CI 0.75-0.98, $\chi^2 = 1.72$, $p = 0.63$) и специфичност – 0.95 (95%CI 0.91-0.97, $\chi^2 = 14.89$, $p < 0.01$). За оценка на диагностична стойности на ВХ за откриване на HGD при анализ на лезиите (per-lesion analysis) са включени 3 проучвания с 3188 лезии на 332 пациенти: отчетена е чувствителност на ВХ – 0.69 (95%CI 0.63-0.74, $\chi^2 = 83.41$, $p < 0.01$) и специфичност – 0.90 (95%CI 0.88-0.91, $\chi^2 = 203.99$, $p < 0.01$). Между анализа на проучвания за пациент (per-patient analysis) или за лезия (per-lesion analysis) съществуват значителни разлики по отношение на хетерогенността – ниска стойност на $I^2 = 4.9\%$ при анализ на пациенти и висока стойност на $I^2 = 96.9\%$ при оценка на лезии.⁹

Метаанализ, включващ 9 проспективни проучвания с общо 1379 пациенти, доказва полза на хромоендоскопия с оцетна киселина при детекция на HGD и ранен КХ. Резултатите показват чувствителност от 0.92 (95%CI 0.83-0.97) и специфичност от 0.96 (95%CI 0.85-0.99), без да е установена значителна хетерогенност при субгрупов анализ ($p = 0.926$).¹⁰

Друг метаанализ, съпоставящ стандартна бяла светлина с вземане на случайни биопсии срещу високоспециализирани ендоскопски техники за диагностика, като хромоендоскопия (ХЕ) с различни багрила или ВХ, включва 14 проучвания (7 с ХЕ и 7 с ВХ) с 843 пациенти и доказва превъзходство на ХЕ и ВХ спрямо стандартна бяла светлина със случайни биопсии

за диагностика на дисплазия/карцином. Резултатите за използване на ВХ установяват повишена възможност за диагностика с 34% (95%CI 20-56%, $p < 0.0001$; RD 0.34, 95%CI 0.14-0.54, $p = 0.001$) в сравнение с бяла светлина със случайни биопсии; отчетена е хетерогенност с $I^2 = 48\%$. Анализът на резултатите при използване на ХЕ показва 35% добавена диагностична стойност (RD 0.35; 95%CI 0.13-0.56, $p < 0.0001$, $I^2 = 64\%$).¹¹

PICO 5

Рандомизирано интернационално проспективно проучване, включващо 123 пациенти с БХ, сравнява вземане на насочени биопсии чрез ВХ и вземане на биопсии с бяла светлина по стандартен сиатълски протокол (Seattle protocol – 4 квадратни биопсии на всеки 2 cm дължина на БХ и допълнително таргетни биопсии при наличие на суспектна лезия).

Резултатите показват по-висок процент на диагностициране на дисплазия (всякакъв вид – нискостепенна/ високостепенна/аденокарцином) чрез ВХ срещу бяла светлина (30% срещу 21%; $p = 0.01$) и нужда от по-малко биопсии за всеки пациент (3.6 срещу 7.6; $p < 0.0001$).¹²

Друго рандомизирано проспективно проучване с 84 пациенти потвърждава резултатите за полза от биопсии, насочени чрез ВХ, при БХ. При директно сравнение на биопсии с ВХ и стандартна бяла светлина се установява подобрена детекция на интестинална метаплазия при ВХ срещу бяла светлина (74.5% срещу 35.9%; $p < 0.0001$) и по-висок процент на детекция на нискостепенна дисплазия (7.1% срещу 0%; $p = 0.03$).¹³

Метанализ на 6 проучвания с общо 493 пациенти също потвърждава превъзходство на биопсии, взети чрез ВХ насоченост, спрямо стандартни биопсии с бяла светлина за детекция на всякакъв вид дисплазия. Резултатите показват чувствителност за биопсии чрез ВХ – 76% (95%CI 0.61-0.91) и специфичност – 99% (95%CI 0.99-1.00) (отчита се висок риск от отклонения между проучванията).¹⁴

PICO 6

Метаанализ от 28 проучвания разглежда чувствителност и специфичност на използване на модели за дълбоко машинно обучение (DLM), базирани на ендоскопски изображения, при диагностиката на КХ.¹⁵ Чувствителността е оценена на 93.80% (95%CI 93.64-93.96%), а специфичността – на 91.73% (95%CI 91.52-91.94%). Съществува значителна хетерогенност между разгледаните проучвания – $I^2 = 86.6\%$ и $I^2 = 97.6\%$. При субгрупов анализ са разгледани 6 проучвания, които изследват същите параметри при използване на ендоскопски образи, получени чрез ВХ с теснолентово изображение (NBI), и DLM показва следните резултати: чувствителност и специфичност съотв. 93.73% (95%CI 93.56-93.89%) и 92.66% (95%CI 92.45-92.86%), по-добри от резултатите при самостоятелно използване на бяла светлина. Разгледани в 9 проучвания, чувствителността и специфичността са съотв. 92.60% (95%CI 91.39-93.69%) и 86.95% (95%CI 85.58-88.25%). Десет проучвания сравняват диагностичната ефективност на използването на DLM срещу тази на ендоскописти, като чувствителността на DLM за диагностиката на ранен КХ надминава тази на ендоскопистите – 92.87% срещу 80.43%, а по отношение на специфичност не се открива значима разлика – 74.37% срещу 76.11%.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 2

За диагностициране на повърхностни лигавични лезии на хранопровод клиницистите трябва да използват виртуална хромоендоскопия [умерено качество на доказателства].

PICO 3

При пациенти с анамнеза за плоскоклетъчен карцином на хранопровод или първични тумори на глава и шия ендоскопистите трябва да предпочитат виртуална хромоендоскопия пред хромоендоскопия с Луголов разтвор поради по-лесно техническо изпълнение и съпоставима сензитивност и специфичност [умерено качество на доказателства].

PICO 4

При пациенти с *Barrett*-ов хранопровод ендоскопистите трябва да използват високоспециализирани техники, надграждащи стандартната ендоскопия, като виртуална хромоендоскопия или хромоендоскопия с оцетна киселина, поотделно или в комбинация, с цел диагностициране на диспластични промени и карцином в сегмента [умерено качество на доказателства].

PICO 5

При пациенти с *Barrett*-ов хранопровод ендоскопистите трябва да вземат насочени биопсии, използвайки виртуална хромоендоскопия, с цел по-висок процент на хистологична детекция на интестинална метаплазия и дисплазия [умерено качество на доказателства].

PICO 6

При ендоскопско изследване за детекция на карцином на хранопровод клиницистите трябва да обсъждат използване на модели за дълбоко машинно обучение с цел по-високи чувствителност и специфичност [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 1

При извършване на горна ендоскопия клиницистите биха могли да изпълняват манипулацията за минимум седем минути с цел покачване на детекция на диспластични лезии [ниско качество на доказателства].



■ При изследване на пациенти с анамнеза за плоскоклетъчен карцином на хранопровод или първични тумори на глава и шия с ендоскопи, които не позволяват извършване на високоспециализирана виртуална хромоендоскопия, ендоскопистите трябва да извършват Луголова хромоендоскопия като диагностичен минимум за детекция на диспластични лезии. При установяване на Barrett-ов хранопровод ендоскопистите трябва да отделят по минута на сантиметър за оценка на наличие на диспластични промени поради научни данни за покачване на детекцията спрямо времетраенето на оглеждания участък.

■ При установяване на Barrett-ов хранопровод с ендоскоп само с бяла светлина ендоскопистите трябва да използват хромоендоскопия с оцетна киселина, която е финансово рентабилна алтернатива на дигитална хромоендоскопия със съпоставима диагностична стойност.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Teh JL, Tan JR, Lau LJF, et al. Longer examination time improves detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 480-487.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.059
2. Gupta N, Gaddam S, Wani SB, et al. Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 531-538. doi: 10.1016/j.gie.2012.04.470
3. Bissochops 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. doi: 10.1055/s-0042-113128
4. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, et al. Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (12): 2942-8. doi: 10.1038/ajg.2009.426. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19623169

5. Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, et al. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: A meta-analysis. *Endoscopy* 2010; 42 (5): 351-359. doi: 10.1055/s-0029-1243949. Epub 2010 Mar 3. PMID: 20200809
6. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47 (09): 829-854. doi http: /dx.doi.org/10.1055/s- 0034-1392882
7. Morita FH, Bernardo WM, Ide E, et al. Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Cancer* 2017; 17 (1): 54. doi: 10.1186/s12885-016-3011-9. PMID: 28086818; PMCID: PMC5237308
8. Gruner M, Denis A, Masliah C, et al. Narrow-band imaging versus Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer screening in normal endoscopic practice: Randomized controlled trial. *Endoscopy* 2021; 53.07: 674-682. doi: 10.1055/a-1224-6822
9. Song J, Zhang J, Wang X, et al. Meta-analysis of the effects of endoscopy with narrow band imaging in detecting dysplasia in Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2015; 28 (6): 560-566. https: /doi.org/10.1111/dote.12222
10. Coletta M, Sami SS, Nachiappan A, et al. Acetic acid chromoendoscopy for the diagnosis of early neoplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2016; 83 (1): 57-67.e1. doi: 10.1016/j.gie.2015.07.023. Epub 2015 Sep 12. PMID: 26371851
11. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11.12: 1562-1570. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.017
12. Sharma P, Hawes RH, Bansal A, et al. Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus: A prospective, international, randomised controlled trial. *Gut* 2013; 62 (1): 15-21. http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300962
13. Pascarenco OD, Coros MF, Pascarenco G, et al. A preliminary feasibility study: Narrow-band imaging targeted versus standard white light endoscopy non-targeted biopsies in a surveillance Barrett's population. *Dig Liver Dis* 2016; 48 (9): 1048-1053. doi: 10.1016/j.dld.2016.04.017
14. Hajelssedig OE, Tao Pu LZC, Thompson JY, et al. Diagnostic accuracy of narrow-band imaging endoscopy with targeted biopsies compared with standard endoscopy with random biopsies in patients with Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36 (10): 2659-2671. doi: 10.1111/jgh.15577
15. Islam M, Poly TN, Walther BA, et al. Deep learning for the diagnosis of esophageal cancer in endoscopic Images: A systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2022; 14: 5996. https: /doi.org/10.3390/cancers14235996

2. 1. 2. ЕНДОСКОПСКА РЕЗЕКЦИЯ

Петко КАРАГЪЗОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При ранен карцином на хранопровод (КХ) ендоскопска субмукозна дисекция (ЕСД), сравнена с езофагектомия, демонстрира ли предимства по отношение на нежелани реакции, рецидиви и петгодишна преживяемост?

PICO 2. При суперфициален КХ (T1a) приложение на ЕСД, сравнена с ендоскопска мукозна резекция (ЕМР), демонстрира ли предимства по отношение на анблок резекция, R0-резекция, локални рецидиви и нежелани реакции?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Систематичен и метаанализ на *Yeh et al.* от 2020 г. включва 3796 пациенти от 21 ретроспективни проучвания, в това число и 5 сравнителни проучвания, интерпретиращи ендоскопска субмукозна дисекция (ЕСД) и езофагектомия. Дълбочината на инвазия е 52% за M1-M2, 43.2% – за M3-SM1 и 4.7% – за SM2 и по-дълбока. Докладваната 5-годишна преживяемост е 87.3%, 5-годишната преживяемостта без рецидив (ПБР) е 85.1%, а болест-специфичната преживяемост (БСП) е 97.7%. Локален рецидив при ЕСД е докладван при 1.8% и метастази – при 3.3%. Липсва разлика в обща преживяемост (ОП) при ЕСД, сравнено с езофагектомия – 86.4% срещу 81.8% (95%CI

0.39-1.11). Методът ЕСД е асоциирана с по-малко нежелани реакции – 19.8% срещу 44%, (OR +0.3, 95%CI 0.23-0.39). Съществува сигнификантна хетерогенност по отношение на ОП и ПБР без дълбока инвазия (съотв. $I^2 = 84.8\%$ и $I^2 = 54.9\%$) и липсва такава при проучвания, включващи дълбоки лезии ($I^2 = 0$). Заключението на авторите е, че при ранен плоскоклетъчен КХ прилагане на ЕСД е терапия на избор за интрамукозен карцином. При субмукозна инвазия са необходими допълнителни лечебни стратегии.¹

В систематичен и метаанализ от 2014 г. *Sun et al.* обобщават резултати от 21 проучвания (1152 пациенти, 1240 лезии). Честотата на анблок резекция е 99% (95%CI 99-100%) и не показва различия спрямо размери на ту-

мора. Нивото на R0-резекция е 90% (95%CI 87-93%) – 85% за големи и 92% за малки тумори ($p < 0.001$). Най-често докладвано усложнение е стеноза на хранопровода – 5% (95%CI 3-8%), следвана от перфорация – 1% (95%CI 0-1%) и медиастинал емпфизем – 0% (95%CI 0-1%). Честотата на постоперативна стеноза на хранопровода намалява достоверно след 2011 г. до 2% (95%CI 0-3%), сравнено с периода преди 2011 г., когато е 9% (95%CI 3-8%) ($p < 0.001$). Сигнификантна хетерогенност е установена само при ниво на R0-резекция ($I^2 = 54.6\%$, $p < 0.001$) и честота на стенози ($I^2 = 76\%$, $p < 0.001$). Заключение на авторите е, че ЕСД е ефикасен метод за лечение на суперфициален КХ с перфектно ниво на R0-резекция и нисък процент на усложнения.²

В трети систематичен и метаанализ *Liu et al.* интерпретират 16 проучвания с 5123 пациенти след ЕСД и 8049 пациенти след езофагектомия за суперфициален плоскоклетъчен КХ. Наблюдава се редуциран болничен престой (*Hedge's g*: -1.22; $I^2 = 34.9\%$) и продължителност на процедурата (*g*: -4.54; $I^2 = 1.2\%$) при пациенти с ЕСД. Наблюдаван е и достоверно редуциран риск от усложнения (OR 0.35; $I^2 = 14.5\%$) и смъртност (OR 0.56; $I^2 = 14.5\%$). Не е наблюдавана статистически значима разлика в рецидиви (OR 0.95), краткосрочни резултати (OR 1.10) и дългосрочна преживяемост (OR 0.81).

Наблюдава се редуцирана заболяемост и смъртност при пациенти с ЕСД за суперфициален КХ в сравнение с тези, преживели езофагектомия.³

PICO 2

В систематичен и метаанализ на *Han et al.* са включени 22 проучвания – 9 с пациенти с плоскоклетъчен карцином, 8 с аденокарцином при Barrett-ов хранопровод (БХ), 3 с плоскоклетъчен карцином и Barrett-асоциирана неоплазия и/или ранен аденокарцином и 2 със суперфициален КХ, без да се детайлизира хистологичният тип. Като цяло, 22-те проучвания обобщават резултати на 2752 пациенти: 1419 пациенти след ЕСД и 1219 след ЕМР. Всички проучвания са ретроспективни, с изключение на две, които са рандомизирани. Методът ЕСД демонстрира значимо по-високо ниво на анблок резекция, сравнено с ЕМР, независимо от размер на лезията – OR 36.32 (95%CI 20.64-63.91, $p < 0.0001$; $I^2 = 58.1\%$). При размер на тумора под 10 mm липсва значима разлика между ЕМР и ЕСД по отношение на анблок резекция (OR 3.02; 95%CI 0.45-20.61, $p = 0.256$, $I^2 = 19.2\%$), но при тумори между 11 и 20 mm и над 20 mm ЕСД запазва предимство пред ЕМР. Методът ЕСД демонстрира значимо по-високо ниво на R0-резекция, сравнено с ЕМР (OR 9.74; 95%CI 4.83- 19.62, $p < 0.0001$, $I^2 = 72.8\%$). Както при плоскоклетъчен, така и при аденокарцином ЕСД демонстрира значимо по-висок процент на куративни резекции, но при лезии с размер под 10 mm липсва значима разлика между двете техники.

Наличие на R0-резекция се постига по-често с ЕСД в сравнение с ЕМР (OR 4.77; 95%CI 2.32-9.79, $p < 0.0001$, $I^2 = 73.2\%$). Техниката на ЕСД е свързана и със значимо по-нисък процент на рецидиви в сравнение с ЕМР (OR 0.10;

95%CI 0.06-0.15, $p < 0.0001$, $I^2 = 28.3\%$) и това е в сила както за плоскоклетъчен, така и за аденокарцином. Методът ЕСД демонстрира по-нисък процент на рецидиви само при лезии с размер над 20 mm. По отношение на времетраене на процедурата ЕСД е значимо по-продължителна от ЕМР (WMD +64.84; 95%CI 48.56-81.11, $p < 0.0001$, $I^2 = 94.7\%$). Перфорации се наблюдават значимо по-често при ЕСД в сравнение с ЕМР (OR +2.47; 95%CI 1.45-4.18, $p = 0.001$, $I^2 = 0\%$); при подгрупов анализ ЕСД демонстрира по-висока честота на перфорации при плоскоклетъчен карцином и липсва значима разлика при аденокарцином. Липсва значима разлика между двете методики по отношение на риск от кървене и поява на езофагеални стриктури. Авторите заключават, че ЕМР е метод на избор за лечение на суперфициален КХ, но ЕСД демонстрира предимства по отношение на куративна резекция и рецидиви, особено при лезии с по-големи размери. От друга страна, ЕСД е значимо по-продължителна и крие по-висок риск от перфорации.³

В друг метаанализ на *Guo et al.* от 2014 г., включващ 8 проучвания (1080 пациенти със суперфициален КХ) с 448 лезии след ЕСД и 744 лезии след ЕМР), нивото на анблок резекция е 97.1% при ЕСД срещу 49.3% при ЕМР, без значение на размер на лезия (OR +52.76; 95%CI 25.57-108.84, $p < 0.001$, $I^2 = 22\%$).⁵ Куративна резекция се постига също по-често с ЕСД в сравнение с ЕМР – 92.3% срещу 52.7% (OR +20.17; 95%CI 8.30-49.05, $p < 0.00001$; значителна хетерогенност с $p = 0.02$, $I^2 = 71\%$). Техниката ЕСД е значимо по-продължителна в сравнение с ЕМР (WMD +44.72; 95%CI 18.46-70.98, $p = 0.0008$; хетерогенност с $p < 0.00001$, $I^2 = 96\%$). Перфорациите са по-чести при ЕСД, отколкото при ЕМР (OR 2.19; 95%CI 1.08-4.47, $p = 0.03$; хетерогенност с $p = 0.26$, $I^2 = 26\%$). Стриктури на хранопровод и постпроцедурно кървене се наблюдават с еднаква честота и при двете техники (хетерогенност с $p = 0.24$, $I^2 = 26\%$). Рецидиви се установяват много по-рядко след ЕСД в сравнение с ЕМР – 0.3% срещу 11.5% (OR 0.08; 95%CI 0.03-0.23, $p < 0.001$; хетерогенност с $p = 0.8$, $I^2 = 0\%$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

PICO 1

СИЛНА

При ранен карцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат ендоскопска субмукозна дисекция пред езофагектомия с цел редуциран болничен престой, по-нисък риск от усложнения и смъртност при еднаква честота на R0-резекция [високо качество на доказателства].

СИЛНА

PICO 2

При суперфициален карцином на хранопровод рТ1а клиницистите трябва да предпочитат ендоскопска субмукозна дисекция пред мукозната резекция поради предимства по отношение на R0-резекция и честота на рецидиви [високо качество на доказателства].



- *Ендоскопска субмукозна дисекция е терапия на първи избор при пациенти със суперфициален карцином на хранопровод Т1а с редица предимства пред мукозна резекция и езофагектомия.*
- *Освен потенциално излекуване, ендоскопската субмукозна дисекция осигурява и прецизно локално стадирание.*
- *При установяване на субмукозна инвазия при суперфициален плоскоклетъчен карцином са необходими допълнителни лечебни стратегии – хирургия и/или дефинитивно лъчехимиолечение.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Yeh JH, Huang RY, Lee CT, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection and comparison to surgery for superficial esophageal squamous cancer: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820964316. doi: 10.1177/1756284820964316. PMID: 33224272; PMCID: PMC7656883.
2. Sun F, Yuan P, Chen T, Hu J. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 78. doi: 10.1186/1749-8090-9-78. PMID: 24885614; PMCID: PMC4052291.
3. Liu Z, Zhao R. Endoscopic submucosal dissection vs. surgery for superficial esophageal squamous cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 816832. doi: 10.3389/fonc.2022.816832. PMID: 35530330; PMCID: PMC9068956
4. Han C, Sun Y. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2021; 34 (4): doaa081. doi: 10.1093/dote/daaa081. PMID: 32895709.
5. Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (18): 5540-5547. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5540. PMID: 24833885; PMCID: PMC4017070.

2. 1. 3. БРОНХОСКОПИЯ

Цветан МИНЧЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. За диагностика на медиастинална лимфаденопатия комбинирано приложение на бронхоскопски навигирана тънкоиглена аспирационна биопсия (EUS-B-FNB) и ехографски навигирана трансbronхиална иглена аспирационна биопсия (EBUS-TBNA), сравнено със самостоятелно приложение, демонстрира ли превъзходство за ефективност и безопасност?

PICO 2. При карцином на хранопровод (КХ) с медиастинална лимфаденопатия трансbronхиална аспирационна биопсия и медиастиноскопия демонстрират ли сравнима диагностична стойност за метастатично въвлечане?

PICO 3. При потенциално операбилен КХ предоперативна бронхоскопия демонстрира ли оптимална стойност за T- (инвазия на дихателни пътища) и N-стадиране?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Метаанализ от проведено търсене дава резултат от 10 проучвания (1080 субекта с медиастинална лимфаденопатия).¹ Чувствителността на комбинираната процедура е значимо по-висока от тази на самостоятелна EBUS-TBNA (91% срещу 80%, $p = 0.004$) при стадиране на белодробен карцином (4 проучвания, 465 субекта). Допълнителната диагностична полза на EUS-B-FNA спрямо EBUS-TBNA е 7.6% при диагностициране на медиастинална аденопатия.^{2,3} Не се съобщава за сериозно усложнение на процедурата EUS-B-FNA.

Налице е клинична и статистическа хетерогенност без никакви доказателства за пристрастност на публикацията. Авторите заключават, че комбиниране на EBUS-TBNA и EUS-B-FNA е ефективен и безопасен метод, превъзхождащ самостоятелно EBUS-TBNA при диагностициране на медиастинална лимфаденопатия. Необходими са рандомизирани контролирани проучвания с добро качество, за да се потвърдят резултатите от този систематичен преглед.⁴

PICO 2

Липсват систематичен и/или метаанализ. В проспективно кръстоса-

но проучване с хирургична дисекция на медиастинални лимфни възли, използвано като стандарт, се сравняват резултати от биопсия на пара-трахелни и субкаринални лимфни възли чрез аспирационна биопсия и медиастиноскопия. ⁵ Бронхоскопски навигираната тънкоиглена аспирационна биопсия (EUS-B-FNB) има по-висока диагностична стойност (91%) в сравнение с медиастиноскопия (78%) ($p = 0.007$). Налице са несъответствия в биопсията между двете процедури в субкаринални лимфни възли (24%) ($p = 0.011$) и няма значими разлики при другите групи лимфни възли. Чувствителността, специфичността и негативна предиктивна стойност на ендобронхиалния ултразвук са съотв. 87%, 100% и 78%, а на медиастиноскопията са съответно 68%, 100% и 59%. Не са открити значими разлики между ендобронхиален ултразвук (93%) и медиастиноскопия (82%) ($p = 0.083$) при определяне на патологичен N-стадий.

РІСО 3

Липсват систематичен и/или метаанализ. В проспективно проучване са анализирани 150 бронхоскопии при 116 последователни пациенти с потенциално операбилен КХ и констелации с други стадиращи модалности, интра-

оперативна оценка и хистопатологични данни. ⁶ При 32% от бронхоскопите, извършени при КХ, разположен над бифуркация на трахеята, са открити някои макроскопски аномалии в трахея и главни бронхи, като подвижната протрузията на задна трахеална стена е най-честа аномалия (20.7%). Сравнен с хистологичните резултати, нормалният макроскопски вид на трахея и главни бронхи има отрицателна прогнозна стойност от 98.5%, но положителната прогнозна стойност на всички макроскопски аномалии за диагностициране на засягане на дихателни пътища е ниска, особено след лъчелечение. Общата точност на бронхоскопия с множествена четкова цитология и вземане на биопсични проби за доказване или изключване на инвазия на дихателни пътища при операбилни състояния е 95.8% (95%CI 88.3-99.1%). Бронхоскопията е единствена решаваща процедура за стадиране, водеща до изключване от хирургия поради инвазия на дихателни пътища при 9.7% от пациентите с иначе потенциално резектабилни състояния. Резултатите от бронхоскопия и компютър-томография (КТ) са противоречиви при 40% от пациентите; специфичността и положителната прогностична стойност са по-високи за бронхоскопия, отколкото за КТ.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

<p>СИЛНА</p>	<p>RICO 1</p> <p>За диагностика на метастатични медиастинални лимфни възли клиницистите трябва да обсъждат комбинирано приложение на тънкоиглена аспирационна биопсия, навигирана бронхоскопски и от ендоскопски ултразвук [умерено качество на доказателства].</p> <p>RICO 3</p> <p>При пациенти с потенциално резектабилен карцином на хранопровод клиницистите трябва да обсъждат предоперативна бронхоскопия с цел оптимално T- и N-стадиране [ниско качество на доказателства].</p>
<p>СЛАБА</p>	<p>RICO 2</p> <p>При карцином на хранопровод с медиастинална лимфаденопатия клиницистите биха могли да използват бронхоскопски навигираната тънкоиглена аспирационна биопсия (EBUS-TBNA) на лимфни възли поради висока диагностична ефективност и визуализация на игления тракт в реално време [ниско качество на доказателства].</p>



- *При индиректни данни за медиастинална лимфаденомегалия (компютър-томография или ПЕТ/КТ) и липса на възможност за навигирана тънкоиглена аспирационна биопсия трябва да се обсъжда и предпочита приложение на медиастиноскопия поради по-висока честота на фалшиво отрицателни резултати в сравнение с иглени техники при нормални по размер лимфни възли.*
- *При пациенти с карцином на хранопровод и каринална или по-висока локализация на лимфаденомегалия трябва да се провежда бронхоскопия.*
- *При пациенти с обширна медиастинална инфилтрация не е необходимо допълнително инвазивно стадиране.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Dhooria S, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Utility and safety of endoscopic ultrasound with bronchoscope-guided fine-needle aspiration in mediastinal lymph node sampling: Systematic review and meta-analysis. *Resp Care* 2015; 60 (7): 1040-1050. DOI: 10.4187/respcare.03779
2. Varela-Lema L, Fernandez-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound- transbronchial needle aspiration: A systematic review. *Eur Resp J* 2009; 33 (5): 1156-64. doi: 10.1183/09031936.00097908
3. Oki M, Saka H, Ando M, et al. Transbronchial vs transesophageal needle aspiration using an ultrasound bronchoscope for the diagnosis of mediastinal lesions: A randomized study. *Chest* 2015; 147: 1259-1266. doi: 0.1378/chest.14-1283
4. Sanz-Santos J, Almagro P, Malik K, et al. Confirmatory mediastinoscopy after negative endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of lung cancer: Systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thor Soc* 2022; 19 (9): 1581-1590. doi: 10.1513/AnnalsATS.202111-1302OC
5. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, et al. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 577-582. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181753b5e
6. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, et al. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: A prospective study. *Chest* 1998; 113 (3): 687-695. doi: 10.1378/chest.113.3.687

2. 2. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 2. 1. ЕНДОСКОПСКО УЛТРАЗВУКОВО ИЗСЛЕДВАНЕ

Петко КАРАГЪОЗОВ

ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При карцином на хранопровод (КХ) ендоскопска ехография (ЕЕ) демонстрира ли оптимална диагностична стойност за локорегионално стадиране?

PICO 2. При стадиране на КХ приложение на ЕЕ, сравнена с компютър-томография (КТ) и позитронноемисионна компютър-томография (ПЕТ/КТ), демонстрира ли сравнима точност или предимства?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Систематичен анализ на *Young et al.* от 2010 г. включва 12 проучвания (132 пациенти), при които ехоендоскопското стадиране е сравнено с хирургия или хистологичен резултат от мукозна резекция. Конкордантността на ехоендоскопия при Т-стадиране не надвишава 65%, което я прави неподходяща при ранни карциноми или високостепенна дисплазия. При сравняване на стадиране с ендоскопски ултразвук (ЕУС) с хирургично или стадиране на базата на мукозна резекция, ЕУС демонстрира 67% точност при Т-стадиране. Съществува значителна хетерогенност между проучванията и при индивидуален анализ на ниво пациент точността спада до 56%.¹

В систематичен и метаанализ на *Thosani et al.* от 2012 г., интерпретиращ диагностичната точност на ЕЕ за отдиференциране на интрамукозен карцином (T1a) от T1b (инвазия в субмукоза), са включени 19 проучвания (1019 пациенти), като при всички е извършена мукозна резекция или хирургична резекция след ЕЕ. Чувствителността, специфичността, позитивната и негативната предсказваща стойност на ЕЕ при T1a стадиране са съответно 0.85 (95%CI 0.82-0.88), 0.87 (95%CI 0.84-0.90), 6.62 (95%CI 3.61-12.12) и 0.20 (95%CI 14-0.30); респективно за T1b тези резултати са 0.86 (95%CI 0.82-0.89), 0.86 (95%CI 0.83-0.89), 5.13 (95%CI 3.36-7.82) и 0.17 (95%CI 0.09-0.30). Оценката на *p*-стойността за хетерогенност е < 0.05 . Авторите заключават, че ЕЕ демонстрира добра диагностична точност за отдиференциране на T1a от T1b.²

В друг метаанализ на *Luo et al.* от 2016 г., оценяващ диагностичната точност на ЕЕ при плоскоклетъчен КХ, са включени 44 проучвания с 2880 пациенти, като при всички е проведено сравнение с хистологично стадиране. Чувствителността и специфичността при Т1 са съотв. 77% (95%СІ 73-80) и 95% (95%СІ 94-96); при пациенти с Т1 чувствителността за отдиференциране на Т1а и Т1b е 84% (95%СІ 80-88) и 83% (95%СІ 80-86), а специфичността е 91% (95%СІ 88-94) и 89% (95%СІ 86-92). За стадиране на Т4 методът на ЕЕ демонстрира чувствителност 84% (95%СІ 79-89) и специфичност 96% (95%СІ 95-97). Общата точност за Т-стадиране е 79% (95%СІ 77-80), а при N-стадиране е 71% (95%СІ 69-73). Авторите заключават, че ЕЕ демонстрира добра диагностична точност при стадиране на плоскоклетъчен КХ както при субстадиране на Т1, така и при авансирала болест (Т4). Всички стойности на p (chi squared test) са < 0.05 , с изключение на Т4 ($p = 0.184$)³

PICO 2

Метаанализ на *van Vliet et al.* от 2008 г. сравнява диагностичната точност на ЕЕ, КТ и ПЕТ/КТ за стадиране на КХ. Включени са 31 проучвания относно ЕЕ и регионални лимфни възли и 5 за ЕЕ и целиачни лимфни възли, 17 проучвания за КТ и регионални лимфни възли, 5 за КТ и целиачни и други абдоминални лимфни възли и 7 проучвания за ролята на КТ при детекция на целиачни лимфогенни метастази.⁴ Включени са общо 19 проучвания за ПЕТ/КТ и детекция на регионални и далечни лимфогенни метастази. Чувствителността и специфичността на ЕЕ при N-стадиране са съотв. 0.80 (95%СІ 0.75-0.84) и 0.70 (95%СІ 0.65-0.75), като не е установена

статистически значима разлика между ЕЕ и ЕЕ в комбинация с тънкоиглена аспирационна биопсия. Средните чувствителност и специфичност на КТ за детекция на метастатични регионални лимфни възли са съотв. 0.50 (95%СІ 0.41-0.60) и 0.83 (95%СІ 0.77-0.89). За FDG ПЕТ/КТ чувствителността и специфичността за детекция на регионални лимфогенни метастази е съотв. 0.57 (95%СІ 0.43-0.70) и 0.85 (95%СІ 0.76-0.95). Доказва се, че ЕЕ е сигнификантно по-чувствителен метод за детекция на регионални лимфогенни метастази в сравнение с КТ и FDG ПЕТ/КТ, но е по-слабо специфичен. Диагностичната точност и на трите метода е сходна, но FDGПЕТ/КТ демонстрира по-добра диагностична точност в сравнение с КТ за откриване на далечни метастази.

В проспективно сравнително проучване *Lowe et al.* разглеждат 75 пациенти с новодиагностициран КХ, при които се провежда КТ, FDG ПЕТ/КТ и ЕЕ.⁵ Локално Т-стадиране е проведено коректно с КТ и FDG ПЕТ/КТ в 42% и с ЕЕ – при 71% ($p > 0.14$). Чувствителността и специфичността при установяване на нодално ангажиране са съотв. 84% и 67% за КТ, 86% и 67% за ЕЕ и 82% и 60% за ПЕТ/КТ ($p > 0.38$). Чувствителността и специфичността при установяване на далечни метастази са съотв. 81% и 82% за КТ, 73% и 86% за ЕЕ и 81% и 91% за ПЕТ/КТ ($p > 0.25$). Заключениеето на авторите е, че ЕЕ демонстрира по-добри резултати по отношение на Т-стадиране в сравнение с КТ и ПЕТ/КТ, докато по отношение на N-стадиране резултатите са идентични, а КТ и ПЕТ/КТ демонстрират предимства за установяване на далечно метастазирание.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

За T- и N-стадиране на карцином на хранопровод клиницистите трябва да прилагат ендоскопска ехография като допълнителен метод във връзка с оптималната му чувствителност и специфичност [високо качество на доказателства].

PICO 2

За T- и N-стадиране при карцином на хранопровод клиницистите трябва да обсъждат приложение на ендоскопска ехография във връзка с по-висока чувствителност и специфичност при T-стадиране, сравнено с компютър-томография и ПЕТ/КТ, и сходни резултати при N-стадиране [високо качество на доказателства].



- *Ендоскопска ехография е от полза за стадиране на новодиагностициран карцином на хранопровод при липса на далечни метастази от компютър-томография и/или ПЕТ/КТ.*
- *Ендоскопска ехография може да се използва за отдиференциране на T1-2 от T3-4.*
- *Ролята на ендоскопската ехография при стадиране на ранен карцином е ограничена; най-прецизна в тези ситуации е ендоскопската резекция.*
- *При стенозиращ карцином на хранопровод диагностичната полза на ендоскопска ехография е ограничена и е неоправдана дилатация на стенозата с цел извършване на процедурата.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Young PE, Gentry AB, Acosta RD, et al. Endoscopic ultrasound does not accurately stage early adenocarcinoma or high-grade dysplasia of the esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8 (12): 1037-1041. doi: 10.1016/j.cgh.2010.08.020. Epub 2010 Sep 8. PMID: 20831900.
2. Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75 (2): 242-253.
3. Luo LN, He LJ, Gao XY, Huang XX, et al. Endoscopic ultrasound for preoperative esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11 (7): e0158373. doi: 10.1371/journal.pone.0158373. PMID: 27387830; PMCID: PMC4936717.
4. van Vliet EP, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 98 (3): 547-57. doi: 10.1038/sj.bjc.6604200. Epub 2008 Jan 22. PMID: 18212745; PMCID: PMC2243147.
5. Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol* 2005; 7 (6): 422-430. doi: 10.1007/s11307-005-0017-0. PMID: 16270235.

2. 2. 2. КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФСКО И МАГНИТНОРЕЗОНАНСНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Веселка СТОЙНОВА, Наталия МЛАДЕНОВА, Галина КИРОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При карцином на хранопровод (КХ) компютър-томография (КТ), сравнена с други методи за неинвазивна образна диагностика, демонстрира ли сходна ефективност за предоперативна оценка на дълбочина на ангажиране на стена на хранопровод и околни тъкани?

PICO 2. При КХ приложение на магнитнорезонансна томография (МРТ), сравнена с други техники за образна диагностика, демонстрира ли сходна ефективност за оценка на ангажиране на регионални лимфни възли?

PICO 3. При КХ приложение на цялостна МРТ, сравнена с КТ и ПЕТ/КТ, демонстрира ли сходна ефективност за оценка на далечно разпространение на болестта?

PICO 4. При КХ приложение на МРТ с оценка на дифузия (DWI), сравнено с други образни техники, демонстрира ли превъзходство за оценка на отговор на неoadювантна терапия?

PICO 5. При локален рецидив след радикална хирургия за КХ и карцином на гастроезофагеална връзка (КГЕВ) прилагане на КТ, сравнена с ¹⁸FDG ПЕТ/КТ, демонстрира ли сравними чувствителност и специфичност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Ендоскопската ехография (ЕЕ) превъзхожда КТ за Т-стадиране, тъй като КТ не може да разграничи слоевете на стената на хранопровода.¹ В го-

лям метаанализ за предоперативно стадиране, включващ 49 проучвания, се установява чувствителност и специфичност на ЕЕ за Т1 съотв. 81.6% (95%CI

77.8-84.9) и 99.4% (95%CI 99.0-99.7). За T4 методът на ЕЕ има чувствителност от 92.4% (95%CI 89.2-95.0) и специфичност от 97.4% (95%CI 96.6-98.0). Стойностите на p за I²- теста за хетерогенност са > 0.10 . Като заключение авторите установяват отлична чувствителност и специфичност при откриване на КХ, с по-добри резултати за напреднал карцином (T4) в сравнение с начален стадий (T1).²

В друг актуален метаанализ точността на ЕЕ при T-стадиране е 79%, но авторите правят извод, че КТ е надежден метод за оценка на резектабилност на тумора чрез изключване на авансирал карцином в напреднал T-стадий.^{3,4}

В систематичен анализ на *van Westreenen* се доказва, че изследване с ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ има ограничено значение за локално стадиране на тумора поради слаба пространствена разделителна способност, но е по-подходящ за откриване на далечно разпространение.⁵

В метаанализ за възможностите за локално стадиране на магнитнорезонансна томография (МРТ) при КХ, включващ 20 проучвания с общо 984 пациенти, проведени между 2009 г. и 2019 г., се оценява стойността на метода за разграничаване на T0 от T1, като чувствителността е 92% (95%CI 82-96), а специфичността – 67% (95%CI 51-81). При сравнение на T1/T2 с по-напреднала болест T3/T4 чувствителността е 86% (95%CI 76-92) и специфичността – 86% (95%CI 75.93). Методът на КТ има чувствителност – 85% и специфичност – 75%, ЕЕ е с чувствителност – 68-100% и специфичност – 75-100%. Авторите заключават, че въпреки висока чувствителност и по-ниска

специфичност на МРТ за оценка на ранен карцином, методът има обещаващи резултати за разграничаване на T1/2 от по-напреднала болест.⁶

PICO 2

В мащабен метаанализ ЕЕ показва чувствителност от 0.80 (95%CI 0.75-0.84), КТ – 0.50 (95%CI 0.41-0.60), и FDG ПЕТ/КТ – 0.57 (95%CI 0.43-0.70), а специфичността на ЕЕ е 0.70 (95%CI 0.65-0.75), на КТ – 0.83 (95%CI 0.77-0.89) и на FDG ПЕТ/КТ – 0.85 (95%CI 0.76-0.95).⁷ Данните за ПЕТ/КТ могат да бъдат обяснени със затруднено разграничаване на лимфни възли от основен тумор с висока метаболитна активност.

В друг метаанализ на *Puli et al.* чувствителността на ЕЕ е около 84.7%, но достига 96.7%, когато се съчетава с тънкоиглена биопсия.⁸

В актуален метаанализ, обхващащ 10 проучвания за възможностите на различни образни методи за разграничаване на N0 от N1, МРТ показва чувствителност от 71% (95%CI 60-80; I² = 64%) и специфичност от 72% (95%CI 64-79; I² = 40%). Четири от публикациите, включени в метаанализа, сравняват директно точността на различните методи: МРТ е с чувствителност – 67-91% и специфичност – 91-92%, КТ показва чувствителност – 83% и специфичност – 75%, ПЕТ/КТ е с чувствителност 46% и специфичност – 91%, а ЕЕ е с чувствителност – 100% и специфичност – 36%. Показателят I² показва умерена до съществена хетерогенност между отделните изследвания. В едно проучване от 2020 г. се намира по-добра чувствителност за откриване на метастатично ангажирани лимфни възли с DWI МРТ, отколкото с FDG ПЕТ/КТ.⁹

РІСО 3

Оценката за далечно метастазирание при КХ започва с КТ на гръден кош, корем и евентуално малък таз и ако се открият далечни метастази провеждат се на ПЕТ/КТ не е необходимо. В метаанализ на *Van Vliet et al.* от 2008 г. чувствителността и специфичността на ПЕТ/КТ са съответно 71% и 93%, а за КТ са 52% и 91%.⁷

Липсват систематичен и метаанализ за използване на МРТ за оценка на далечни метастази при КХ. Едно проспективно проучване оценява възможностите на целотелесна МРТ за М-стадиране при 49 пациенти. Методите на ПЕТ/КТ и МРТ открива първичен тумор съответно при 46/49 (94%) и 48/49 (98%) пациенти. Нодаалното ангажиране при болни, провели хирургично лечение или биопсично уточняване, показва чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивни стойности и точност за ПЕТ/КТ съответно в 46%, 91%, 93%, 40% и 59%, а за МРТ са съответно 59%, 92%, 94%, 50% и 67%. Авторите правят извод, че сравнен с ПЕТ/КТ, МРТ има сходни възможности за откриване на първичен тумор, лимфно ангажиране и за изключване на далечни метастази.¹⁰

РІСО 4

Няколко проучвания и метаанализи показват, че ЕЕ, КТ и ПЕТ/КТ с ¹⁸F-FDG не винаги са в състояние да разграничат резидуална туморна тъкан след неoadювантна терапия, демонстрирайки незадоволителна точност.¹² Метаанализ, оценяващ патологичен пълнен отговор (pCR) след неoadювант-

на терапия с различни образни методи, установява чувствителност от 35% (95%CI 16-60), 62% (95%CI 50-73), 1% (95%CI 0-92), 80% (95%CI 46-95) и специфичност от 83% (95 CI 71-91), 73% (95%CI 64-81), 99% (95%CI 81-100), 83% (95%CI 65-93) съответно за КТ, ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ, ЕЕ и МРТ. Изводът на авторите е, че няма самостоятелен метод, който да е достатъчно чувствителен критерий за оценка на ефекта от лечението.¹³

Според друг систематичен и метаанализ приложение на ЕЕ демонстрира сериозни затруднения при разграничаване на остатъчна туморна тъкан от фиброзни и възпалителни промени, които настъпват след лечение.¹⁶ Ролята на ¹⁸F-FDG ПЕТ/Т пък се ограничава, от една страна, поради неспецифично натрупване на радиофармацевтика при възпалителни промени, както и поради слабо натрупване на ¹⁸F-FDG в някои тумори. Прилагане на DWI МРТ с оценка на дифузионен коефициент (ADC) може да помогне при оценката на метаболитна активност на тумора и в редица проучвания демонстрират обещаващи резултати. Оценката показва, че промени между базови стойности на DWI и тези, наблюдавани по време на лечение, са добър прогностичен и предиктивен биомаркер. Относителната промяна на ADC през първите две седмици на лъчехимиолечение се оказва най-силен предиктивен фактор за откриване на остатъчен тумор с чувствителност от 100% и специфичност от 75%.¹¹

Актуален метаанализ, включващ 7 проучвания за КХ, третиран с лъчехимиолечение, показва чувствителност и специфичност на DWI МРТ за

предсказване на ранен отговор съотв. 93% (95%CI 77-98%) и 85% (95%CI 72-73%) за ΔADC и за пост-ADC съотв. 75% (95%CI 62-84) и 90% (95%CI 67-97). Въз основа на това авторите заключават, че ΔADC и пост-ADC са надеждни, обещаващи и ценни предиктивни фактори.¹⁵

PICO 5

Според метаанализ на *Goense et al.*¹⁷ честотата на посттерапевтични рецидиви варира от 45-53% в рамките на първите две години след операция със средно време до рецидив от 10-12 месеца. Анализът показва, че ¹⁸F-FDG

ПЕТ/КТ има обща чувствителност и специфичност съотв. от 96% (95%CI 93-97%) и 78% (95%CI 66-86%), докато за КТ се установява съответно по-ниска чувствителност от 65-89% и по-висока специфичност от 79-91%. Ниската специфичност на ПЕТ/КТ се дължи най-вече на фалшиво положителни резултати, породени от хронично следоперативно възпаление, радиационен пневмонит, промени след дилатация на стриктура и др. Авторите заключават, че интегриран подход (ПЕТ/КТ и КТ) има най-голяма диагностична точност за откриване на рецидивиращ КХ.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

За предоперативно локално стадирание на карцином на хранопровод клиницистите трябва да прилагат компютър-томография с цел изключване на авансирала болест, а магнитнорезонансна томография – за разграничаване на ранен карцином [умерено качество на доказателства].

PICO 2

За N-стадирание на карцином на хранопровод клиницистите трябва да прилагат магнитно-резонансна томография и/или компютър-томография [умерено качество на доказателства].

PICO 3

За оценка на далечно метастазирание при карцином на хранопровод клиницистите трябва да обсъждат цялостелесна магнитнорезонансна томография [ниско качество на доказателства].

СИЛНА

PICO 4

За оценка на отговор на неoadювантна терапия при карцином на хранопровод клиницистите трябва да прилагат магнитнорезонансна томография с оценка на дифузия [умерено качество на доказателства].

PICO 5

При клинично съмнение за локален рецидив след хирургична резекция за карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да обсъждат интегрирано използване на компютър-томография с венозен контраст и ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ [високо качество на доказателства].



За постигане на оптимални резултати при стадиране и проследяване на ефект от лечение на карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка, както и за стратификация на риска и избор на терапевтична стратегия, трябва да се прилага мултимодален подход, включващ ендоскопска ехография, компютър-томография, магнитнорезонансна томография, ПЕТ/КТ и ПЕТ/МРТ.

ИЗТОЧНИЦИ

- Subasinghe D, Samarasekera DN. A study comparing endoscopic ultrasound (EUS) and computed tomography (CT) in staging oesophageal cancer and their role in clinical decision making. *J Gastrointest Cancer* 2010; 41: 38-42. doi: 10.1007/s12029-009-9105-8
- Puli S-R, Reddy J-B, Bechtold M-L, Antillon D. Staging accuracy of eophageal cancer by endoscopic ultrasound: A meta- analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1479-1490. doi: 10.3748/wjg.14.1479
- Luo L-N, He L-J, Gao X-Y, et al. Endoscopic ultrasound for preoperative esophageal squamous cell carcinoma: A meta- analysis. *PLoS ONE* 2016; 11: e0158373. doi: 10.1371/journal.pone.0158373
- Quint LE, Bogot NR. Staging esophageal cancer. *Cancer Imaging* 2008; 8: S33-S42. doi: 10.1102/1470-7330.2008.9007
- van Westreenen HL, Westertep M, Bossuyt PMM, et al. Systematic review of the staging performance of 18F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3805-3812. doi: 10.1200/JCO.2004.01.083



6. Lee SL, Yadav P, Starekova J, et al. Diagnostic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancers. *Radiology* 2021; 299: 583-594. doi: 10.1148/radiol.2021202857
7. van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 98: 547-557. doi: 10.1038/sj.bjc.6604200
8. Puli S-R, Reddy J-B, Bechtold M-L, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1479-1490. doi: 10.3748/wjg.14.1479
9. Shuto K, Kono T, Shiratori T, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in assessing lymph node metastasis of esophageal cancer compared with PET. *Esophagus* 2020; 17: 239-249. doi: 10.1007/s10388-019-00704-w
10. Malik V, Harmon M, Johnston C, et al. Whole body MRI in the staging of esophageal cancer – A prospective comparison with whole body 18F-FDG PET-CT. *Dig Surg* 2015; 32: 397-408. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6683
11. van Rossum PSN, Goense L, Meziani J. Endoscopic biopsy and EUS for the detection of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 866-879. doi: 10.1016/j.gie.2015.11.026
12. Eyck BM, Onstenk BD, Noordman BJ, et al. Accuracy of detecting residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2020; 271: 245-256. doi: 10.1097/SLA.0000000000003397
13. de Gouw DJJM, Klarenbeek BR, Driessen M, et al. Detecting pathological complete response in esophageal cancer after neoadjuvant therapy based on imaging techniques: A diagnostic systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 1156-1171. doi: 10.1016/j.jtho.2019.04.004
14. Borggreve AS, Heethuis SE, Boekhoff M, et al. Optimal timing for prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy with diffusion-weighted MRI in patients with esophageal cancer. *Eur Radiol* 2020; 30: 1896-1907. doi: 10.1007/s00330-019-06513-0
15. Cheng B, Yu J. Predictive value of diffusion-weighted mr imaging in early response to chemoradiotherapy of esophageal cancer: A meta-analysis. *Dis Esophagus* 2019; 32 (4): doy065. doi: 10.1093/dote/doy065
16. Griffin JM, Reed CE, Denlinger CE. Utility of restaging endoscopic ultrasound after neoadjuvant therapy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 93 (6): 1855-1859. doi: 10.1016/j.athorac-sur.2011.12.095
17. Goense L, van Rossum PSN, Reitsma JB. Diagnostic performance of 18F-FDG PET and PET/CT for the detection of recurrent esophageal cancer after treatment with curative intent: A systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med* 2015; 56 (7): 995-1002. doi:10.2967/jnumed.115.155580

2. 2. 3. ХИБРИДНО ФУНКЦИОНАЛНО ПЕТ/КТ-ИЗСЛЕДВАНЕ

Ирена КОСТАДИНОВА, Лидия ЧАВДАРОВА, Елена ПИПЕРКОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с карцином на хранопровод (КХ) и гастроезофагеална връзка (КГЕВ) прилагане на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ демонстрира ли полза за детекция на първичен тумор?

PICO 2. При пациенти с КХ и КГЕВ приложение на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ демонстрира ли допълнителна диагностична стойност към конвенционални образни методи за първично стадиране и определяне на резектабилност?

PICO 3. При пациенти с КХ и КГЕВ приложение на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ, сравнена с други образни техники, демонстрира ли полза за доказване на рецидив?

PICO 4. При КХ и КГЕВ приложение на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ демонстрира ли предимство или допълнителна диагностична стойност към конвенционални образни методи за визуализация на пълен терапевтичен отговор след неоадювантно лъчехимиолечение?

PICO 5. При пациенти с КХ и КГЕВ приложение на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ демонстрира ли полза за оценка на прогноза?

PICO 6. При КХ прилагане на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ демонстрира ли допълнителна диагностична стойност към конвенционални образни методи (вкл. ендоскопска ехография) за определяне на лъчетерапевтичен обем?

PICO 7. При КХ и КГЕВ приложение на ^{68}Ga -FAPI ПЕТ/КТ, сравнена с ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ, демонстрира ли превъзходство (допълнителна диагностична стойност) за първично стадиране и рестадиране?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Липсват систематичен и/или метаанализ. Изследване с ПЕТ/КТ има

ограничена роля при оценка на първични тумори на хранопровод и гастроезофагеална връзка.¹ С него не може коректно да се определи Т-стадий, тъй

като не могат да се визуализират тумори *in situ* и в стадий T1a. Чувствителността на ПЕТ/КТ за детекция на T1-тумори е средно 43%, а на T3-4 достига до 100%.² Ограничена е ролята на изследването при детекцията на ангажирани локорегионални лимфни възли.³ Литературните данни и клиничният опит сочат, че ендоскопска ехография и контрастна компютър-томография (КТ) са методи на избор при доказване на КХ и КГЕВ, вкл. при прецизиране на T-стадий и идентифициране на метастатични локорегионални лимфни възли.⁴ Изследване с ПЕТ/КТ, проведено след диагностициране на заболяването, би могло да се използва като базово при по-нататъшно проследяване на ефекта от последваща терапия.^{1,3}

РІСО 2

В проспективно проучване с 245 пациенти се доказва, че чувствителността на ¹⁸FDG ПЕТ/КТ за детекция на ангажирани локорегионални лимфни възли е ниска – 55% (95%CI 34-74%), докато специфичността е по-висока – 76% (95%CI 66-83%).⁴ Трябва да се има предвид обаче, че коректната им оценка не е клинично значима, тъй като лимфните басейни обичайно се резецират при оперативна интервенция или са включени в таргетен лечебен обем. Голямо предимство на изследването е висока точност при детекцията на далечни метастатични лимфни възли или лезии в други органи, от която информация се определя последващ терапевтичен подход.⁵ В резултат на включването на ПЕТ/КТ в диагностичния алгоритъм се променя стадият на болестта при около една трета от пациентите в сравнение

с информация, получена само от КТ-изследване и ендоскопска ехография (ЕЕ).⁴ Допълнително предимство на целотелесното хибридно изследване е възможност за детекция на синхронен тумор, като се подпомага ранното му откриване и съответно лечение.¹ *Malik et al.* изследват 591 пациенти с биопсично доказан КХ, които се стадират с ПЕТ/КТ и се визуализират suspectни синхронни тумори при 9.3%, а впоследствие след биопсия при 18.6% се установява малигнитет.⁶

В метаанализ на 19 проучвания върху 1089 пациенти с КХ *Jiang et al.* установяват обобщени чувствителност и специфичност на ПЕТ/КТ съответно 0.64 (95%CI 0.47-0.78) и 0.78 (95%CI 0.68-0.85) на база пациент и 0.66 (95%CI 0.51-0.78) и 0.96 (95%CI 0.92-0.98) на база лимфни възли. Въпреки данни за хетерогенност в проучванията [I^2 за метастатични лимфни възли съответно 75.26% (95%CI 57.97-92.55, *Cochrane's Q p* = 0.00) за чувствителност и 76.50% (95%CI 60.28-92.72, *Cochrane's Q p* = 0.00) за специфичност)], анализът демонстрира умерена към ниска чувствителност, умерена към висока специфичност и ниска диагностична точност за детекция на ангажирани регионални лимфни възли при плоскоклетъчен КХ.⁷

В няколко проучвания се сравнява приложение на ПЕТ/КТ и КТ. Установява се, че с хибридният метод се детектират метастази в 25% повече в сравнение с КТ.⁸ В друго проучване се доказва по-висока точност на ПЕТ/КТ по отношение на далечни метастази. Сравняват се чувствителност, специфичност и точност за детекция на регионални лимфни възли на КТ и

ПЕТ/КТ (съотв. 53%, 95% и 82% за КТ и 68%, 82% и 79% за ПЕТ/КТ), докато за далечни метастази тези показатели са в полза на хибридно изследване, съотв. 68%, 82% и 79% за КТ и 100%, 83% и 96% за ПЕТ/КТ.⁹ С ПЕТ/КТ се получава допълнителна информация при 18.5% от пациентите, а терапията се променя при 17% от тях.¹⁰

В метаанализ се установява, че за детекция на регионални лимфни възли ендоскопска ултразвукова ехография е най-чувствителен метод, но КТ и ПЕТ/КТ са по-специфични тестове (за чувствителност – съотв. 80%, 50%, 57%, а за специфичност – съотв. 70%, 83% и 85%), докато за оценка на далечни метастази ПЕТ е най-точно изследване с чувствителност и специфичност от 71% и 93% (за КТ е съотв. 52% и 91%).¹¹

РІСО 3

В метаанализ, включващ 8 проучвания с 486 пациенти със суспекция за рецидив, се установява висока чувствителност и умерена специфичност на хибридно изследване, съотв. от 96% (95%CI 93-97%) и 78% (95%CI 66-86%), с умерено качество на доказателства. Всички разглеждани статии доказват висока чувствителност на метода, но с вариации по отношение на специфичността; като един недостатък на метаанализа е малкият брой цитирани проучвания. Високата чувствителност е свързана с много нисък фалшиво негативен резултат, а по-ниската специфичност е резултат на очаквани възпалителни промени след хирургия или лъчелечение. Сравнителните данни за детекция на рецидив по отношение на специфичност на КТ и ПЕТ/КТ

демонстрират съизмерими възможности, съотв. 79-91% за КТ и 79% за ПЕТ/КТ. Авторите заключават, че ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ и ПЕТ/КТ са надеждни методи за диагноза на рецидив от КХ след радикално лечение.

В проспективно проучване на *Teyton et al.* върху 41 пациенти с КХ след хирургия се установява чувствителност от 65% и специфичност от 91% за КТ на гръден кош и корем срещу 100% чувствителност и 85% специфичност за ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ.⁶ Хибридният метод е по-чувствителен от КТ за детекция на далечни метастази, съотв. 92.5% и 84.9%, специално при въвличане на кости и черен дроб, докато КТ е по-надежден при въвличане на бял дроб, съотв. 57% и 92.5%. По отношение на локален рецидив специфичността на ПЕТ/КТ е едва 50%, въпреки висока чувствителност от 94%.¹

РІСО 4

В метаанализ на 26 проучвания с 1544 болни се установява, че метаболитната информация от ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ е значим предиктор за терапевтичен отговор, оценен при пациенти с пълен отговор към неoadювантна химиотерапия срещу тези без отговор – чрез обща преживяемост (ОП) (HR 0.51; $p < 0.00001$) и чрез преживяемост без болест (ПББ) (HR 0.47; $p < 0.00001$), въпреки методологичната и клинична хетерогенност на цитираните проучвания.¹³

В друг метаанализ, обхващащ 13 проучвания, се доказва чувствителност и специфичност на изследването за оценка на терапевтичен отговор съотв. 70.3% (95%CI 64.4-75.8) и 70.1% (95%CI 65.1-74.8). Авторите считат, че 50%

намаление на стандартизираното отношение на натрупване (SUVmax) на тумора в посттерапевтичния спрямо предтерапевтичния скан, проведен 2 седмици след стартиране на неoadювантна химиотерапия/лъчехимиолечение, показва очакван достоверен терапевтичен отговор. Те заключават, че изследването не трябва да се прилага рутинно за мониториране на ефект от терапия, тъй като усложнения като езофагит и улцерации в хранопровода могат да са причина за фалшиво позитивен резултат.¹⁴

В метаанализ от 2010 г., обхващащ 20 изследвания и 849 пациенти след неoadювантна химиотерапия/лъчехимиолечение, се установява, че ПЕТ/КТ не винаги е достоверен индикатор за терапевтичен отговор.¹⁵

В друг метаанализ от 2018 г. върху 14 проучвания с 1110 болни се установяват новопоявили се далечни метастази в хода на лечението при 8%, но с 5% фалшиво позитивен резултат, което налага хистологична верификация. Резултатите от включените проучвания са хомогенни, с нисък $I^2 = 31\%$.¹⁶

В голям метаанализ върху 56 публикации с 3625 пациенти се проучва чувствителност и специфичност на КТ, ПЕТ/КТ, ендоскопска ехография (ЕЕ) и магнитнорезонансна томография (МРТ) за детекцията на пълен терапевтичен отговор след неoadювантна терапия при пациенти с КХ, сравнявайки резултатите с хистопатологичната находка. Установява се чувствителност на КТ, ПЕТ/КТ, ЕЕ и МРТ съотв. 0.35, 0.62, 0.01 и 0.80, докато специфичността е 0.83, 0.73, 0.99 и 0.83 с цитирана хетерогенност на резултатите. Заключениеето на авторите е, че съвременните образни техники не са достатъчно надеждни

за идентифициране на пълен терапевтичен отговор с оглед планиране на последваща оперативна интервенция и са необходими по-точни.¹⁷

PICO 5

В метаанализ на 11 проучвания се доказва, че само високата стойност на стандартизирано отношение на натрупване (SUVmax) преди лечение не е сигурен прогностичен фактор за ниска обща преживяемост (ОП) и преживяемост без болест (ПББ) при пациенти с КХ [HR 1.86 (95%CI 1.53-2.27) и HR 2.52 (95%CI 1.98-3.21)], но с по-висока прогностична стойност на относителната промяна на този показател преди и след лечение.¹⁸ В друг метаанализ върху 15 проучвания също се установява, че стойността на SUVmax преди лечение не винаги е сигурен маркер за прогноза.¹⁹

Напоследък се предлагат други метаболитни маркери: метаболитен туморен обем (MTV) и тотална лезионна гликолиза (TLG). В два метаанализа, включващи съответно 16 проучвания с 1294 болни²⁰ и 34 проучвания с 2794 болни²¹, се доказва, че тези метаболитни маркери, получени от ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ преди лечение, са значими прогностични фактори както за ОП, така и за ПББ, с което се подпомага терапевтичния подход – MTV и TLG за ОП (съотв. HR 2.26; 95%CI 1.73- 2.96 и HR 2.23; 95%CI 1.73-2.87) и за ПББ (съотв. HR 2.03; 95%CI 1.66-2.49 и HR2.57; 1.82-3.62). Пациенти с намаление на SUV, MTV и TLG след лечение са със значимо по-висока преживяемост от тези, които не реагират на прилагането му. За установяване качеството на доказателствата е показан процент на хетерогенност чрез I^2 -индекс: от разглежданите 34 статии 19 са с хетерогенни резултати и I^2 над 50%.²²

PICO 6

В систематичен анализ на 50 публикации, касаещи ролята на ПЕТ/КТ за планиране на лъчелечение (ЛЛ) при първичен КХ и регионални метастатични лимфни възли (МЛВ), *Muijs et al.* установяват липса на достатъчно доказателства за валидиране на метода за тези цели, въпреки че ^{18}F -FDG-ПЕТ/КТ успява да идентифицира повечето първични тумори с чувствителност и специфичност за МЛВ от 30-93% и 79-100%.²⁵ От друга страна, в ретроспективно проучване на 76 пациенти *Munch et al.* установяват по-добра чувствителност на ПЕТ/КТ за детекция на МЛВ спрямо самостоятелна компютър-томография (КТ).²⁶

Проспективно проучване на *Leong et al.* установява, че ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ може да промени лъчелечебния обем (ЛЛО) спрямо определения от КТ не само за сметка на неподозирани далечни метастази и регионални лимфни възли, но и за сметка на по-точно определяне на туморния обем.²⁷ В друго проспективно проучване *Ng et al.* установяват, че определяне на ЛЛО чрез самостоятелна КТ може да пропусне ПЕТ-хиперметаболитни туморни лезии до 76% от случаите и препоръчват стандартизирана употреба на ПЕТ/КТ в планиране на ЛЛ.²⁸ В обзор на *Lu et al.* се демонстрира роля на ПЕТ/КТ за по-добра визуализация на таргетни структури и разработване на възможности за SUV-ПЕТ-базирани подходи за определяне на ЛЛО.²⁹

PICO 7

В систематичен анализ *Rong et al.* разглеждат възможностите на ^{68}Ga -FAPi ПЕТ/КТ при 891 пациенти с различни туморни локализации, включително КХ,

подчертавайки наличие на висока експресия на FAP при плоскоклетъчен хистологичен вид, където ^{68}Ga -FAPi може да има предимство спрямо ^{18}F -FDG.³⁰

В ретроспективно проучване на *Liu et al.* върху 35 пациенти с диагностициран КХ, стадираща ^{68}Ga -FAPi-ПЕТ/КТ показва по-висока чувствителност от ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ за детекция на първичен тумор – 100% (25/25) срещу 96.0% (24/25), за лимфни възли – 95.0% (57/60) срещу 75.0% (45/60) ($p < 0.001$), за костни и висцерални метастази – 100% (25/25) срещу 72% (18/25) ($p = 0.008$).³¹ Установява се и по-висока степен на натрупване на ^{68}Ga -FAPi спрямо ^{18}F -FDG както за първични тумори, така и за ангажирани лимфни възли и далечни метастази. В проучване на *Zhao et al.* върху 21 пациента с КХ за планиране на лъчелечебен обем се установяват по-благоприятно съотношение тумор/фон за FAPi срещу FDG и съизмерими резултати спрямо КТ.³² В анализ на данни от проучвания върху натрупване на FAPi при 28 вида тумори *Kratochwil et al.* установяват по-висока чувствителност на FAPi за детекцията на ангажирани регионални лимфни възли при КХ, докладвайки пациенти с фалшиво негативни регионални лимфни възли на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ, които са силно позитивни на ^{68}Ga -FAPi ПЕТ/КТ.³³ Недостатък на FAPi са фалшиво позитивни резултати в случаи на възпаление и активирана стромна реакция. Авторите коментират, че FAPi все още не може да замести ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ, но може да се използва като допълващ метод. В различни проучвания се обръща внимание на по-висока чувствителност на FAPi спрямо FDG за детекция на перитонеална карциноматоза.³⁴

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	<p>PICO 1</p> <p>При суспектен или биопсично доказан карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите не трябва рутинно да прилагат ПЕТ/КТ за детекция на първичен тумор и оценка на локален статус [умерено качество на доказателства].</p>
	<p>PICO 2</p> <p>За стадиране и определяне на резектабилност клиницистите трябва да обсъждат прилагане на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ за визуализиране на недетектирани с други методи далечни метастази и като скрининг за синхронни неоплазии [умерено качество на доказателства].</p>
	<p>PICO 3</p> <p>За проследяване на пациенти с карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка след проведено оперативно лечение и за детекция на рецидив клиницистите трябва да обсъждат интегрирано провеждане на компютърна томография с венозен контраст и ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ [умерено качество на доказателства].</p>
	<p>PICO 4</p> <p>За оценка на терапевтичен отговор след неоадювантно лъчехимиолечение клиницистите трябва да обсъждат провеждане на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ [високо качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>PICO 5</p> <p>Преди и след неоадювантна терапия за карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите биха могли да прилагат ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ с количествени метаболитни показатели с прогностична цел за очакван ефект от лечение, преживяемост и риск от рецидив [умерено качество на доказателства].</p>

СЛАБА

РICO 6

За планиране на лъчелечебен обем при карцином на хранопровод клиницистите биха могли да обсъждат прилагане на ^{18}F -FDG-ПЕТ/КТ [ниско качество на доказателства].

РICO 7

За първично стадиране и рестадиране при карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите биха могли да използват ^{68}Ga -FAPI ПЕТ/КТ като алтернатива на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ [много ниско качество на доказателства].



- ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ се използва за доказване/изключване на далечни метастази.
- Като причини за фалшиво позитивен резултат при ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ в съображение влизат езофагит в областта на гастроезофагеалната връзка, възпалена хиатална херния, гастроезофагеален рефлукс или езофагеален лейомиом, като при клинична преценка може да се проведе хистологична верификация.
- При съмнение за далечни метастази при стадиране/рестадиране на карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка метод на избор е ПЕТ/КТ, с която може да се визуализира и клинично непроявен синхронен тумор.
- За оценка на терапевтичен отговор или при съмнителен/неясен резултат за наличие на регионални нодални или далечни метастази от образни методи, включително от ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ, може да се приложи ^{68}Ga -FAPI ПЕТ/КТ.
- За оптимална оценка на метаболитен терапевтичен отговор от неoadювантно лечение е необходимо да се проведе предтерапевтичен ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ.

ИЗТОЧНИЦИ

- Lin E, Alavi A. Gastric, esophageal and gastrointestinal stromal tumors. In: PET and PET/CT, A Clinical guide, II ed., Thieme, 2009, 164-171
- Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, et al. The incremental effect of PET/CT in the initial staging of esophageal cancer. *Cancer* 2005; 103 (1): 148-153. doi: 10.1002/cncr.20724 PMID: 15558794
- Fuster D, Mayoral M, Rubello D, et al. Is there a role for PET/CT with esophagogastric junction adenocarcinoma? *Clin Nucl Med* 2015; 40 (3): e201-7. doi: 10.1097/RLU.0000000000000661. PMID: 25546207
- Kitajima K, Nakajo M, Kaida H. et al. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of gastrointestinal cancer: An update. *Nagoya J Med Sci* 2017; 79 (4): 527-543. doi: 10.18999/nagjms.79.4.527. PMID: 29238109; PMCID: PMC5719212
- Tan T, Boey C, Lee B. Role of pre-therapeutic (18)F-FDG PET/CT in guiding the treatment strategy and predicting prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2016; 4 (2): 59-65. doi: 10.7508/aojnmb.2016.02.001. PMID: 27408893; PMCID: PMC4938875
- Malik V, Johnston C, Donohoe C, et al. 18F-FDG PET-detected synchronous primary neoplasms in the staging of esophageal cancer: Incidence, cost, and impact on management. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 1152-1158. doi: 10.1097/RLU.0b013e31827083ba
- Jiang C, Chen Y, Zhu Y, Xu Y. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of regional lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis* 2018; 10 (11): 6066-6076. doi: 10.21037/jtd.2018.10.57. PMID: 30622778; PMCID: PMC6297400
- Kumar P, Damle N, Bal C. Role of F18-FDG PET/CT in the staging and restaging of esophageal cancer: A comparison with CECT. *Indian J Surg Oncol* 2011; 2 (4): 343-350. doi: 10.1007/s13193-012-0128-4. PMID: 23204793; PMCID: PMC3338143
- Gamal GH. Does PET/CT give incremental staging information in cancer oesophagus compared to CECT?. *Egypt J Radiol Nucl* 2019; 50: 110. https://doi.org/10.1186/s43055-019-0114-8
- Rankin S. The value of [18F]fluorodeoxyglucose-PET/CT in oesophageal cancer. *Cancer Imaging* 2011; 11 (1A): S156-160. doi: 10.1102/1470-7330.2011.9040. PMID: 22186083; PMCID: PMC3266560
- van Vliet E, Heijnenbroek-Kal M, Hunink M, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 98 (3): 547-557. doi: 10.1038/sj.bjc.6604200. Epub 2008 Jan 22. PMID: 18212745; PMCID: PMC2243147
- Goense L, van Rossum P, Reitsma J, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET and PET/CT for the detection of recurrent esophageal cancer after treatment with curative intent: A systematic review and meta-Analysis. *J Nucl Med* 2015; 56: 995-1002. doi: 10.2967/jnumed.115.155580
- Schollaert P, Crott R, Bertrand C, et al. A systematic review of the predictive value of DG-PET in esophageal and esophagogastric junction cancer after neoadjuvant chemoradiation on the survival outcome stratification. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 894-905. https://doi.org/10.1007/s11605-014-2488-2
- Chen Y, Pan X, Tong L. al. Can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in oesophageal cancer patients? A meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2011; 32: 1005-1010. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834a8366
- Kwee RM. Prediction of tumor response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer with use of 18F FDG PET: A systematic review. *Radiology* 2010; 254: 707-717. doi: 10.1148/radiol.09091324
- Kroese T, Goense L, van Hillegersberg R. Detection of distant interval metastases after neoadjuvant therapy for esophageal cancer with 18F-FDG PET/(CT): A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2018; 31 (12). doi: 10.1093/dote/doy055. PMID: 29917073
- de Gouw D, Klarenbeek B, Driessen M, et al. Detecting pathological complete response in esophageal cancer after neoadjuvant therapy based on imaging techniques: A diagnostic systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2019; 14 (7): 1156-1171. doi: 10.1016/j.jtho.2019.04.004. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30999111

18. Pan L, Gu P, Huang G, Xue H, Wu S. Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1008-1015. doi: 10.1097/MEG.0b013e328323d6fa
19. Omlou J, van Heijl M, Hoekstra O, et al. FDG-PET parameters as prognostic factor in esophageal cancer patients: A review. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3338-3352, doi: 10.1245/s10434-011-1732-1
20. Chen S, Hsieh T, Ding H, et al. Pretreatment metabolic tumor volumes to predict the short-term outcome of unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus treated with definitive chemoradiotherapy. *Nucl Med Commun* 2014; 35: 291-297, doi: 10.1097/MNM.0000000000000046
21. Han S, Kim Y, Woo S, Suh C, et al. Prognostic value of volumetric parameters of pretreatment 18F-FDG PET/CT in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2018; 43 (12): 887-894. doi: 10.1097/RLU.0000000000002291. PMID: 30300200
22. Wang J, Song J, Li S. Using 18F-FDG PET/CT to predict esophageal cancer survival: A meta-analysis. *Austr J Radiol* 2021; 8 (9): 1160. <https://orcid.org/0000-0003-4128-8672>
23. Hu X, Zhou T, Ren J, et al. Response prediction using ¹⁸F-FAPI-04 PET/CT in patients with esophageal squamous cell carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *J Nucl Med* 2022; 122.264638. doi: 10.2967/jnumed.122.264638. Epub ahead of print. PMID: 36229183
24. Zhao L, Pang Y, Chen S, et al. Prognostic value of 68Ga-FAPI PET/CT in esophageal squamous cell carcinoma: A pilot study. *Ann Oncol* 2022; 33 (Suppl_7): S555-S580. 10.1016/annonc/annonc1065
25. Muijs C, Beukema J, Pruijm J, et al. A systematic review on the role of FDG-PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2010; 97 (2): 165-171. doi: 10.1016/j.radonc.2010.04.024.
26. Münch S, Marr L, Feuerecker B, et al. Impact of 18F-FDG-PET/CT on the identification of regional lymph node metastases and delineation of the primary tumor in esophageal squamous cell carcinoma patients. *Strahlenther Onkol* 2020; 196 (9): 787-794. doi: 10.1007/s00066-020-01630-y
27. Leong T, Everitt C, Yuen K, et al. A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Radiother Oncol* 2006; 78 (3): 254-261. doi: 10.1016/j.radonc.2006.02.014
28. Ng S, Tan J, Osbourne G, et al. Follow up results of a prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 2017; 2: 76-82. doi: 10.1016/j.ctro.2017.01.008
29. Lu J, Sun XD, Yang X, et al. Impact of PET/CT on radiation treatment in patients with esophageal cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 107: 128-137. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.08.015
30. Rong H, Yu P, Shun H, et al. FAPI-PET/CT in cancer imaging: A potential novel molecule of the century. *Front Oncol* 2022; 12. doi 10.3389/fonc.2022.854658
31. Liu H, Hu Z, Yang X, Dai T, Chen Y. Comparison of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [18F]FDG uptake in esophageal cancer. *Front Oncol* 2022; 12: 875081. doi: 10.3389/fonc.2022.875081. PMID: 35785188; PMCID: PMC9245379
32. Teyton P, Metges JB, Atmani A, et al. Use of positron emission tomography in surgery follow-up of esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 451-458, doi: 10.1007/s11605-008-0749-7
33. 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. doi: 10.2967/jnumed.119.227967
34. Chen H, Zhao L, Pang Y, et al. Role of 68Ga-fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with 18F-FDG PET/CT. *J Nuc Med* 2021; 62 (Suppl 1): 20. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05146-6>

2. 3. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 3. 1. ЕНДОСКОПСКА БИОПСИЯ

Петко КАРАГЪЗОВ

ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При ранна неоплазма на хранопровод с потенциал за ендоскопска резекция какъв е оптималният брой биопсии за диагностична точност без риск за компрометиране на бъдеща ендоскопска резекция?

PICO 2. При карцином на хранопровод (КХ), преценен като авансирал и неподходящ за ендоскопска резекция, броят на взети биопсии корелира ли с повишаване на диагностична точност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Липсват систематичен и/или метаанализ. В проспективно проучване на Nagai *et al.* се сравнява диагностичната точност на увеличителна ендоскопия с теснолентово изобразяване (NBI) и хистология при ранни неопластични лезии на плоския епител на хранопровод.¹ Включени са 11 лезии при 85 пациенти. Всички находки са обследвани с NBI, взети са една или две биопсии, а впоследствие са резецирани ендоскопски или хирургично. Диагностичната точност на NBI за всички лезии е 91%, а тази на хистологичната диагноза – 85.6%; разликата в диагностичната точност е 5.4% (95%CI 2.9- 13.7%).

При инвазивни карциноми диагностичната точност на ендоскопия е 94.9%, тази на хистология – 84.6%, а разликата е 10.3% (95%CI 1.6-19.0%). Диагностичната точност на ендоскопия при лезии под 10 mm и над 10 mm е съотв. 77.8% (95%CI 57.7-91.4%) и 95.2% (95%CI 88.3-98.7%), а тази на хистологията е съотв. 74.1% (95%CI 53.7-88.9%) и 89.3% (95%CI 80.6-95.0%). Диагностичната точност на ендоскопия при епителни лезии и инвазивен карцином е съотв. 81.8% (95%CI 64.5-93.0%) и 94.9% (95%CI 87.4-98.6%), а на хистологията е съотв. 87.9% (95%CI 71.8-96.6%) и 84.6% (95%CI 74.7-91.8%). В случаи на ранни лезии на плоския епител на хранопровод ендоскопската диагностика демон-

стрира сходна диагностична точност с тази на хистологията. Множествени биопсии при напреднали лезии са свързани с повишаване на диагностичната точност пропорционално на броя взети биопсии. Тази стратегия при ранни лезии е неприложима поради риск от компрометиране на последваща ендоскопска терапия.¹

РІСО 2

Липсват систематичен и/или метаанализ. Проспективно проучване на *Lal et al.* от 1992 изследва оптималния брой ендоскопски биопсии при диагностика на КХ с включени 48 пациенти. Две биопсии доказват диагноза при 95.8% от случаите; добавянето на още две биопсии корелира с позитивна диагноза при 97.9%, а пета и шеста биопсия показват дела до 100%.²

В проспективно проучване с 202 пациенти, 47 от които са с КХ или стомашен карцином, се установява, че с нарастване на броя на биопсиите пропорционално се увеличава диагностичната точност. При вземане на една би-

опсия диагностичната точност за стомашен карцином е 70%, а за КХ е 93%; вземане на още 3 биопсии корелира с покачване на диагностичната точност до над 95%, а при 7 биопсии – над 98%. Седем биопсични и цитологични материала поставят точна диагноза в 100% от случаите.³

Ретроспективно проучване, включващо 105 пациенти с доказан аденокарцином на хранопровод или стомах, разглежда брой взети биопсии, съдържащи витален тумор. Анализирани са общо 667 биопсии, от които 471 съдържат витален тумор (70.6%). От тях 67% имат 4 биопсии, съдържащи витален тумор, но само 45% имат 5 биопсии с витален тумор. За да има над 90% шанс за 4 биопсии, съдържащи витален тумор, е необходимо вземане на поне 7 биопсии. За достигане на над 90% шанс за 5 биопсии, съдържащи витален тумор, трябва да се вземат поне 10 биопсии. При вероятност 0.7 за единична биопсия трябва да се вземат поне 8 биопсии за вероятност 94% за поне 4 биопсии, съдържащи витален тумор.⁴

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При ранни неоплазии на хранопровод клиницистите трябва да вземат една или две насочени ендоскопски биопсии с цел избягване на компрометиране на бъдеща ендоскопска резекция, при съпоставими чувствителност и специфичност на оптична диагноза и насочена биопсия [ниско качество на доказателства].

СИЛНА

PICO 2

При ендоскопски суспекции за карцином на хранопровод клиницистите трябва да вземат шест и повече ендоскопски биопсии с цел пропорционално покачване на диагностичната точност [ниско качество на доказателства].



- При авансирал карцином на хранопровод вземане на повече на брой ендоскопски биопсии повишава диагностичната точност.
- При ранни лигавични лезии на хранопровод диагностичната точност на ендоскопия в комбинация с хромоендоскопия или виртуална хромоендоскопия не отстъпва на ендоскопска биопсия, поради което вземане на множествени биопсии е неоправдано.
- Агресивно биопсиране на ранни лезии на хранопровод е свързано с индуциране на субмукозна фиброза, която затруднява бъдеща ендоскопска резекция.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Nagai K, Ishihara R, Ishiguro S, et al. Endoscopic optical diagnosis provides high diagnostic accuracy of esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 141. <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/14/141>
2. Lal N, Bhasin DK, Malik AK, et al. Optimal number of biopsy specimens in the diagnosis of carcinoma of the oesophagus. *Gut* 1992; 33 (6): 724-726. doi: 10.1136/gut.33.6.724
3. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, et al. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82 (2): 228-231.
4. Kaye P, Lindsay D, Madhusudan S, et al. Upper GI biopsies for adenocarcinoma – how many biopsies should endoscopists take? *Histopathology* 2019; 74 (6): 959-963. doi: 10.1111/his.13816

2. 3. 2. ТЪНКОИГЛЕНА АСПИРАЦИОННА БИОПСИЯ

Петко КАРАГЪОЗОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При карцином на хранопровод (КХ) ендоехографски навигирана тънкоиглена биопсия (ЕЕ-ТБ) осигурява ли оптимална диагностична точност за отдиференциране на метастатични от възпалителни медиастинални и абдоминални лимфни възли?

PICO 2. При КХ комбинация от ендоскопска ехография и тънкоиглена биопсия, сравнена със самостоятелна ендоскопска ехография, демонстрира ли по-висока точност за доказване на нодално ангажиране?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

В систематичен и метаанализ *Chen et al.* анализират диагностичната точност на ЕЕ-ТАБ за отдиференциране на бенигнени от малигнени медиастинални и абдоминални лимфни възли. ¹ Включени са 26 проучвания, 2753 пациенти и 2833 лимфни възела. За диференциална диагностика на малигнени от бенигнени лимфни възли ЕЕ-ТАБ демонстрира чувствителност от 87% (95%CI 86-90%) и специфичност от 100% (95%CI 99-100%) (Chi-square = 87.71, df = 25, p = 0.000, I² = 71.5%). Нежелани реакции, свързани с процедура, са докладвани само в 1.57% от случаите (95%CI 1.06-2.24%).

Приложение на ЕЕ-ТАБ на медиастинални лимфни възли демонстрира чувствителност от 85% (95%CI 81-88%), а при абдоминални – 87% (95%CI 82-91%). Чувствителността при експресна оценка на материала от цитопатолог

в зала (ROSE) достига 91% (95%CI 89-93%), а при липса чувствителността е 85% (95%CI 82-87%). Заключениеето на авторите е, че ЕЕ-ТАБ е чувствителен, високо специфичен и безопасен метод за отдиференциране на малигнени от бенигнени медиастинални и абдоминални лимфни възли, но чувствителността варира значително в различните центрове.

В друг систематичен и метаанализ, оценяващ диагностична стойност на ЕЕ-ТАБ при абдоминална лимфаденопатия, *Li et al.* включват 11 проучвания със 774 пациенти. ² Чувствителността и специфичността на метода са съотв. 94% (95%CI 91-96%) и 98% (95%CI 96-99%). Авторите заключават, че ЕЕ-ТАБ е ефективна и безопасна методика с висока чувствителност и специфичност за диагностика на уголемени абдоминални лимфни възли.

PICO 2

Систематичен и метаанализ на *Puli et al.* от 2008 г. с проучвания, потвърдени с хирургия, обхваща 49 публикации с 2558 пациенти.³ Чувствителността и специфичността на ендоскопска ехография (ЕЕ) за диагностика на стадий Т1 са съотв. 81.6% (95%СІ 77.8-84.9) и 99.4% (95%СІ 99.0-99.7). За стадий Т4 чувствителността е 92.4% (95%СІ 89.2-95), а специфичността е 97.4% (95%СІ 96.6-98). С добавяне на тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) чувствителността на ЕЕ за определяне на N-стадий се покачва от 84.7% (95%СІ 82.9-86.4) до 96.7% (95%СІ 92.4-98.9). Авторите заключават, че ЕЕ демонстрира отлични чувствителност и специфичност при определяне на TN-стадий при КХ. Резултатите са по-добри при напреднал стадий Т4 в сравнение с ранен стадий Т1. Прилагане на ТАБ достоверно подобрява чувствителността и специфичността на ЕЕ за оценка на N-стадий.

Друг систематичен и метаанализ на *Puli et al.* от 2008 г. оценява диагностична точност на ЕЕ и комбинация с ТАБ при оценка на медиастинални лимфни възли.⁴ Включени са само проучвания (76 на брой с 9310 пациенти), при които резултатите са потвърдени с хирургия или достатъчно време на проследяване; 44 проучвания са само за ЕЕ, а 32 проучвания са за ЕЕ-ТАБ. Добавяне на ТАБ подобрява чувствителността на ЕЕ от 84.7% (95%СІ 82.9-86.4) до 88% (95%СІ 85.8-90). С добавяне на ТАБ специфичността на ЕЕ се повишава от 84.6% (95%СІ 83.2-85.9) до 96.4% (95%СІ 95.3-97.4). Авторите заключават, че ЕЕ е високо чувствителна и специфична за оценка на медиастинална лимфаденопатия, ТАБ значимо я подобрява и ЕЕ-ТАБ трябва да е диагностичен тест на избор за оценка на медиастинална лимфаденопатия.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

За отдиференциране на метастатични от възпалителни медиастинални или абдоминални лимфни възли при пациенти с карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да прилагат ендоехографски навигирана тънкоиглена биопсия въз основа на високата ѝ чувствителност и специфичност [високо качество на доказателства].

СИЛНА

PICO 2

За доказване на нодално ангажиране при карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да обсъждат провеждане на ендоехографски навигирана тънкоиглена биопсия с цел повишаване на диагностичната точност на ендоскопската ехография [високо качество на доказателства].



Ехоендоскопски навигирана тънкоиглена биопсия е високочувствителен, специфичен и безопасен метод за доказване на нодално ангажиране и приложението му е оправдано, ако резултатът от него би довел до промяна в терапевтичния план.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Chen L, Li Y, Gao X, Lin S, et al. High diagnostic accuracy and safety of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in malignant lymph nodes: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2021; 66 (8): 2763-2775. doi: 10.1007/s10620-020-06554-2. Epub 2020 Sep 26. PMID: 32979158.
2. Li C, Shuai Y, Zhou X, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of intra-abdominal lymphadenopathy: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55 (1): 114-122. doi: 10.1080/00365521.2019.1704052. Epub 2019 Dec 27. PMID: 31881165.
3. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (10): 1479-90. doi: 10.3748/wjg.14.1479. PMID: 18330935; PMCID: PMC2693739.
4. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, et al. Endoscopic ultrasound: it's accuracy in evaluating mediastinal lymphadenopathy? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (19): 3028-37. doi: 10.3748/wjg.14.3028. PMID: 18494054; PMCID: PMC2712170

2. 3. 3. ПАТОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

2. 3. 3. 1. ПАТОЛОГИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ

Весела ИВАНОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. Кои са класификациите за патоморфологична оценка на прединвазивни неопластични лезии на хранопровод и гастроезофагеална връзка?

PICO 2. В ендоскопски материали от *Barrett*-ов хранопровод диагностициране на дисплазия притежава ли клинична значимост?

PICO 3. Кои са класификациите за макроскопска и хистологична оценка на карцином на хранопровод (КХ) и гастроезофагеална връзка (КГЕВ)?

PICO 4. Диагностициране на редки хистологични типове/субтипове КХ и КГЕВ демонстрира ли клинична значимост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Наративен анализ на прединвазивни лезии

Жлезна дисплазия на хранопровод (*Barrett*-ова дисплазия), нискостепенна и високостепенна. Дефинира се като наличие на неопластичен епител без инвазия в зона на метапластичен цилиндричен епител на хранопровод (WHO, 2019).¹ Патогенетично се свързва със стъпаловидна прогресия: при гастроезофагеална рефлуксна болест сквамозният епител метаплазира в цилиндричен (*Barrett*-ов хранопровод, БХ), първоначално кардиачен тип,

по-късно се развива интестинална метаплазия и евентуално дисплазии. Възможно е развитие на дисплазия без интестинална метаплазия, въпреки американското изискване за наличие на бокаловидни клетки (интестинална метаплазия) като задължителен за диагноза БХ реквизит.² Хистологично най-чести подтипове езофагеална жлезна дисплазия са: интестинален (с бокаловидни и ентероцит-подобни клетки) и фовеоларен (гастричен тип); комбинация от интестинален и фовеоларен; по-рядко – сератен тип дисплазия.

Четири ключови характеристики трябва да бъдат отбелязани в биопсични материали от БХ³: (1) наличие на матурация в повърхностно разположени в сравнение с подлежащи жлези; (2) жлезна архитектура; (3) цитологични белези; (4) възпаление, ерозии/улцерации. Въз основа на тях материалът следва да бъде класифициран като: (1) негативен за дисплазия: при запазени четири линии в епитела – първа линия се формира от фовеоларен тип муцинови капчици в клетката, втора – от основата на фовеоларна муцинова вакуола, трета – от цитоплазмата на клетки под вакуолата и четвърта – от ядрената редица; (2) неопределен за дисплазия: при наличие на цитологични белези, съответстващи на дисплазия, в дълбоко разположени жлези в комбинация със запазена матурация в повърхностните или при възпаление, затрудняващо преценката; (3) нискостепенна дисплазия: наличие на цитологични белези като нуклеомегалия, елонгация, хиперхромазия и стратификация на ядрата в базалната част на цитоплазмата при запазена ядрена ориентация; (4) високостепенна дисплазия: наличие на по-висока степен цитологична атипия с митотична активност и поява на атипични митози, често в комбинация с архитектурна атипия, включваща вариабилност във форма и големина на жлезите, пъпкуване или ангулиране, скучване до развитие на кривозност, итралуменални некрози.

Следните хистологични белези пораждаат съмнение за инвазивен карцином на хранопровод (КХ): (1) кривриформена архитектура; (2.) дилатирани жлези, съдържащи некротично дебри; (3) улцерация; (4) неутрофилна инфилтрация; (5) „пейджетоидно“ разпространение на неопластични клетки в

надлежащ сквамозен епител – тази находка винаги се асоциира с карцином, инвазиращ минимум lamina muscularis mucosae.

Използването на т.нар. “Seattle biopsy protocol” повишава откриваемостта на диспластични лезии при БХ.⁴ Протоколът изисква вземане на произволна биопсия на всеки 2 cm от четирите квадранта на ендоскопски определената като метапластична зона, както и прицелни биопсии от макроскопски видими лезии (NICE Guideline, 8 February 2023).⁵

Плоскоклетъчна дисплазия на хранопровод (интраепителна неоплазия), нискостепенна и високостепенна. Етиологичните фактори и епидемиологията следват тези на плоскоклетъчен карцином на хранопровод (ПКХ). Честотата ѝ варира от 3% до 38% в различни части на света, а най-честа е в страни с високо разпространение на ПКХ като Китай или Ислямска Република Иран.⁶ Документи на WHO препоръчват двустепенно градиране.¹ Хистологично нискостепенната дисплазия се характеризира с лека цитологична атипия, ограничена в базалната половина на епитела. Високостепенната плоскоклетъчна дисплазия (включваща и карцином *in situ*) изисква наличие на атипични клетки в повече от една втора от дебелината на епитела или клетки с изразена цитологична атипия, независимо от степента на интраепително ангажиране.

В популационно проучване върху китайски пациенти с биопсично доказана тристепенно градирана плоскоклетъчна дисплазия и проследяване от 3.5 години ПКХ е диагностициран в 5% от пациентите с лека (нискостепенна), в 27% от тези с умерена и 65% от пациентите с тежка дисплазия⁷; след 13.5 години тези проценти нарастват съотв. на 24%, 50% и 74%⁸.

РІСО 2

Популяционно базирано проучване от 2011 г. установява, че релативният риск за развитие на аденокарцином на хранопровод (АКХ) сред пациентите с БХ в сравнение с обща популация е 11.3%, а годишният риск за прогресия е 0.12%. 9 Най-ниски са стойностите на риск за пациенти, негативни за дисплазия: 0.1%⁹, 0.33%¹⁰ до 0.63%¹¹. Препоръчва се пациенти с БХ да бъдат скринирани с адекватни за идентифициране на дисплазия методи на всеки 3 до 5 години според наличие и на други рискови фактори като пол, възраст, дължина на *Barrett*-овия сегмент, пушене и др.

Проследяване на пациенти с лезии, категоризирани като неопределени за дисплазия, показва, че в първата година 4.7% до 5.7% са диагностицирани с високостепенна дисплазия или АКХ¹², като повечето от „прогресиите“ към по-рискови категории се установяват още в първите 6 месеца¹³. Такива пациенти подлежат на повторен скрининг в рамките на 6 месеца при оптимизирана антирефлуксна терапия с цел намаляване на възпалението, маскиращо евентуална дисплазия.

Безспорната необходимост от второ мнение при хистологична оценка на съмнителен за дисплазия или диспластичен БХ е подчертана в препоръка за потвърждение от двама патолози-експерти диагноза *нискокостепенна дисплазия* преди определяне на лечебна стратегия.⁵ В метаанализ от 2018 г. на базата на 11 проучвания е изчислен 4-кратно повишен риск от прогресия при пациенти с БХ с нискокостепенна дисплазия в сравнение с такива без

дисплазия (OR 4.25; 95%CI 2.58-7.00; $I^2 = 87$).¹⁴ Доказва се, че прогресията на дисплазията корелира с броя на специалистите по гастроинтестинална патология, съгласни с диагнозата.¹⁵

Изследователи посочват наличие на хистологично определена дисплазия като основен рисков фактор за развитие на АКХ. В проучване на *Reid et al.* от 2000 г.¹⁶ и метаанализ от 2008 г.¹⁷ в 59% до 29% от случаите с високостепенна дисплазия проследяването резултира в откриване на АКХ (честота от 5.57% годишно). Предложената Виенска класификация на гастроинтестинални епителни неоплазии включва в четвърта категория, наречена *неинвазивна високостепенна неоплазия*, следните лезии: високостепенна дисплазия/аденом, неинвазивен карцином и съмнение за инвазивен карцином. Японски и някои немски патолози, обаче, смятат, че високостепенна дисплазия на хранопровод трябва да бъде диагностицирана като високодиференциран аденокарцином.¹⁸ Трудно отличими (често съжителстващи в биопсични материали) високостепенна дисплазия и АКХ с инвазия в *l. propria* и *l. muscularis mucosae* (pT1a) подлежат на ендоскопска резекция и задължително ендоскопско проследяване с аблация на евентуални остатъчни лезии.

Метаанализ, включващ 3186 пациенти с ендоскопска аблация на диспластичен БХ, показва, че годишната честота на рецидиви на БХ (със или без дисплазия) е 9.5%, а за нискокостепенна и високостепенна дисплазия в рецидивите годишната честота е съотв. 2 и 1.2%.¹⁹

РІСО 3

Наративен анализ

Макроскопски определената локализация на тумор в областта на гастроезофагеалната връзка (ГЕВ) детерминира избор на система за стадиране.²⁰ Според осма редакция на TNM-класификация тумор с епицентър в рамките на 20 mm над или под ГЕВ и разпространение в хранопровод се класифицира и стадира като КХ. Тумор с епицентър в рамките на 20 mm, но без разпространение в хранопровод, както и с епицентър на повече от 20 mm дистално от ГЕВ, се стадира като стомашен карцином.

В някои страни (УК) се използва класификацията на *Siewert* за тумори, ангажиращи ГЕВ: тип I са тумори с епицентър в рамките на 10-50 mm проксимално от ГЕВ; тип II се локализира до 10 mm над и 20 mm под ГЕВ; тип III се разполагат на 20-50 mm дистално от ГЕВ. В съответствие с изискванията на TNM (8-а редакция) тип III по *Siewert* се класифицира и стадира като стомашен карцином.

Аденокарцином на хранопровод и ГЕВ. Дефинира се като малигнен тумор с жлезна или муцинозна диференциация, локализиран съотв. в хранопровод или ГЕВ (с епицентър в рамките на 20 mm от ГЕВ и със задължително разпространение в хранопровод).¹ Рядко се намира в средна или горна трета на хранопровод, като за тези случаи се предполага развитие от мукозни, субмукозни жлези или ектопична стомашна мукоза.

Хистологичните модели на растеж включват: тубуларен, папиларен, муцинозен, пръстеновидноклетъчен, най-често смесен. Градирането (грейдинг,

G) е тристепенно, базиращо се на процент добре оформени жлези (G1 > 95%, G2 – 50-95% и G3 < 50%), като степента на диференциация е включена в стадирането при аденокарцином в стадий I-II, но не по-висок стадий.²¹ Пациентите след неoadювантна терапия, независимо от хистологичен тип, се стадират по различна схема, като градирането е без значение. При секция лезии с пълен или частичен отговор от неoadювантно лъчехимиолечение изглеждат като неправилни, белезникави цикатрикси.²⁰ Хистологичното изследване може да покаже ядрени (хиперхромазия, нуклеомегалия, кариорексис, многоядреност), цитоплазмени (вакуолизация, онкоцитарни или невроендокринни промени) и стромални промени (некроза, възпаление, фиброза, дистрофична калцификация, ацелуларни муцинозни езера). Най-често за определяне на тумор-регресионен грейд се използва системата на *Mandard*.²² Тя дефинира пет степени на регресия според съотношение на количество резидуални туморни клетки спрямо фиброза. Независимо от избраната система, задължително е хистологично изследване на цялото предполагаемо туморно ложе.

Имунохистохимичният (ИХХ) профил на КХ е идентичен на стомашен, локализиран в проксимална част на стомах (СК7+, СК19+, СК20-) и може да се използва за диференциална диагноза с нискодиференциран плоскоклетъчен (СК5/6+, p63+, p40+) или друг тип карцином.²³ Хистохимично оцветяване с PAS-Alcian blue доказва наличие на муцин при ниско диференциран аденокарцином. Някои G3 аденокарциноми демонстрират невроендокринна диференциация, като се счита, че са по-резистентни към химиотерапия.²⁴

Аденоиднокистичен карцином на хранопровод. Дефинира се чрез наличие на епителни и миоепителни клетки, формиращи истински или псевдожлези с крибриформна, тубуларна или солидна архитектура.¹ За първи път е включен като отделен хистологичен тип в WHO класификацията на тумори на хранопровод от 2019 г. Съставя 0.1% от малигнените тумори на хранопровод, обичайно локализиран в средната му трета. Перинеурална и лимфоваскуларна инвазия са честа находка; може да съжителства с плоскоклетъчен карцином и дисплазия/карцином *in situ*.

Диференциална диагноза се прави с базалоиден плоскоклетъчен карцином, при който имунохистохимично не се идентифицират миоепителни клетки. Стадирането се извършва по схемата за аденокарцином.

Аденосквамозен и мукоепидермоиден карцином на хранопровод. Редки тумори (~ 2% от КХ), самостоятелни хистологични типове от 2019 г., дефиниращи се с наличие на сквамозен и муцин съдържащ/жлезен компонент.¹ При аденосквамозния карцином тези компоненти са сепарирани, докато при мукоепидермоидния са смесени, като се намират и интермедиерни клетки.

Диагнозата често изисква резекционен материал предвид откриване на муцин-съдържащ компонент само в 42% от ендоскопските щипкови биопсии при ретроспективен анализ.²⁵ Няма консенсус по отношение процентно съотношение на отделни компоненти, като Japanese Esophageal Society изисква наличие на минимум 20% от втория компонент²⁶, в противен случай

карциномът се класифицира в съответствие с първия, докато *Lam et al.*, 1993, документират изискване за поне 10% муцин-съдържаща компонента²⁵. Липсват достатъчно доказателства за това дали стадирането да следва схемата за адено-, или плоскоклетъчен карцином.

Плоскоклетъчен карцином на хранопровод (ПКХ). Най-честият малигнен тумор на хранопровод, локализиран предимно в средна трета, с доминиране на мъжки пол в седмо десетилетие и с мултифакторна генеза: тютюнопушене, консумация на алкохол, инфекция с НРV.¹ Развива се чрез стъпаловидна прогресия от нормален плоскоклетъчен епител през нискостепенна към високостепенна дисплазия и карцином, като *TP53*-мутацията е ранно и ключово събитие. Хистологично се наблюдава вертикална и хоризонтална инвазия на базална мембрана от неопластичен епител с плоскоклетъчна диференциация (наличие на междуклетъчни мостчета и/или кератинизация). Стадирането на AJCC е обвързано с тристепенно градиране: G1 е съставен от големи клетки с обилна еозинофилна цитоплазма, с наличие на кератинови перли, минимална цитологична атипия, редки митози; G2 демонстрира изразен цитологичен атипизъм, загуба на клетъчна подреденост и продукция на кератин под формата на перли, чести митотични фигури; G3 е доминиран от базалоидни клетки, разположени в гнезда, евентуално с централна некроза, идентифицират се отделни паракератотични или кератинизиращи клетки.

Предоперативно лъчехимиолечение води до клетъчна смърт с освобождаване на кератин, развитие на гигантоклетъчна реакция и дистрофична калцификация.²⁰ Стромалните промени включват възпаление, фиброза, еластоза, артериосклероза. Степен на туморна регресия се определя по системата на *Mandard* или чрез определяне на процентна редукция на туморен обем, като наличие на < 10% резидуален тумор се счита за добър прогностичен белег.²⁷ Спорна е възпроизводимостта на методите за определяне на предполагаеми размери на тумора преди неoadювантна терапия, като се подчертава значението на цялостно изследване на туморното ложе, включително подменените с фиброза зона.

Освен конвенционален, описани са още три хистологични подтипа плоскоклетъчен карцином.¹ Верукозният е високо диференциран карцином с папиларна архитектура на повърхността и *pushing* тип инвазия. Туморът расте бавно, рядко метастазира в лимфни възли (в 7.5%), далечни метастази не са описани.²⁸ Добрата прогноза позволява да бъде лекуван с ендоскопска резекция.²⁹

Вретеновидноклетъчният ПКХ (синоними: саркоматоиден карцином или карциносарком) обичайно е полиповиден, хистологично бифазен, с наличие на високо или умерено диференцирана плоскоклетъчна компонента и дедиференцирани чрез епително-мезенхимен преход полета от източени клетки, демонстриращи понякога костна, хрущялна или скелетно-мускулна диференциация. Въпреки че карциномът достига големи размери, прогнозата му може да бъде по-добра от тази на конвенционален ПКХ със същия

размер при предимно екзофитен, интралуменален начин на растеж.³⁰

Базалоидният подтип ПКХ се диагностицира в ~ 5% от случаите с първичен КХ. За разлика от аналогични тумори на орофаринкс, не показва връзка с HPV-инфекция.³¹ Хистологично демонстрира солидна или гнездна пролиферация на базалоидни клетки, понякога с централни комедонекрози и рядко с псевдожлезни или криброзни формации. Налага се да бъде отдиференциран чрез ИХХ от първичен аденоиднокистичен или високостепенен невроендокринен карцином.

Недиференциран КХ. Дефиниран чрез липса на микроскопски белези на жлезна, плоскоклетъчна или невроендокринна диференциация, този карцином се появява като отделен хистологичен тип в класификацията на WHO от 2019 г.¹ Честотата му варира от 0.18% до 4% поради липса на диагностични критерии. Обичайно се разполага в долна трета на хранопровод или ГЕВ. Патогенетично се свързва с дедиференциация на ПКХ или аденокарцином. В най-голямото до момента проучване на недиференцирани карциноми 12 от 16 случая (75%) са асоциирани с БХ, като някои показват фокална жлезна диференциация.³² Хистологично е изграден от средни до едри клетки с гнезден, солиден или синцитиален модел на растеж; овални, везикуларни, понякога плеоморфни ядра с макронуклеоли; могат да се открият и подобни на остеокласти или рабдоидни гигантски многоядрени клетки. Налага се използване на ИХХ (за доказване на муцин) или ИХХ-маркери за изключване на плоскоклетъчна и невроендокринна диференциация.

Експресията на цитокератин отличава недиференцирания карцином от неепителни малигнени тумори на хранопровод. Въпреки липсата на доказателства, стадирането му следва това на ПКХ.

Подтип на недиференцирания карцином е лимфоепителиома-подобният. Анекдотични случаи са описани в научната литература, предимно в азиатски популации. Масиви от епителоидни туморни клетки с проминиращи нуклеоли и неясни клетъчни граници са заобиколени от реактивен лимфоплазмоцитен инфилтрат.

РІСО 4

Класификацията на WHO за тумори на храносмилателната система, пето издание, 2019, признава редките варианти КХ – аденоиднокистичен, аденосквамозен, мукоепидермоиден и недиференциран – за отделни хистологични типове.¹

Прогнозата на аденоиднокистичен карцином се определя от стадия, като стадирането следва принципите за аденокарцином на хранопровод (АКХ). В японски проучвания половината от случаите са с инвазивен кар-

цином, ограничен в субмукоза, като рядко се наблюдават метастази в лимфни възли.³³ В други проучвания се установява висока честота на метастази в лимфни възли, черен дроб, бял дроб, мозък; прогнозата е лоша – с 23% едногодишна преживяемост.³⁴ Резултати от ограничен брой проучвания показват, че мукоепидермоиден³⁵ и аденосквамозен карцином³⁶ са по-агресивни в сравнение с конвенционални ПКХ и АКХ. В описана в САЩ серия от 16 недиференцирани карцинома повечето са открити в напреднал стадий, прогнозата е лоша – с 25% едногодишна преживяемост.³² Счита се, че лимфоепителиома-подобният вариант има по-добра прогноза в сравнение с други КХ.³⁷

По отношение на морфологичните подтипове на ПКХ на преден план е екзофитна презентация и възможности за хирургично лечение. Базалоидният плоскоклетъчен карцином е агресивен подтип, пациентите показват по-ниска обща преживяемост в сравнение с конвенционален ПКХ, но липсва статистически значима разлика.³⁸

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При всяка лезия от хранопровод, съмнителна за наличие на дисплазия, клиницистите трябва да осъществяват потвърждение от поне един гастропатолог с експертиза в конкретната област, за предпочитане – консенсусна диагноза от двама експерти по актуалната класификация на WHO [високо качество на доказателства].

СИЛНА

PICO 2

В ендоскопски материали от *Barrett*-ов хранопровод гастропатологът трябва да определя хистологичната находка (негативна или неопределена за дисплазия, с нискостепенна или високостепенна дисплазия/аденокарцином) с цел различно клинично поведение [високо качество на доказателственост].

PICO 3

За хистологична класификация на карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка трябва да се използва актуалната класификация на WHO за тумори на храносмилателен тракт [високо качество на доказателства].

PICO 4

При патологична интерпретация на морфологични типове/подтипове на карцином на хранопровод клиницистите трябва да обсъждат идентифициране на редки хистологични типове/подтипове с цел прогноза и специфично терапевтично поведение [ниско качество на доказателства].



Всяка съмнителна за наличие на дисплазия лезия в материал от хранопровод и/или гастроезофагеална връзка трябва да бъде потвърдена от поне един гастропатолог с опит в конкретната област; консенсусната диагноза от двама експерти има най-висока доказателствена стойност.

ИЗТОЧНИЦИ

- World Health Organization. WHO classification of tumours. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/31>
- Takubo K, Aida J, Naomoto Y, et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2009; 40 (1): 65-74. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.008
- Voltaggio L, Montgomery EA. Diagnosis and management of barrett-related neoplasia in the modern era. *Surg Pathol Clin* 2017; 10 (4): 781-800. doi: 10.1016/j.path.2017.07.002. Epub 2017 Sep 23. PMID: 291035331
- Abela JE, Going JJ, Mackenzie JE, et al. Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than nonsystematic biopsy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (4): 850-855. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01746.x. Epub 2008 Mar 26. PMID: 18371135

5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Barrett's oesophagus and stage 1 oesophageal adenocarcinoma: monitoring and management. NICE guideline. Published: 8 February 2023. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng231
6. Taylor PR, Abnet CC, Dawsey SM. Squamous dysplasia--the precursor lesion for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22 (4): 540-552. doi: 10.1158/1055-9965
7. Dawsey SM, Lewin KJ, Wang GQ, et al. Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. A prospective follow-up study from Linxian, China. *Cancer* 1994; 74 (6): 1686-1692. doi: 10.1002/1097-0142(19940915)74:6<1686::aid-cnrcr2820740608>3.0.co;2-v
8. Wang GQ, Abnet CC, Shen Q, et al. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut* 2005; 54 (2): 187-192. doi: 10.1136/gut.2004.046631
9. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365 (15): 1375-1383. doi: 10.1056/NEJMoa1103042
10. Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: A meta-analysis. *Gut* 2012; 61 (7): 970-976. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300730
11. Wani S, Falk G, Hall M, et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9 (3): 220-227; quiz e26. doi: 10.1016/j.cgh.2010.11.008
12. Horvath B, Singh P, Xie H, et al. Risk for esophageal neoplasia in Barrett's esophagus patients with mucosal changes indefinite for dysplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30 (2): 262-267. doi: 10.1111/jgh.12696
13. Ma M, Shroff S, Feldman M, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia. *Dis Esophagus* 2017; 30 (3): 1-5. doi: 10.1093/dote/dow025
14. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16 (7): 1046-1055.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.044
15. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, et al. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (12): 3383-3387. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03348.x
16. Reid BJ, Levine DS, Longton G, et al. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (7): 1669-1676. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02196.x
17. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67 (3): 394-398. doi: 10.1016/j.gie.2007.07.019
18. Takubo K, Vieth M, Aida J, et al. Differences in the definitions used for esophageal and gastric diseases in different countries: endoscopic definition of the esophagogastric junction, the precursor of Barrett's adenocarcinoma, the definition of Barrett's esophagus, and histologic criteria for mucosal adenocarcinoma or high-grade dysplasia. *Digestion* 2009; 80 (4): 248-257. doi: 10.1159/000235923
19. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Risk of recurrence of Barrett's esophagus after successful endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83 (6): 1090-1106.e3. doi: 10.1016/j.gie.2016.02.009
20. Grabsch HI, Mapstone NP, Noveli M. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of oesophageal and gastric carcinoma. The Royal College of Pathologists. October 2019. Available at: <http://www.rcpath.org>
21. Lam AK. Application of pathological staging in esophageal adenocarcinoma. *Methods Mol Biol* 2018; 1756: 93-103. doi: 10.1007/978-1-4939-7734-5_9

22. Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Virchows Arch* 2018; 472 (2): 175-186. doi: 10.1007/s00428-017-2232-x
23. Driessen A, Nafteux P, Lerut T, et al. Identical cytokeratin expression pattern CK7+/CK20- in esophageal and cardiac cancer: Etiopathological and clinical implications. *Mod Pathol* 2004; 17 (1): 49-55. doi: 10.1038/modpathol.3800011
24. Wang KL, Yang Q, Cleary KR, et al. The significance of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction after preoperative chemoradiation. *Cancer* 2006; 107 (7): 1467-1474. doi: 10.1002/cncr.22179
25. Lam KY, Loke SL, Ma LT. Histochemistry of mucin secreting components in mucoepidermoid and adenocarcinoma of the oesophagus. *J Clin Pathol* 1993; 46 (11): 1011-1015. doi: 10.1136/jcp.46.11.1011
26. Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part II and III. *Esophagus* 2017; 14 (1): 37-65. doi: 10.1007/s10388-016-0556-2
27. Barbour AP, Jones M, Gonen M, et al. Refining esophageal cancer staging after neoadjuvant therapy: Importance of treatment response. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (10): 2894-2902. doi: 10.1245/s10434-008-0084-y
28. Cappellesso R, Coati I, Barzon L, et al. Human papillomavirus infection is not involved in esophageal verrucous carcinoma. *Hum Pathol* 2019; 85: 50-57. doi: 10.1016/j.humpath.2018.10.024
29. Soota K, Tirumanisetty P, Lee YJ, et al. Experience with endoscopic resection of oesophageal verrucous carcinoma and literature review. *BMJ Case Rep* 2019; 12 (6): e229576. doi: 10.1136/bcr-2019-229576
30. Hashimoto M, Kitagami H, Niwa H, et al. Prognosis and prognostic factors of esophageal spindle cell carcinoma treated by esophagectomy: A retrospective single-institution analysis. *Esophagus* 2019; 16 (3): 292-299. doi: 10.1007/s10388-019-00667-y
31. Bellizzi AM, Woodford RL, Moskaluk CA, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus: assessment for high-risk human papillomavirus and related molecular markers. *Am J Surg Pathol* 2009; 33 (11): 1608-1614. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181b46fd4
32. Singhi AD, Seethala RR, Nason K, et al. Undifferentiated carcinoma of the esophagus: A clinicopathological study of 16 cases. *Hum Pathol* 2015; 46 (3): 366-375. doi: 10.1016/j.humpath.2014.11.021
33. Sawada G, Moon J, Saito A, et al. A case of adenoid cystic carcinoma of the esophagus. *Surg Case Rep* 2015; 1 (1): 119. doi: 10.1186/s40792-015-0122-5
34. Karaoglanoglu N, Eroglu A, Turkyilmaz A, et al. Oesophageal adenoid cystic carcinoma and its management options. *Int J Clin Pract* 2005; 59 (9): 1101-1103. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00556.x
35. Hagiwara N, Tajiri T, Miyashita M, et al. Biological behavior of mucoepidermoid carcinoma of the esophagus. *J Nippon Med Sch* 2003; 70 (5): 401-407. doi: 10.1272/jnms.70.401
36. Yendamuri S, Malhotra U, Hennon M, et al. Clinical characteristics of adenocarcinoma of the esophagus. *J Gastrointest Oncol* 2017; 8 (1): 89-95. doi: 10.21037/jgo.2016.12.03
37. Sashiyama H, Nozawa A, Kimura M, et al. Case report: A case of lymphoepithelioma-like carcinoma of the oesophagus and review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14 (6): 534-539. doi: 10.1046/j.1440-1746.1999.01911.x
38. Salami A, Abbas AE, Petrov R, et al. Comparative analysis of clinical, treatment, and survival characteristics of basaloid and squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Am Coll Surg* 2018; 226 (6): 1086-1092. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.10.01

2. 3. 3. 2. ПРИНЦИПИ НА ПАТОЛОГИЧНО И ИМУНОХИСТОХИМИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Иван ИВАНОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

- PICO 1.** При пациенти с карцином на хранопровод (КХ), третирани с езофагектомия, кои хистологични фактори корелират с обща преживяемост (ОП)?
- PICO 2.** При пациенти с КХ, третирани с неoadювантна терапия (НАТ), кои хистологични фактори корелират с ОП?
- PICO 3.** При КХ след хирургия какъв е оптималният брой лимфни възли за адекватна оценка на нодален статус, оказващ влияние върху прогноза?
- PICO 4.** При пациенти, при които е извършена субмукозна резекция за КХ, кои морфологични параметри имат прогностична стойност за риск от метастази в лимфни възли и локален рецидив?
- PICO 5.** При КХ кои имунохистохимични маркери демонстрират прогностична и предиктивна стойност?
- PICO 6.** При пациенти с авансирал плоскоклетъчен КХ (ПКХ) имунохистохимично изследване на PD-L1-експресия демонстрира ли прогностична и предиктивна стойност?
- PICO 7.** При авансирал аденокарцином на хранопровод (АКХ) и гастроэзофагеална връзка (КГЕВ) имунохистохимично и/или *in situ* хибридационнно изследване на HER2 демонстрира ли прогностична и предиктивна стойност?
- PICO 8.** При КХ кои имунохистохимични панели притежават оптимална дискриминираща стойност за разграничаване на плоскоклетъчен и аденокарцином?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

- PICO 1**
Обзор на литературата от края на 90-те години на 20. век посочва като прогностични патологични фактори при КХ стадий, степен на злокачествено-ност, тип на тумор, както и други, свързани с пролиферативната активност, протоонкогени и туморсупресорни гени.¹ През 2020 г. е публикуван мета-анализ, изследващ фактори, свързани с ОП при КХ, който е базиран на 171

научни публикации, обхващащи 73 629 случая, лекувани с езофагектомия. Като силни прогностични фактори се открояват pT (по AJCC 7th ed.) – стадий на болестта T1/2 срещу T3/4 (на база 27 проучвания) (*Eggers* тест = 0.8; HR 2.07; 95%CI 1.77-2.43, $p < 0.001$) и pN (по AJCC 7th ed.) – стадий N0 срещу N+ (на база 44 проучвания) (*Eggers* тест = 0.04; HR 2.24; 95%CI 1.95-2.59, $p < 0.001$), степен на малигненост G1/2 срещу G3 (на база 41 проучвания) (*Eggers* тест = 0.4; HR 1.53; 95%CI 1.34-1.74, $p < 0.001$), статус на циркуферентна граница – свободна срещу ангажирана (на база 17 проучвания) (*Eggers* тест = 0.09; HR 2.17; 95%CI 1.82-2.59, $p < 0.001$), наличие на перинеурална инвазия – налична срещу липсваща (на база 7 проучвания) (*Eggers* тест не е изчислен; HR 1.54; 95%CI 1.36-1.74, $p < 0.001$), наличие на съдова инвазия – налична срещу липсваща (на база 15 проучвания) (*Eggers* тест = 0.4; HR 1.41; 95%CI 1.26-1.58, $p < 0.001$), лимфносъдова инвазия – налична срещу липсваща (на база 22 проучвания) (*Eggers* тест = 0.5; HR 1.55; 95%CI 1.28-1.88, $p < 0.001$), брой на позитивни лимфни възли (на база 7 проучвания) (*Eggers* тест не е изчислен; HR 1.07; 95%CI 1.06-1.09, $p < 0.001$) и съотношение на брой изследвани към позитивни лимфни възли (на база 3 проучвания) (*Eggers* тест не е изчислен; HR 13.06; 95%CI 4.21-40.52, $p < 0.001$).²

В метаанализ на *Kamarajah SK et al.* не се установява значима разлика в ОП между пациенти с плоскоклетъчен и аденокарцином на база 19 проучвания (*Eggers* тест = 0.08; HR 0.99; 95%CI 0.85-1.14, $p = 0.842$). Разположението на тумора (проксимален спрямо среден и дистален дял) също не показва отношение

към ОП при пациенти с КХ, лекувани с езофагектомия (на база 11 проучвания) (*Eggers* тест = 0.8; HR 0.96; 95%CI 0.84-1.10, $p < 0.564$).² Липсата на разлика в ОП между пациенти с плоскоклетъчен и аденокарцином, лекувани хирургично, се установява и в ретроспективно проучване върху 549 пациенти.³

РІСО 2

Систематичен и метаанализ върху 97 литературни източника, 33 от които се отнасят до КХ (плоскоклетъчен и аденокарцином) в контекста на НАТ, показва прогностична роля на туморна степен на злокачественост (високо и умерено срещу нискодиференциран), стадий, T-категория, размери на тумора, N-категория (позитивна срещу негативна), статус на резекционни линии, локализация и хистологичен вариант. Споменатите фактори са приети за значими, ако комбинираният размер на извадката от рандомизирани клинични проучвания, при които той е статистически значим, е 33% и повече от размера на извадката от рандомизирани клинични проучвания, отчитащи фактора.⁴

При проучване върху 84 пациенти с плоскоклетъчен КХ, при които е проведена НАТ, последвана от хирургично лечение, е установено, че урТ ≥ 3 (HR 2.51; $p = 0.04$), урN ≥ 1 (HR 5.87; $p = 0.01$), урM1 (HR 2.38; $p = 0.049$) и наличие на лимфносъдова инвазия (HR 3.12; $p = 0.049$) са значими независими фактори, корелиращи с преживяемост без рецидив (ПБР).⁵

РІСО 3

Липсват систематичен и/или метаанализ. Според обзор на *Yeung JC, et al.* като оптимален брой се приема 15 лимфни възела – както при пациенти,

лекувани първично хирургично, така и при пациенти, лекувани хирургично след предшестваша НАТ. Според повечето публикации се препоръчва изследване на поне 10 и по възможност повече лимфни възела. Безспорна е прогностичната роля на статуса на лимфни възли при КХ, като прогностичната роля на брой изследвани лимфни възли е неясна. Остава нуточно доколко по-големият брой лимфни възли гарантира по-добра радикалност на отстраняване на засегнати лимфни възли или гарантира по-прецизно стадиране и оптимална терапия.⁶

Според *Bao T, et al.* при случаи, коригирани по Т-стадий, по-големият брой оценени лимфни възли е значимо свързан с по-добра ОП при пациенти с негативен статус на лимфни възли (HR 0.983; 95%CI 0.977-0.988, $p < 0.001$), както и при пациенти с позитивен нодален статус (N1-N3) (HR 0.985; 95%CI 0.979-0.992; $p < 0.001$). При анализ на случаи, разпределени по хистологичен вариант, е установено, че се наблюдава подобна стабилна тенденция само при пациенти с аденокарцином и при пациенти с плоскоклетъчен карцином с негативен нодален статус (HR 0.986; 95%CI 0.975-0.997, $p < 0.001$).⁷

РІСО 4

Хистологичните материали следва да бъдат ориентирани (с означение проксимална и дистална част), разпънати и надеждно фиксирани върху плоскост, основата и латералните граници е добре да бъдат оцветени (в различни цветове). Препоръчително е да се фотодокументира препаратът или да му се направи схематична рисунка. При тъканна обработка е добре

препаратът да бъде фиксиран в достатъчен обем 10% неутрален буфериран формалин за минимум 12 часа, след което се препоръчва сециране по надлъжната му ос на всеки 2-3 mm. При малки биоптати, когато е възможно, лезията и резекционната линия следва да се оценят заедно (чрез перпендикулярни на резекционната линия срези), а не да се фрагментират. Ако отстоят на над 1 mm от тумора, резекционните линии могат да бъдат изследвани като успоредни на срезната повърхност (шейв марджинс). Броят на срези в тъканна касета не бива да надвишава четири. Фрагментацията на биоптата не позволява оценка на резекционни линии и следва да се отрази в макроскопското описание.⁸

Хистологичният отговор следва да съдържа тип на мукоза и тъкани, включени в биоптата, размер на тумора, хистологичен вариант, степен на диференциация, наличие и степен на епителна дисплазия (високостепенна или нискостепенна), наличие на съдова и перинеурална инвазия, статус на резекционни линии, дълбочина на инвазия. При фрагментирани материали е възможна/допустима само оценка на ангажиране на препарата в дълбочина.⁸

Извършването на хистологичната оценка на материали от ендоскопска резекция е подчинено на необходимост от потвърждаване на хистологичната диагноза, както и определяне на стадий и прогноза при случаи на инвазивни тумори. Необходими компоненти от хистологичния отговор са поставяне на хистологична диагноза (потвърждаване на резултата от биопсията), морфологично субтипизиране и определяне на статус на странични

резекционни линии. При тумори *in situ* процедурата се явява терапевтична (ако отстраняването на лезията е радикално). При инвазивни тумори морфологичната оценка има два аспекта – стадиране, оценка на морфологични фактори, предсказващи риск от рецидив, и тези, предсказващи въвлечане на лимфни възли. Наличие на ангажирана резекционна линия е свързано с рецидивни заболявания, а факторите, предсказващи риск от метастази в лимфни възли, включват висока степен на малигненост, наличие на съдова и лимфносъдова инвазия, наличие на висока степен на туморно пъпкуване (budding) и дълбочина на туморна инвазия.⁹

Според метаанализ на *Zheng H, et al.* на база 9 проучвания, включващи общо 1180 пациенти, честотата на постигане на радикална резекция (R0) е по-ниска при пациентите с КХ, третиран с ендоскопска резекция, спрямо пациенти, третирани с езофагектомия (RR 0.92; 95%CI 0.86-0.98); анализите групите обаче показват значима хетерогенност ($I^2 = 91\%$, $p < 0.01$).¹⁰

При ендоскопска мукозна резекция на фрагменти (piecemeal mucosal resection) се оценява най-дълбоката (вертикална) граница, докато страничните резекционни линии не се оценяват. Страничните резекционни линии са съществени в случаи на субмукозна дисекция, при които тъканият материал не е фрагментиран.¹¹ При ендоскопски биопсии следва да се отбележи тяхната репрезентативност и да се осигури определяне на хистологичния вариант, по възможност степен на злокачественост на тумора и някои прогностични и предиктивни маркери като PD-L1 и HER2 (според типа на тумора).¹²

PICO 5

В обзор на *Uemura N, et al.* се коментира ролята на имуоекспресия на EGFR, HER2, HER3, Ki-67 и p53 като предиктивни и прогностични фактори при КХ в контекста на НАТ.¹³ По данни от метаанализ върху 28 проучвания, включващи 1497 пациенти, p53 див тип (ниска експресия на p53-протеин или див тип p53 ген) корелира с по-добър отговор към химиотерапия-базирано лечение за КХ, включително и патологичен пълнен отговор (pCR) (RR 1.08; 95%CI 1.00-1.17, $p = 0.040$).¹⁴

Резултати от количествен метаанализ, базиран на 109 проучвания, разглеждащ прогностичната роля на 13 биомаркера при пациенти с КХ, показва наличие на различни предиктивни биомаркери при различни морфологични типове тумори. При плоскоклетъчен КХ тези маркери включват: VEGF (предимно имуохистохимично определен) ($n = 1329$, HR 1.85; 95%CI 1.55-2.21, 16 проучвания, $I^2 = 43.5\%$), cyclin D1 ($n = 1295$, HR 1.82; 95%CI 1.50-2.20, 12 проучвания, $I^2 = 46.2$) и Ki-67 ($n = 308$, HR 1.11; 95%CI 0.70-1.78, 3 проучвания, $I^2 = 0.0$). При аденокарцином на хранопровод (АКХ) прогностичните маркери включват: COX-2 ($n = 235$, HR 3.06; 95%CI 2.01-4.65, 2 проучвания, $I^2 = 0.0\%$) и HER2 ($n = 291$, HR 2.15; 95%CI 1.39-3.33, 3 проучвания, $I^2 = 0.0$). При некатегоризиран КХ прогностичните маркери включват: p21 ($n = 858$, HR 1.27; 95%CI 0.75-2.16, 9 проучвания, $I^2 = 86.4$) и p53 ($n = 2851$, HR 1.34; 95%CI 1.21-1.48, 31 проучвания, $I^2 = 48.7$). От метаанализа са изключени дребноклетъчен КХ, епидермоиден и невроендокринен карцином.¹⁵

Систематичен анализ на 31 проучвания (2387 пациенти) и метаанализ на 30 публикации (2345 пациенти) установява, че ОП при пациенти с КХ с високи VEGF-нива е по-лоша от тези с ниски. Рискът от летален изход е 1.82-пъти по-висок при пациенти с високи нива на VEGF-експресия (95%CI 1.58-2.08), при несигнификантна хетерогенност сред разглежданите проучвания ($p = 0.130$). Високи нива на експресия корелират с по-лоша преживяемост при пациенти с плоскоклетъчен КХ (HR 1.81; 95%CI 1.57-2.10), при несигнификантна хетерогенност сред разглежданите проучвания ($p = 0.185$). От 31 проучвания в 25 експресията на VEGF е оценена имунохистохимично. Определянето на прагова стойност за позитивен резултат варира значимо – от 23.9% до 87.0%, като някои проучвания оценяват резултатите като позитивни и негативни.¹⁶

В друг метаанализ на 20 проучвания (2041 пациенти) се установява, че експресия на *suclin D1*, изследвана имунохистохимично в 10 проучвания, корелира с неблагоприятна прогноза (HR 1.78; 95%CI 1.49-2.12). Праговите стойности за имунохистохимична позитивност за *suclin D1* варират от 60% до „няколко“ процента, като се възприема за позитивно оцветяване от 10%. Проучването не установява сигнификантни нива за *Begg's* тест.¹⁷

Трети метаанализ, базиран на 9 проучвания и 802 пациенти с плоскоклетъчен КХ (ПКХ), показва, че свръхекспресия на EGFR корелира с лоша ОП (HR 1.60; 95%CI 1.05-2.43; $Z = 2.19, p = 0.028$).¹⁸

Метаанализ, базиран на 6 проучвания и 1817 пациенти с АКХ показва, че включване на анти-EGFR медикамент към химиотерапия не носи предимство пред самостоятелна химиотерапия (HR 1.10; 95%CI 0.98-1.23); в проучването не е установена значима хетерогенност ($X^2 = 9.03, p = 0.11, I^2 = 45\%$).¹⁹ Част от проучванията приемат позитивност на EGFR при наличие на имунооцветяване или амплификация на гена с *in situ* хибридизационен метод. Отчитането на реакцията и критериите за позитивност са сходни с HER2. Като клинично значима прагова стойност при имунохистохимично изследване се коментира 2+/3+ (умерено или интензивно мембранно оцветяване). Отчита се също възможност за мутации в EGFR-гена.²⁰

Статусът на гените за поправка на ДНК-несъответствия (*mismatch repair*, MMR) е прогностичен и предиктивен за терапевтичен отговор към имунни чекпойнт инхибитори. Това определя изследване на MMR-дефицит при пациенти с локално авансирал, рецидивиращ или метастатичен АКХ или гастроэзофагеална връзка (КГЕВ), кандидати за лечение с PD-1 инхибитори. Имунохистохимичният метод се използва за откриване на наличие или отсъствие на ядрена експресия на един или повече от MMR-протеини. Когато един или повече от MMR-протеини (MLH1/PMS2 и MSH2/MSH6) не се експресират, резултатът е дефицитен (dMMR), а когато всички протеини са непроменени, резултатът показва норма (pMMR). При изследване на MMR чрез полимеразна верижна реакция се открива нестабилност в микросателитни повтори.²¹

РІСО 6

Според данни от метаанализ, базиран на 8 проучвания при пациенти с авансирал КХ и КГЕВ, анти-PD-1/PD-L1 подобрява значимо ОП спрямо контролна група (HR 0.837; 95%CI 0.753-0.929, $I^2 = 63.13\%$, $p = 0.001$) и според анализ върху 7 проучвания не повлияват преживяемостта без рецидиви (ПБР) спрямо контролна група (HR 0.991; 95%CI 0.778- 1.263, $I^2 = 90.727\%$, $p = 0.942$). Употребата и на двете групи лекарства не е значимо свързана със сериозни странични ефекти на медикаментите. Резултатът от тестът на Egger's е $p = 0.819$, което не предполага преднамереност в резултатите.²²

При пациенти с АКХ експресия на PD-1 и PD-L1 има прогностична и предиктивна роля в контекста на CD8+ позитивна инфилтрация.²³ При авансирал ПКХ е установена полза от блокиране на PD-1-рецептори. Уместно е тестване за PD-L1 да се извършва чрез валидирани реактиви/диагностични китове, подлежащи на външен качествен контрол.

Необходимо е наличието на поне 100 витални клетки. Отчитане на PD-L1-експресия се извършва чрез точкуване на туморна пропорция (TPS), което представлява процент на витални туморни клетки, показващ частично или пълно оцветяване (без оглед на интензитет на оцветяване). Резултатът се представя като процент позитивни клетки, а за позитивен се приема стойност $\geq 1\%$ (подходящ за терапия с *nivolumab* или *nivolumab* + *ipilimumab*). Отчитане на PD-L1- експресия може да се извърши и чрез комбинирано позитивно точкуване (CPS), при което се отчита общ брой на

клетки (включително туморни клетки, лимфоцити и макрофаги), показващи мембранно оцветяване за PD-L1, разделени на брой на витални туморни клетки; резултатът се престава в проценти, като за прагова стойност се приемат $\geq 10\%$ (подходящи за терапия с *pembrolizumab*).^{12,21}

РІСО 7

Данни от систематичен и метаанализ върху 18 проучвания, включващи 1505 пациенти, посветен на честотата на HER2- позитивност при ПКХ, изследвана имунохистохимично и посредством *in situ* хибридизация (като рефлекс тест), показват честота на позитивността от 8.6% (95%CI 5.5-13%). Моделът на произволен ефект „random effects“ демонстрира статистически значима хетерогенитет между разглежданите проучвания ($I^2 = 84$; 95%CI 75-89%).²⁴ Ефектът на тази позитивност и нейният клиничен смисъл предстои да бъдат уточнени. По данни от проучване за честота на HER2-експресията при АКХ, изследвана имунохистохимично и чрез *in situ* хибридизация (като рефлекс тест), тя се наблюдава при 25% от случаите и е значимо по-висока от тази, наблюдавана при стомашен карцином.²⁵

Данни от друг метаанализ върху 3 проучвания с 1464 пациенти с резектабилен КХ показват, че 5-годишната смъртност е по-висока при пациенти с HER2-позитивен спрямо HER2-негативен КХ (OR 1.43; 95%CI 1.04-1.95), но при значителни вариации между проучванията. Наличие на HER2-позитивност е по-силно свързана със смърт в рамките на 5 години при ПКХ (OR 2.88; 95%CI 1.34-6.17, $I^2 = 0.00$, $p = 0.52$), сравнено с АКХ (OR 1.91; 95%CI 1.15-3.17, $I^2 = 78.00$, $p = 0.001$).²⁶

РІСО 8

Липсват систематичен и/или метаанализ. При нискодиференцирани тумори и при потенциално метастатични тумори, както и при редки тумори, е уместно използване на имунохистохимично оцветяване.¹² Според данни от проучване върху 115 случая на АКХ и КГЕВ при 59% от случаите се наблюдава позитивност за СК7 и СК20, а за CDX2 е 29%.

Изследване за MUC2, MUC5AC и MUC6 не води до значимо заключение.²⁷ Проучване върху 54 случая с КХ (28 плоскоклетъчни и 26 аденокарци-

нома) показва висока чувствителност на p40, p63 и СК 5/6 за ПКХ.²⁸ Според *DiMaio MA et al.* наличие на имуноекспресия едновременно за СК 5/6 и p63 показва висока чувствителност и специфичност за ПКХ, докато наличие на експресия за MUC5AC и AGR2 (при негативни СК 5/6 и p63) е в подкрепа на аденокарцином.²⁹ *Mochizuki K, et al.* демонстрират, че комбинация от CDX2 и p40 е с висока чувствителност и специфичност при разграничаване на аденокарцином от плоскоклетъчен карцином на гастроезофагеална връзка.³⁰

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При пациенти с карцином на хранопровод, лекувани с езофагектомия, клиницистите задължително трябва да определят: pT, pN, съотношение на брой изследвани към позитивни лимфни възли, стадий, степен на злокачественост, хистологичен тип на тумор, статус на циркуферентна граница, наличие на периневрална, съдова и лимфносъдова инвазия [високо качество на доказателства].

РІСО 2

При пациенти с карцином на хранопровода (плоскоклетъчен и аденокарцином), третирани с неoadювантна терапия, патолозите задължително трябва определят: степен на злокачественост, T-категория, размери на тумор, N-категория, стадий, статус на резекционни линии, локализация, хистологичен вариант и наличие на лимфносъдова инвазия [високо качество на доказателства].

РІСО 3

При пациенти с карцином на хранопровод, лекувани хирургично, е препоръчително да се изследват ≥ 15 лимфни възли [високо качество на доказателства].

СИЛНА

PICO 4

При пациенти с извършена субмукозна резекция по повод карцином на хранопровод морфологичната оценка трябва да включва хистологична диагноза, морфологично субтипизиране, степен на малигненост, стадиране, определяне на статус на странични резекционни линии (включително и при *in situ* тумори), наличие на съдова и лимфносъдова инвазия, степен на туморно пъпкуване (budding) и дълбочина на туморна инвазия (при инвазивни карциноми) [ниско качество на доказателства].

PICO 5

При карцином на хранопровод клиницистите трябва да обсъждат имунохистохимично изследване на EGFR, HER2, HER3, Ki-67, p53, VEGF, cyclin D1, COX-2, статус на MMR и PD-L1, като конкретни предиктивни и прогностични маркери или в клинични проучвания [умерено качество на доказателства].

PICO 6

При пациенти с авансирал плоскоклетъчен карцином на хранопровод клиницистите трябва да тестват имунохистохимично PD-L1-експресия чрез TPS (позитивен $\geq 1\%$) или чрез CPS (позитивен $\geq 10\%$) [високо качество на доказателства].

PICO 7

При аденокарцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка патолозите трябва да провеждат имунохистохимично изследване на HER2 и при неинтерпретируем резултат или HER2 (++) – *in situ* хибридизационно изследване като предиктивен биомаркер за анти-HER2 терапия [високо качество на доказателства].

PICO 8

За разграничаване на плоскоклетъчен от аденокарцином при нискодиференцирани тумори на хранопровод клиницистите трябва да обсъждат използване на имунохистохимични маркери като CK7, CK20, CDX2, p40, p63 и CK 5/6 [ниско качество на доказателства].



- **Биоптати и резектати при карцином на хранопровод трябва да се придружават от достатъчно подробно представени клинични данни, като границите и особеностите им трябва да са означени.**
- **Патологичният отговор трябва да съдържа подробно макроскопско и хистологично описание, позволяващо оценка на прогностични и предиктивни маркери.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Patti MG, Owen D. Prognostic factors in esophageal cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1997; 6 (3): 515-531. PMID: 9210354
2. Kamarajah SK, Marson EJ, Zhou D, et al. Meta-analysis of prognostic factors of overall survival in patients undergoing oesophagectomy for oesophageal cancer. *Dis Esophagus* 2020; 33 (11): doaa038. doi: 10.1093/dote/doaa038. PMID: 32448903
3. Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, et al. Prognostic factors and survival analysis in esophageal carcinoma. *Arq Bras Cir Dig* 2016; 29 (3): 138-141. doi: 10.1590/0102-6720201600030003. PMID: 27759773; PMCID: PMC5074661
4. van den Ende T, Ter Veer E, Mali RMA, et al. Prognostic and predictive factors for the curative treatment of esophageal and gastric cancer in randomized controlled trials: A systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2019; 11 (4): 530. doi: 10.3390/cancers11040530
5. Kitasaki N, Hamai Y, Emi M, et al. Prognostic factors for patients with esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. *In Vivo* 2022; 36 (6): 2852-2860; doi: https://doi.org/10.21873/invivo.13025
6. Yeung JC, Bains MS, Barbetta A, et al. How many nodes need to be removed to make esophagectomy an adequate cancer operation, and does the number change when a patient has chemoradiotherapy before surgery? *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 1227-1232. doi: 10.1245/s10434-019-07870-2
7. Bao T, Bao L, Guo W. Impact of examined lymph node count on precise staging and long-term survival after neoadjuvant therapy for carcinoma of the esophagus: A SEER database analysis. *Front Surg* 2022; 9:864593. doi: 10.3389/fsurg.2022.864593
8. Geramizadeh B, Owen D. Handling and pathology reporting of gastrointestinal endoscopic mucosal resection. *Middle East J Dig Dis* 2017; 9: 5-11. doi 10.15171/mejdd.2016.45
9. Kumarasinghe MP, Bourke MJ, Brown I, et al. Pathological assessment of endoscopic resections of the gastrointestinal tract: A comprehensive clinicopathologic review. *Mod Pathol* 2020; 33 (6): 986-1006. doi: 10.1038/s41379-019-0443-1
10. Zheng H, Kang N, Huang Y, et al. Endoscopic resection versus esophagectomy for early esophageal cancer: A meta- analysis. *Transl Cancer Res* 2021; 10 (6): 2653-2662. doi: 10.21037/tcr-21-182
11. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. NewYork: Springer; 2017. doi 10.1007/978-3-319-40618-3
12. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. Guidelines Committee Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33 (10): 992-1004. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.003

13. Uemura N, Kondo T. Current status of predictive biomarkers for neoadjuvant therapy in esophageal cancer. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5 (3): 322-334. doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.322
14. Zhang SS, Huang QY, Yang H, et al. Correlation of p53 status with the response to chemotherapy-based treatment in esophageal cancer: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (7): 2419-2427. doi: 10.1245/s10434-012-2859-4
15. Chen M, Huang J, Zhu Z, et al. Systematic review and meta-analysis of tumor biomarkers in predicting prognosis in esophageal cancer. *BMC Cancer* 2013; 13: 539. doi: 10.1186/1471-2407-13-539
16. Chen M, Cai E, Huang J, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21 (7): 1126-34. doi: 10.1158/1055-9965
17. Zhao J, Li L, Wei S, et al. Clinicopathological and prognostic role of cyclin D1 in esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Diseases of the Esophagus* 2012; 25 (6): 520-526. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01278.x>
18. Yu WW, Guo YM, Zhu M, et al. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR over-expression in esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2011; 58 (106): 426-431. PMID: 21661408
19. Jun KB, Han KJ, Joo JH, et al. The role of anti-EGFR agents in the first-line treatment of advanced esophago-gastric adenocarcinoma: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 99033-99040. doi: 10.18632/oncotarget.20958
20. Maron SB, Xu J, Janjigian YY. Targeting EGFR in esophagogastric cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 553876. doi: 10.3389/fonc.2020.553876. PMID: 33364187; PMCID: PMC7753114
21. Dhakras P, Uboha N, Horner V, et al. Gastrointestinal cancers: current biomarkers in esophageal and gastric adenocarcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 55. doi: 10.21037/tgh.2020.01.08
22. Oh S, Kim E, Lee H. Comparative impact of PD-1 and PD-L1 inhibitors on advanced esophageal or gastric/gastroesophageal junction cancer treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021; 10 (16): 3612. doi: 10.3390/jcm10163612
23. Göbel HH, Distel LVR, Aigner T, et al. PD-1 and PD-L1 expression predict regression and prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy of oesophageal adenocarcinoma. *Clin Trans Rad Oncol* 2022; 34: 90-98. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2022.04.001>
24. Egebjerg K, Garbyal RS, Hasselby JP, et al. Prevalence of HER2 overexpression and amplification in squamous cell carcinoma of the esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 161: 103339. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103339
25. Koopman T, Smits MM, Louwen M, et al. HER2 positivity in gastric and esophageal adenocarcinoma: Clinicopathological analysis and comparison. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141 (8): 1343-1351. doi: 10.1007/s00432-014-1900-3
26. Nagaraja V, Eslick GD. HER2 expression in gastric and oesophageal cancer: A meta-analytic review *J Gastrointest Oncol* 2015; 6 (2): 143-154. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2014.107>
27. Dislich B, Kröll D, Langer R. Surgical pathology of adenocarcinomas arising around or within the gastroesophageal junction. *Updates in Surgery* 2023; 75: 395-402. <https://doi.org/10.1007/s13304-022-01360-z>
28. Chi Z, Balani J, Gopal P, et al. Variations of P40 and P63 Immunostains in different grades of esophageal squamous cell carcinoma: A potential diagnostic pitfall. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2021; 29 (9): 674-679. doi: 10.1097/PAI.0000000000000943
29. DiMaio MA, Kwok S, Montgomery KD, et al. Immunohistochemical panel for distinguishing esophageal adenocarcinoma from squamous cell carcinoma: a combination of p63, cytokeratin 5/6, MUC5AC, and anterior gradient homolog 2 allows optimal subtyping. *Hum Pathol* 2012; 43 (11): 1799-1807. doi: 10.1016/j.humpath.2012.03.019
30. Mochizuki K, Kondo T, Oishi N, et al. Esophagogastric junction carcinomas – discriminating histological types through immunohistochemistry. *Anticancer Res* 2017; 37 (12): 6855-6861. doi: 10.21873/anticancer.12147

2. 3. 3. 3. ЦИТОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Свитлана БАЧУРСКА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с плоскоклетъчни лезии на хранопровод (ПЛХ) асистирана от изкуствен интелект sponge течнобазирана цитология (АИИСТБЦ), сравнение с мануално интерпретирана цитология, притежава ли по-висока диагностична стойност?

PICO 2. При рискови индивиди с високостепенна дисплазия и за диагноза на плоскоклетъчен карцином на хранопровод (ПКХ) sponge, четкова и балонна цитология, сравнени с ендоскопска биопсия, притежават ли по-добра диагностична стойност?

PICO 3. При пациенти с аденокарцином на гастроезофагеална връзка позитивната перитонеална цитология (ППЦ) притежава ли стадираща и прогностична стойност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Липсват систематичен и/или метаанализ. Две проспективни обсервационни проучвания, включващи 2366 пациенти (276 с ПЛХ и 2090 безсимптомни участници с висок риск от ПЛХ), демонстрира наличие на атипични клетки при всичките 276 пациенти с ПЛХ и при 272 (13.01%) от безсимптомните участници. Ранен плоскоклетъчен КХ (ПКХ), високостепенна интраепителна неоплазия, нискостепенна интраепителна неоплазия и рефлуксен езофагит и нормални ендоскопски находки са открити съответно при 8, 13, 11,

187 и 53 участници с идентифицирани атипични клетки.

Изчислената чувствителност, специфичност, позитивна и негативна прогностична стойности за откриване на ранен ПКХ и прекурсорни ПКЛХ са съответно 100%, 88.34%, 11.76% и 100%. В сравнение с мануален анализ този метод демонстрира по-кратка продължителност (5.4 ± 0.45 минути срещу 320.2 ± 132.4 минути, $p < 0.001$), по-висока диагностична точност (96.7% срещу 74.4%, $p = 0.015$) и по-добро съгласие между анализаторите (93.3% срещу 66.7%, $K = 0.286$, $p < 0.001$).^{1,2}

Друго проспективно проучване, включващо 1844 участници, установява при 20 (1.1%) ендоскопско наличие на високостепенни ПАХ и демонстрира сходни с горепредставените резултати. Авторите заключават, че АИИСТБЦ показва добра диагностична точност с чувствителност от 90.0% (95%CI 76.9-100.0%), специфичност от 93.7% (95%CI 92.6-94.8%) и позитивна предиктивна стойност от 13.5% (95%CI 7.70-19.3%) за откриване на високостепенни ПАХ.³

Единствено мултикохортно проспективно проучване, включващо 17 498 участници, оценява предиктивни (за последваща хистологична диагноза) стойности на 105 цитологични и 15 епидемиологични характеристики. Резултатите показват чувствителност на АИИТБЦ от 0.960 (95%CI 0.937-0.977) и специфичност от 0.482 (0.470-0.494). Заключението на авторите е, че АИИЦТБЦ демонстрира съпоставима с мануалното отчитане конкордантност между анализиращите: 0.955 (95%CI 0.933-0.975, $p = 0.749$) срещу 0.005 (95%CI -0.011-0.020).⁴

РІСО 2

Систематичен анализ, включващ 13 обсервационни и рандомизирани проучвания върху ефикасност и безопасност на sponge цитология при ПКХ, сравнени с ендоскопия с биопсия, показва 81% чувствителност и 91% специфичност на sponge цитология за откриване на Barrett-ов хранопровод (БХ) и съответно 100% и 97% за откриване на високостепенни ПАХ.⁵ Ранната диагноза на ПКХ може да бъде направена с точност от 100% (95%CI 99-100%)

чрез комбиниране на цитология с p53 имунохистохимично оцветяване.⁶ Също така съчетанието на цитология с p53 може да позволи на лекарите да извършат риск-стратификация на пациенти с висок, умерен или нисък риск от развитие на дисплазия.⁷

Друг метаанализ върху 161 проучвания описани в 81 публикации, оценяващ диагностичната точност на различни скриниращи методи, включително и цитологично изследване, показва сходни резултати. Анализът установи, че диагностичната точност на цитологични проби (чувствителност – 0.82, специфичност – 0.97; AUC 0.97) е висока. Този факт се дължи на това, че цитологията е по-евтин метод и може да бъде осъществен като скринингов инструмент.⁸

Този систематичен анализ включва проучвания, които оценяват поотделно диагностичните стойности на цитология и други биомаркери и само в 2 проучвания са извършени съчетани изследвания. Едно проучване тества диагностичните стойности на Луголова хромоендоскопия, комбинирана с четкова цитология, като установява, че последната няма допълнителна полза.⁹ Другото проучване комбинира sponge цитология с p53 изследване като инструмент за скрининг и установява повишени диагностични стойности при комбинация в сравнение със самостоятелно използването на sponge цитология.¹⁰

Проспективно проучване на *Mariano et al.* изследва диагностичната стойност на четкова течно-базирана цитология в сравнение с биопсия за от-

криване на ПАХ при 123 пациенти. Въз основа на резултати от ендоскопска биопсия 70 случая са оценени като положителни, а 53 – като отрицателни за ПКХ. В допълнение, четковата цитология показва висока чувствителност и специфичност (съотв. 98.57% и 96.23%) при откриване на болестта и висока точност (97.5%), сравнима с предоставената от хистопатологията, която е приета за “златен стандарт”.¹¹

В друго проспективно проучване са изследвани асимптоматични пациенти както с балонна, така и чрез sponge цитология в произволен ред, последвани от ендоскопия с оцветяване с Луголов разтвор и биопсия на всички неоцветени лезии. От 439 пациенти с извършени адекватни биопсии при 123 (28%) хистологично е идентифицирана плоскоклетъчна дисплазия, а при 16 (4%) – инвазивен ПКК. Чувствителността/специфичността на балонна и sponge цитология са съответно 44%/99% и 18%/100% за откриване на хистологично доказан ПКК и съотв. 47%/ 8% и 24%/92% – за идентифициране на плоскоклетъчна дисплазия или карцином.¹²

РІСО 3

Липсват систематичен и/или метаанализ. Единственото проспективно проучване върху пациенти със стомашен аденокарцином (СК) и аденокарцином на гастроезофагеална връзка (КГЕВ) изследва възможностите на перитонеален смив за цели на цитологията. Общо 1186 пациенти са подложени на стадираща лапароскопия и перитонеална цитология. При 904 (76%) от участниците не се открива макроскопски перитонеална карциноматоза. При

828 от тях е извършено цитологично изследване, което установява наличие на туморни клетки при 123 (15%) пациенти. Макроскопска перитонеална карциноматоза се установява при 282 (24%) от участника; от тях при 214 е извършен перитонеален смив с цитология, като 137 (64%) демонстрират позитивна перитонеална цитология (ППЦ), докато останалите 77 (36%) са фалшиво негативни. Тези данни показват 64% чувствителност на перитонеалната цитология за откриване на заболяване. Анализ на *Kaplan-Meier* демонстрира, че пациенти с перитонеална карциноматоза имат по-лоша обща преживяемост (ОП) (5-годишна ОП – 5.8% срещу 37.7%, $p < 0.001$). От общо 282 пациенти с налична перитонеална карциноматоза 214 (76%), установена чрез стадираща лапароскопия, са изследвани и цитологично. Пациенти с ППЦ без перитонеална карциноматоза имат преживяемост, подобна на тези с налична карциноматоза със и без цитологично потвърждение ($p > 0.05$). Тъй като в това проучване са включени малко тумори на хранопровода (~ 3%), анализът на разлики въз основа на анатомични локализации не може да бъде извършен.¹³

Намерени са две проучвания (проспективно¹⁴ и ретроспективно¹⁵) относно прогностична роля на ППЦ при пациентите с КГЕВ след проведена неоадювантна терапия (НАТ). Изследвани са пациенти с авансирал аденокарцином на гастроезофагеална връзка. И в двете проучвания пациентите са подложени на стадираща лапароскопия с перитонеална цитология, след което са стратифицирани спрямо наличие или липса на перитонеална карциноматоза.

Методите на установяване на ППЦ в цитираните проучвания варират: самостоятелна конвенционална цитология¹⁴ и цитология плюс PCR изследване на SEA и СК20¹⁵. Резултати от проучване на *Nath J, et al.* демонстрира средна преживяемост от 13 месеца (95%CI 3.1-22.9) при пациенти с ППЦ без перитонеална карциноматоза срещу 9 месеца (95%CI 7.4-10.6) при участници с перитонеална карциноматоза ($p = 0.517$). От пациенти, получили химиотерапия, тези без перитонеална карциноматоза имат леко предимство в преживяемостта пред тези с налична перитонеална карциноматоза – медиана 15 (95%CI 10.8-19.2) срещу 9 (95%CI 7.4-10.7) месеца

($p = 0.045$).¹⁴ *Miro M, et al.* извършват 138 стадиращи лапароскопии и перитонеална карциноматоза се установява при 12.3%, а от останалите 87.7% дял от 9.9% демонстрират ППЦ, а 11.6% са цитологично негативни и PCR-позитивни. Във втората група 9 случая са се повлияли от химиотерапия и са подложени на радикална операция. Установената чувствителност на цитологията и молекулярния анализ са съотв. 0.70 и 0.76 ($p = 0.67$). Две-годишната ОП на цитологично негативни/PCR-позитивни срещу ППЦ е подобна ($p = 0.1$).¹⁵

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p>РІСО 3 При пациенти с аденокарцином на гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да извършват перитонеална цитология при стадираща лапароскопия с прогностична цел [ниско качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>РІСО 1 При пациенти с висок риск за развитие на плоскоклетъчни лезии на хранопровод клиницистите биха могли да използват асистирана от изкуствен интелект sponge течно-базирана цитология с цел по-висока диагностична точност [ниско качество на доказателства].</p> <p>РІСО 2 За скрининг и диагноза на пациенти с висок риск за развитие на плоскоклетъчен карцином на хранопровод клиницистите биха могли да обсъждат използване на sponge, четкова или балонна цитология като допълнение на ендоскопия с биопсия с цел повишаване на чувствителност и специфичност [високо качество на доказателства].</p>



- Броят на скринингови горни ендоскопии може да бъде значително редуциран (с около 92.5%), ако само пациенти с атипични клетки, идентифицирани чрез асистирана от изкуствен интелект *sponge* течнобазирана цитология, биват насочени към ендоскопия.
- Течнобазирана цитология (*sponge*, четкова и балона) предлага допълнителна възможност за подобряване на откриваемост на плоскоклетъчни лезии на хранопровод при високорискови пациенти.
- Извършване на перитонеална цитология по време на стадираща лапароскопия при аденокарцином на гастроезофагеална връзка е полезен инструмент за стратифициране на пациентите в рискови групи с цел определяне на оптимална терапевтична стратегия.
- Позитивна перитонеална цитология при пациенти с авансирал аденокарцином на гастроезофагеална връзка е показател за извършване на предоперативна химиотерапия, дори при липса на макроскопска перитонеална болест.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Feng Y, Liang Y, Yao B, et al. A rapid cytological screening as pre-endoscopy screening for early esophageal squamous cell lesions: A prospective pilot study from a chinese academic center. *Technol Cancer Res Treat* 2022; 21: 15330338211066200. doi: 10.1177/15330338211066200.
2. Yao B, Feng Y, Zhao K, Liang Y, et al. Artificial intelligence assisted cytological detection for early esophageal squamous epithelial lesions by using low-grade squamous intraepithelial lesion as diagnostic threshold. *Cancer Med* 2023;12(2):1228-1236. doi: 10.1002/cam4.4984.
3. Gao Y, Xin L, Feng YD, Yao B, et al. Feasibility and accuracy of artificial intelligence-assisted sponge cytology for community-based esophageal squamous cell carcinoma screening in China. *Am J Gastroenterol* 2021; 116 (11): 2207- 2215. doi: 10.14309/ajg.0000000000001499.
4. Gao Y, Xin L, Lin H, Yao B, et al. Machine learning-based automated sponge cytology for screening of oesophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: A nationwide, multicohort, prospective study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8 (5): 432-445. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00004-3
5. Iqbal U, Siddique O, Ovalle A, et al. Safety and efficacy of a minimally invasive cell sampling device (Cytosponge®) in the diagnosis of esophageal pathology: A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30 (11): 1261-1269. doi: 10.1097/MEG.0000000000001210
6. Roshandel G, Merat S, Sotoudeh M, et al. Pilot study of cytological testing for oesophageal squamous cell dysplasia in a high-risk area in Northern Iran. *Br J Cancer* 2014; 111 (12): 2235-2241. doi: 10.1038/bjc.2014.506

7. Ross-Innes CS, Chettouh H, Achilleos A, et al. BEST2 study group. Risk stratification of Barrett's oesophagus using a non-endoscopic sampling method coupled with a biomarker panel: A cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2 (1): 23-31. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30118-2
8. Wong MCS, Deng Y, Huang J, et al. Performance of screening tests for esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2022; 96 (2): 197-207.e34. doi: 10.1016/j.gie.2022.04.005. PMID: 35413332
9. Boller D, Spieler P, Schoenegg R, et al. Lugol chromoendoscopy combined with brush cytology in patients at risk for esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Endosc* 2009; 23 (12): 2748-2754. doi: 10.1007/s00464-009-0489-0
10. Roshandel G, Merat S, Sotoudeh M, et al. Pilot study of cytological testing for oesophageal squamous cell dysplasia in a high-risk area in Northern Iran. *Br J Cancer* 2014; 111 (12): 2235-2241. doi: 10.1038/bjc.2014.506
11. Mariano VS, Pastrez PRA, Mafra Costa A, et al. Impact of brush cytology analysis for the diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma: The quality of liquid-based preparation of cytological slides. *Acta Cytol* 2019; 63 (3): 240-246. doi: 10.1159/000496567
12. Roth MJ, Liu SF, Dawsey SM, et al. Cytologic detection of esophageal squamous cell carcinoma and precursor lesions using balloon and sponge samplers in asymptomatic adults in Linxian, China. *Cancer* 1997; 80 (11): 2047-2059. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971201)80:11<2047::aid-cncr3>3.0.co;2-u
13. Allen CJ, Newhook TE, Vreeland TJ, et al. Yield of peritoneal cytology in staging patients with gastric and gastroesophageal cancer. *J Surg Oncol* 2019; 120 (8): 1350-1357. doi: 10.1002/jso.25729
14. Nath J, Moorthy K, Tanieri P, et al. Peritoneal lavage cytology in patients with oesophagogastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 2008; 95 (6): 721-726. doi: 10.1002/bjs.6107
15. Miró M, Vives R, Farran L, et al. Utility of molecular analysis of peritoneal fluid in staging laparoscopy of advanced esophagogastric junction and gastric cancer prior to neoadjuvant treatment. *J Gastrointest Cancer* 2022. doi: 10.1007/s12029-022-00846-8. PMID: 35881277

2. 3. 3. 4. ТЕСТВАНЕ НА БИОМАРКЕРИ

Милка ГЕОРГИЕВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. Кои са принципите за молекулярна класификация на карцином на хранопровод (КХ) и гастроезофагеална връзка (КГЕВ)?

PICO 2. При аденокарцином на гастроезофагеална връзка (ГЕВ) HER2-експресия демонстрира ли прогностична и предиктивна стойност и кои са валидирани методи за тестване?

PICO 3. При локално авансирал и метастатичен КХ и КГЕВ експресия на PD-L1 демонстрира ли прогностична и предиктивна стойност и кои са валидиращи методи за тестване?

PICO 4. При локално авансирал и метастатичен КХ и КГЕВ статус на MSI/MMR демонстрира ли прогностична и предиктивна стойност и кои са валидиращи методи за тестване?

PICO 5. При пациенти с КХ и КГЕВ изследване на циркулираща туморна ДНК (цтДНК) демонстрира ли клинична стойност за диагноза, прогноза, оценка на минимална резидуална болест (МРБ) и проследяване и кои са валидирани методи за тестване?

PICO 6. При пациенти с КХ и КГЕВ тестване чрез следваща генерация секвениране (NGS) демонстрира ли клинична стойност за насочване към терапия?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Анализи на *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) показват, че КХ и КГЕВ могат да бъдат класифицирани в 4 отделни молекулярни подтипа: (i) MMR-де-

фицитен [MSI-high (dMMR/MSI-H)]; (ii) Epstein-Barr virus (EBV) подгрупа с тумори с висока PD-L1-експресия; (iii) подгрупа с хромозомна нестабилност и (iv) геномно стабилна подгрупа. *Asian Cancer Research Group (ACRG)* пуб-

ликува сходен анализ с аналогична класификация. Допълнителен анализ на *Oesophageal Cancer Clinical and Molecular Stratification* (OCCAMS) в Европа установява отделна класификация с три подтипа: (i) тумори с дефектен репаративен път на хомоложна рекомбинация (HR pathway); (ii) тумори с често срещани T > G мутации, характеризирани с висок туморен мутационен товар (ТМВ) и (iii) тумори с доминираща C > A/T мутационна схема. Тези класификационни схеми са полезен метод за предикция на имуноонкологични терапии.¹

PICO 2

Честотата на HER2-свършекспресия при КГЕВ варира от 4.4% до 53.4%, със средна стойност 17.9%.² В систематичен и метаанализ на *Chan et al.*, 2012, е определено влияние на HER2-свършекспресия и амплификация на резултати при операбилен КХ. В 14 проучвания са включени 1464 пациенти, третирани с езофагектомия, и петгодишната смъртност е значимо по-висока при HER2-позитивни тумори (OR 1.43; 95%CI 1.04-1.95, $p = 0.03$). Анализ на хистологичния тип показва достоверно по-висока петгодишна смъртност при HER2-позитивен плоскоклетъчен карцином (OR 2.88; 95%CI 1.34-6.17, $p = 0.006$) и аденокарцином (OR 1.91; 95%CI 1.15-3.17, $p = 0.01$). Авторите заключават, че HER2-свършекспресия и генната амплификация при операбилен КХ е индикатор за лоша прогноза.³

HER2-тестване се препоръчва за пациенти с аденокарцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка. American Society for Clinical Pathology,

ASCO и NCCN препоръчват използване на имунохистохимия (ИХХ) и, ако е необходимо, *in situ* хибридикационни техники (ИСХ).^{4,5} Статусът на HER2-амплификация се определя чрез PCR-тестване, което обикновено се прави на ДНК от парафинови блокчета. Амплификация на HER2 може също да се тества и на циркулираща туморна ДНК (цтДНК) чрез ddPCR метод, който е със значително по-голяма чувствителност. Този неинвазивен метод се използва за мониториране на ефект от терапия и дава опции за пациенти с тумори, конвертирани при рецидив от HER-негативни към HER2-позитивни, без необходимост от тъканна ребиопсия.⁶

Методът NGS дава възможност за оценка на множество мутации, заедно с амплификации, делеции, туморен товар и микросателитна нестабилност (MSI)-статус. Обсъжда се като алтернатива на последователни тествания на единични биомаркери, при лимитирано количество на диагностична тъкан или при невъзможна традиционна биопсия. Първо се обсъжда тестване с ИХХ/ИСХ, последвани от NGS-тестване, ако е уместно. Повторно биомаркерно тестване може да се обсъжда при прогресия при пациенти с авансирал/метастатичен аденокарцином.⁵

PICO 3

В систематичен анализ се разглеждат клинични проучвания за оценка на лечение с имунни чекпойнт инхибитори (ИЧИ), комбинирани с други терапевтични методи, при пациенти с метастатичен КХ. Статусът на PD-L1-експресия е много по-висок при плоскоклетъчен КХ (ПКХ) в сравнение с

аденокарцином, поради което приложение на ИЧИ плюс химиотерапия или двойно чекпойнт инхибиране се обсъждат като особено подходящ избор.⁷

В систематичен и метаанализ на *Gao T, et al.* от 2022 г. висока PD-L1-експресия е характеризирана чрез туморен пропорционален скор (TPS) $\geq 1\%$ (в проучване Checkmate 648) или чрез комбиниран позитивен скор (CPS) $\geq 10\%$. Post hoc анализ показва по-добра обща преживяемост (ОП) на пациенти с позитивна PD-L1-експресия, но тестът за взаимодействие не е статистически значим. Като самостоятелен тест PD-L1-експресията не е достатъчен за диференциране на пациенти, а трябва да се комбинира с други биомаркери, като туморен мутационен товар (TMB), микросателитна нестабилност (MSI) и циркулираща туморна ДНК (цтДНК).⁸

В друг систематичен и метаанализ *Leone AG, et al.* изследват ефективност и активност на PD-1-блокада при пациенти с авансирал ПКХ, като се фокусират върху оценка на PDL-1 чрез CPS за селектиране на пациенти с най-голяма полза. В метаанализа са включени общо 5257 пациенти от 10 рандомизирани контролни проучвания. Резултатите показват резултат за ОП с имунотерапевтични режими – HR 0.71 (95%CI 0.66-0.76) срещу самостоятелна химиотерапия.

Показателите за преживяемост без прогресия (ПБП) и степен на обективен отговор (ОО) са съотв. HR 78 (95%CI 0.66- 0.93) и HR 1.50 (95%CI 1.22-1.83). Показателят а ОП с имунотерапия е HR 0.60 (95%CI 0.51-0.70) в подгрупата със CPS ≥ 10 срещу 0.83 (95%CI 0.69-1.00) за CPS < 10 ($p = 0.009$).⁹

Показателят CPS е брой клетки, оцветени за PD-L1 (туморни клетки, лимфоцити и макрофаги), разделени на общ брой туморни клетки и умножени по 100. За изследване на PD-L1 трябва да се използва тест, одобрен от FDA за тъкан, включена в парафин. По правило PD-L1-тестване трябва да се извършва в сертифицирани лаборатории. Туморите се считат за PD-L1-позитивни при CPS > 1 . Как да се използва CPS за селекция на пациенти с тумори на горен гастроинтестинален тракт, показани за първа линия терапия с ИЧИ, все още остава предмет на дебати.¹⁰

В метаанализ на *Parmar K, et al., 2022*, върху фаза II/III рандомизирани контролирани проучвания с PD-1/PD-L1-инхибиторна терапия, ползата за ОП е по-ясно изразена при азиатци срещу кавказци, мъже срещу жени, плоскоклетъчен срещу аденокарцином, първичен КХ срещу стомашен карцином и КГЕВ, PD-L1-позитивни срещу PD-L1- негативни тумори. Показателят ОП е статистически значимо подобрен при PD-L1-позитивни, но не при PD-L1-негативни тумори (HR 0.74; 95%CI 0.67-0.82, $p < 0.001$ срещу HR 0.86; 95%CI 0.74-1.00, $p = 0.043$).¹¹

В друг систематичен и метаанализ *Noori M, et al., 2022*, изследват роля на PD-L1 за предикция на ефективност на PD- 1/PD-L1-инхибитори при пациенти с КХ. В 11 изследвания са включени около 5418 пациенти. Няма разлика за ОП при пациенти със CPS < 1 в експерименталната и контролната групи, но пациенти с езофагеални тумори и CPS ≥ 1 , третирани с ИЧИ, показват достоверно подобрене на ОП в сравнение с контролни агенти (HR 0.65;

95%CI 0.56-0.74). Съответно, пациенти с CPS < 5 (HR 0.75; 95%CI 0.58-0.98), CPS ≥ 5 (HR 0.64; 95%CI 0.53-0.77), CPS < 10 (HR 0.86; 95%CI 0.76-0.98), CPS ≥ 10 (HR 0.65; 95%CI 0.56-0.75) имат подобрена ОП. Значително по-дълга ОП е наблюдавана в случаи, които експресират по-високи стойности от CPS = 10 ($p = 0.018$). По отношение на TPS достоверно по-голяма полза за удължаване на ОП се наблюдава при TPS ≥ 1% в сравнение с TPS < 1%, което предполага тази граница като друг предиктор на ефективност на PD-1/PD-L1-инхибитори. При пациенти с КХ и граници на експресия на PD-L1 CPS = 10 и TPS = 1% са предиктивни за по-ниска честота на смъртност при прилагане на PD-1/PD-L1-инхибитори. Необходими са допълнителни големи проучвания за потвърждаване на тези резултати.¹²

PICO 4

В систематичен анализ *Robin Park, et al., 2021*, представят доказателства за предиктивна стойност на биомаркера dMMR/MSI-H за имунотерапия. В два метаанализа MSI-H е свързан с благоприятни резултати за преживяемост в сравнение с MSS и MSI-L, въпреки че прогностичната стойност може да бъде зависима от хистологичния тип.

Ефективността на *pembrolizumab* е оценена при пациенти с dMMR/MSI-H тумори в basket проучване KEYNOTE-158, включващо 27 различни солидни тумори, прогресирали след поне една системна терапия. Подгрупата на стомашен карцином (СК) и КГЕВ съставлява 10.3% ($n = 24$). *Pembrolizumab* демонстрира висока СОО от 34.3% в обща популация и 45.8%

при СК/КГЕВ. Медианата на преживяемост без болест (ПББ) е 11 месеца.¹³

В проучване NCI-MATCH са включени 4902 пациенти с различни рецидивирали или резистентни тумори, определени за таргетни терапии, базирани на молекулярно тестване. Кохортата ARM Z1D включва 42 пациенти ($n = 3$ с КГЕВ) с dMMR/MSI-H тумори, третирани с *nivolumab*. Показателят СОО е 36% за общата група и 66% за пациенти с КГЕВ (2/3 частичен отговор).¹⁴ В корейско фаза II проучване 61 прогресирали пациенти получават *pembrolizumab* и данните за СОО са 85.7% при пациенти с предварително третирани MSI КГЕВ.¹⁵ Това определя dMMR/MSI-H като силен предиктивен биомаркер за имуноонкологичен отговор при различни солидни тумори и е одобрен като агностичен биомаркер за *pembrolizumab*, вкл. и при КХ и КГЕВ.

Статус на dMMR/MSI-H се определя с няколко метода: (i) чрез ИХХ, която демонстрира загуба на MMR-протеини, (ii) PCR за детекция на амплификация на MSI и (iii) NGS за секвениране на известни MSI геномни локуси.¹⁶

PICO 5

В систематичен и метаанализ на *Matsushita D, et al.* от 2020 г. са изследвани течни биопсии за откриване на ранна болест, прогресия, рецидив и придобита терапевтична резистентност. Докладвани са 57 публикации и са обобщени различни технологии за течни биопсии при КХ, направен е метаанализ за оценка на клинична полза от тях като прогностична и диагностична

биомаркерна техника. Метаанализът потвърждава диагностична стойност на течните биопсии чрез молекулярна комбинация и демонстрира, че наличие на циркулиращи туморни клетки (ЦТК) корелира с лоша прогноза и за обща преживяемост (ОП), и за преживяемост без болест (ПББ).¹⁷

Свободната циркулираща ДНК има голямо съответствие с туморния товар при карциноми на горен гастроинтестинален тракт (ГГИТ). По-висока диагностична стойност на цтДНК при КХ е показана в метаанализ на 15 проучвания с пациенти с ТГГИТ; изведената диагностична чувствителност и специфичност са съотв. 71.0% (95%СІ 55.7- 82.6) и 98.6% (95%СІ 33.9-99.9). В същия метаанализ изведената чувствителност и специфичност за мониторинг са съотв. 48.9% (95%СІ 29.4-68.6%) и 95.5% (95%СІ 90.6-97.9%), т.е. диагностичните чувствителност и специфичност на цтДНК за КХ са съотв. 71.0% и 98.6%. Тези резултати доказват, че тестване за цтДНК може да се използва за детекция на онкологични пациенти, да се диференцират различни стадии и степени на диференциация, да се характеризира молекулярна хетерогенност в един пациент и между пациенти, да се оценява терапевтичен отговор и да се мониторира туморна прогресия. Изведеният статистически анализ от 414 пациенти подчертава, че цтДНК е силен, надежден и лесно изпълним метод с висока специфичност и умерена чувствителност за диагноза и проследяване. Спекулира се, че чувствителността на цтДНК за ранна диагноза на КХ вероятно е по-ниска поради слабо отделяне на клетки.¹⁸

Най-обширното изследване за оценка на геномни промени при пациенти с ТГГИТ е проучване с 1630 пациенти (2140 теста) с аденокарцином на гастроезофагеална връзка. Изводите са, че кръвни проби от пациенти с нисък туморен товар имат по-ниско количество цтДНК, наличие на цтДНК след резекция е свързано с по-висок риск за рецидив и лоша прогноза (при ранен стадий), а по-ниско базово количество и по-значителни серийни снижения на цтДНК след терапия са свързани с по-къса преживяемост при пациенти с авансирала болест.¹⁹ Тези данни са сходни с резултати от други изследвания, при които следоперативна детекция на цтДНК корелира с увеличена честота на рецидив.²⁰ Няколко допълнителни проучвания установяват, че висок товар на цтДНК, детектирана след лъчехимиолечение, корелира с по-нисък отговор към терапия.²¹⁻²⁴ При продължителни изследвания със серийни проби от периферна кръв *Openshaw et al.* и *Ococks et al.* доказват, че цтДНК е предиктивна за рецидиви след хирургия.²²

В систематичен анализ *Piva VM, et al., 2023*, представят съвременни доказателства за използване на течна биопсия при КГЕВ чрез детекцията на цтДНК в постоперативен план и за насочване към терапевтични решения. *Pectasides et al.* показват 87.5% съвпадение между метастази и цтДНК в подгрупа пациенти с несъответствие на геномни промени между първичен тумор и метастатични лезии, като допускат, че течните биопсии са по-представителни от тъканните за интратуморна хетерогенност, особено в метастатичен стадий. При пациенти с локално авансирал КХ, третиран с лъчехи-

миолечение, *Pasternack et al.* показват, че детекция на соматични мутации в цтДНК по време на първо стадиране може да корелира с по-висок риск от рецидив след хирургично лечение. В друго проспективно проучване детекция на цтДНК при пациенти с локално авансирал КХ след лъчехимиолечение е свързано с прогресия (HR 18.7; $p < 0.001$) и лоша прогноза (HR 23.1; $p < 0.001$) и предхожда радиологично доказателство за туморна прогресия с около 2.8 месеца. Течна биопсия е по-вероятен предиктор на далечни метастази, отколкото локален рецидив (HR 32.1; $p < 0.001$). Детекция на цтДНК поддържа прогностичната си роля, дори когато течната биопсия е проведена след хирургично лечение.

Подгрупов анализ на пациенти, включени в проучване CRITICS, показва, че след проследяване от 42 месеца всички болни без постоперативна цтДНК са живи и без болест, докато 6 от 9 пациенти с детектирани по същото време тумор-специфични мутации рецидивират. Показателите за преживяемост без събития (ПБС) и ОП са по-къси за цтДНК позитивни пациенти (за ПБК – 18.7 месеца срещу недостигната; $p < 0.001$, HR 21.8; 95%CI 3.9-123.1; за ОП – 28.7 срещу недостигната; $p < 0.001$). Проведена преди хирургия течната биопсия е биомаркер за патологичен отговор и също корелиращ с прогноза.²⁶

Постоперативен анализ на цтДНК демонстрира прогностична информация за рецидив и преживяемост. Тестване с ddPCR е използвано при 42 резецирани пациенти със стомашен карцином в стадии I-III и е установена чувствителност над 70%.²⁷ Общо 50% от пациентите с детектирана цтДНК

рецидивират в рамките на една година с ПББ – 25.4%, а тези без цтДНК имат едногодишна преживяемост в 73.2%. Детекцията на цтДНК след хирургично лечение е маркер за лоша прогноза с по-къса средна ПББ от 298 срещу над 1000 дни (HR 11.8, $p < 0.001$).²⁸

Методи за тестване на цтДНК са новите неинвазивни технологии като дроплет дигитален PCR и NGS-платформи, които позволяват ултрасензитивни анализи за детекция и за установяване на ДНК-характеристики чрез анализ на соматични мутации.²⁹

РІСО 6

Липсват систематичен и/ли метаанализ. Следваща генерация секвениране (NGS), като метод за характеризирание на геномни промени в туморни тъкани, има предимство, че не е необходимо предварително да са известни изследваните ДНК-секвенции. Използва се за анализ на цял геном, цял екзом или известни туморни гени чрез таргетни генни панели. Геномна промяна се счита за терапевтично активна, ако наличността ѝ в специфичен тумор е предиктивна за чувствителност или резистентност към определена терапия. Налични са много комерсиални панели с различни цели, включително панели, насочени за дадена болест, панели с активиращи мутации в определени гени и разширени панели.^{30,31} Мултигенни NGS-панели вече са одобрени за няколко туморни типа.³²

Проучвания на The Cancer Genome Atlas и International Cancer Genome Consortium описват геномен ландшафт на 20-30 солидни туморни типа и

идентифицират определени активиращи промени. По-нататъшни проучвания дефинират консенсусен списък на тумор-активиращи гени и схеми за съвместна поява или взаимно изключване при различни туморни типове. Налице са много база данни за активиращи промени и свързаните с тях терапевтични приложения.

Геномните промени при солидни тумори могат да бъдат идентифицирани чрез анализ на цтДНК в кръв (течна биопсия). Използва се най-често

при пациенти с авансирала болест, които не могат да бъдат биопсирани за проследяване и терапия. Детекцията на мутации/промени в ДНК, отделена от гастроезофагеални карциноми, идентифицира таргетни промени или еволюирали клонове с променени терапевтични профили. Затова при пациенти, неподходящи за тъканна биопсия, може да бъде обсъждано тестване с валидирани таргетни или разширени NGS-панели, осъществено в сертифицирани лаборатории.³³

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 2

При пациенти с авансирал или метастатичен аденокарцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка, кандидати за системна прицелна терапия, трябва да се изследва туморен HER2-статус първо чрез тестване с имунохистохимия/*in situ* хибридизация, последвано (ако е уместно) от NGS-техники [високо качество на доказателства].

РІСО 3

При пациенти с локално авансирал или метастатичен карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка, кандидати за терапия с имунни чекпойнт инхибитори, трябва да се изследва туморна PD-L1-експресия чрез имунохистохимични показатели CPS или TPS [високо качество на доказателства].

РІСО 4

При пациенти с авансирал или метастатичен карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка, кандидати за терапия с имунни чекпойнт инхибитори, трябва да се изследва туморен MSI/dMMR статус чрез имунохистохимия, PCR или NGS [умерено качество на доказателства].

СИЛНА	<p>PICO 5 При пациенти с карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка трябва да се обсъжда тестване за циркулираща туморна ДНК за диагноза, прогноза, оценка на минимална резидуална болест и проследяване чрез дигитален PCR (ddPCR) и NGS-панели [умерено качество на доказателства].</p> <p>PICO 6 При пациенти с авансирал или метастатичен карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка с пърформанс статус 0-2 трябва да се обсъжда геномно NGS-изследване с валидиран тест при следните обстоятелства: (1) за наличие на биомаркери, одобрени за таргетни терапии; (2) за насочване към тумор-агностични терапии и (3) за диагностика при лимитирано количество тъкан и невъзможност за допълнителни биопсични процедури [умерено качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>PICO 1 За молекулярно субтипизиране на карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка би могло да се обсъждат различни класификационни системи [ниско качество на доказателства].</p>

	<p><i>Новите неинвазивни технологии, като дроплет дигитален PCR и NGS-платформи, трябва да се извършват в сертифицирани лаборатории, преминали успешно външен контрол.</i></p>
---	--

ИЗТОЧНИЦИ

1. Park R, Da Silva LL, Saeed A, et al. Immunotherapy predictive molecular markers in advanced gastroesophageal cancer: MSI and beyond. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (7): 1715. 1-15 <https://doi.org/10.3390/cancers13071715>
2. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (19): 4619-4625. doi: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i19.4619>

3. Chan DS, Twine CP, Lewis WG. Systematic review and meta-analysis of the influence of HER2 expression and amplification in operable oesophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1821-1829. doi: 10.1007/s11605-012-1979-2
4. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017; 35 (4): 446-464. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4836
5. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Cooke D, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 2023; 21 (4): 393-422. doi: 10.6004/jnccn.2023
6. Paschold L, Binder M. Circulating tumor DNA in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Curr Oncol* 2022; 29: 1430-1441. <https://doi.org/10.3390/curroncol29030>
7. Casaria C, Novsyedlak R, Vachtenheim Jr. J, et al. Novel treatment options in metastatic esophageal carcinoma: Checkpoint inhibitors in combination therapies. *Pharmacology* 2023; 108: 37-46. doi: 10.1159/000527697
8. Gao TT, Shan JH, Yang YX, et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapy for patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2022; 22 (992): 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10086-5>
9. Leone AG, Petrelli F, Ghidini A, et al. Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and metaanalysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score. *ESMO Open* 2022; 7 (1): 1-8. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100380
10. Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, et al. Low programmed death-ligand 1-expressing subgroup outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors in gastric or esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2022; 40: 392-402. doi: 10.1200/JCO.21.01862
11. Parmar K, Subramanyam S, Attwood K, et al. Anti PD-1/anti PDL-1 inhibitors in advanced gastroesophageal cancers: A systematic review and metaanalysis of phase 2/3 randomized controlled trials. *Pharmaceutics* 2022; 14 (1953): 1-14. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091953>
12. Noori M, Yousefi AM, Zali MR, Bashash D. Predictive value of PD-L1 expression in response to immune checkpoint inhibitors for esophageal cancer treatment: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12 (1021859): 1-15. doi: 10.3389/fonc.2022.1021859
13. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105
14. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: Results from arm Z1D-A subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) study. *J Clin Oncol* 2020; 38: 214-222. doi: 10.1200/JCO.19.00818
15. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 2018; 24: 1449-1458. doi: 10.1038/s41591-018-0101-z
16. Li K, Luo H, Huang L, et al. Microsatellite instability: A review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int* 2020; 20 (16): 1-13. doi: 10.1186/s12935-019-1091-8
17. Matsushita D, Arigami T, Okubo K, et al. The diagnostic and prognostic value of a liquid biopsy for esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2020; 12 (3070): 1-30. doi: 10.3390/cancers12103070
18. Chidambaram S, Markar SR. Clinical utility and applicability of circulating tumor DNA testing in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2022; 35: doab046. 1-10. doi: 10.1093/dote/doab046
19. Maron SB, Chase LM, Lomnicki S, et al. Circulating tumor DNA sequencing analysis of gastroesophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 7098-7112. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1704
20. Cocks E, Sharma S, Ng AWT, et al. Serial circulating tumor DNA detection using a personalized, tumor-informed assay in esophageal adenocarcinoma patients following resection. *Gastroenterology* 2021; 161: 1705-1708.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.011

21. Huffman B, Budde G, Chao J, et al. 1415p performance of a tumor-informed circulating tumor DNA assay from over 250 patients with over 600 plasma time points in esophageal and gastric cancer. *Ann Oncol* 2021; 32 (5): S1062. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1524
22. Ococks E, Frankell A, Soler NM, et al. Longitudinal tracking of 97 esophageal adenocarcinomas using liquid biopsy sampling. *Ann Oncol* 2021; 32 (4): 522-532. doi: 10.1016/j.annonc.2020.12.010
23. Egyud M, Tejani M, Pennathur A, et al. Detection of circulating tumor DNA in plasma: A potential biomarker for esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2019; 108: 343-349. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.004
24. Azad TD, Chaudhuri AA, Fang P, et al. Circulating tumor DNA analysis for detection of minimal residual disease after chemoradiotherapy for localized esophageal cancer. *Gastroenterology* 2020; 158: 494-505.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2019.10.039
25. Openshaw MR, Mohamed A A, Ottolini B, et al. Longitudinal monitoring of circulating tumour DNA improves prognostication and relapse detection in gastroesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2020; 123 (8): 1271-1279. doi:10.1038/s41416-020-1002-8
26. Piva VM, de Grandis MC, Zuin IS, et al. CtDNA as a promising tool for the assessment of minimal residual disease (MRD) and the need of adjuvant treatment in gastroesophageal adenocarcinoma. *Updates Surgery* 2023; 73: 305-312. doi: 10.1007/s13304-022-01379-2
27. Fedyanin M, Ignatova E, Boyarskikh U, et al. 137P Clinical utility of circulating tumour DNA (ctDNA) in resectable gastric cancer (GC). *Ann Oncol* 2020; 31: S1295. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.158
28. Lan YT, Chen MH, Fang WL, et al. Clinical relevance of cell-free DNA in gastrointestinal tract malignancy. *Oncotarget* 2017; 8: 3009-3017. doi: 10.18632/oncotarget.13821
29. Forsheo T, Murtaza M, Parkinson C, et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. *Sci Transl Med* 2012; 4: 1-13. doi: 10.1126/scitranslmed.3003726
30. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-4705. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4860
31. US Food and Drug Administration: FDA approves dabrafenib plus trametinib for adjuvant treatment of melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-plus-trametinib-adjuvant-treatment-melanoma-braf-v600eor-v600k-mutations>
32. National Cancer Institute: Genomic profiling tests cleared by FDA can help guide cancer treatment, clinical trial enrollment, 2017. Available at: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/genomic-profiling-tests-cancer>
33. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, et al. Somatic genomic testing in patients with metastatic or advanced cancer: ASCO provisional clinical opinion. *J Clin Oncol* 2022; 40 (11): 1231-1258. doi: 10.1200/JCO.21.02767

2. 4. ХЕМАТОЛОГИЧНИ И ИМУНОЛОГИЧНИ ЛАБОРАТОРНИ ТЕСТОВЕ

Маргарита ГЕНОВА, Георги БАЛАЦЕНКО

ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с карцином на хранопровод (КХ) оценка на хематологични показатели, самостоятелно или в комбинация, демонстрират ли допълнителна прогностична стойност?

PICO 2. При пациенти с КХ оценка на имунологични и инфламаторни показатели демонстрира ли допълнителна прогностична стойност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Редица хематологична параметри, самостоятелно или в комбинация, имат непосредствено отношение към процесите на възпаление при КХ и са обект на проучвания за отношение с клиничния ход и цялостната прогноза при болестта. От значение са и редица нутритивни фактори, чиито ниски нива се асоциират с повишена заболяемост, смъртност и влошен отговор към терапия. ¹ Към хематологични фактори с потенциална прогностична значимост се отнасят: еритроцити, тромбоцити, неутрофили, моноцити, лимфоцити и комбинации, включващи съотношения неутрофили/ лимфоцити (NLR), тромбоцити/лимфоцити (PLR) и лимфоцити/моноцити (LMR).

Еритроцитни показатели. Систематичен анализ на 60 проучвания показва 65% общо увеличение на риск от смърт при онкологични пациенти с

данни за анемия в сравнение с пациенти без анемия. ² Влиянието на анемията върху преживяемостта е свързано със забавяне или невъзможност за завършване на лечение, по-слаб отговор към цитотоксично лечение поради недостатъчни нива на кислород, активиране на фактори, индуцирани от хипоксия (HIFs), които се считат за основни регулатори на карциномна прогресия, резистентност към лъчелечение (ЛЛ) и химиотерапия (ХТ) посредством възходяща регулация на гени, участващи в ангиогенеза, имунно избягване и метаболитно препрограмиране на малигнени клетки.

Друг систематичен анализ за анемия при пациенти със злокачествени болести (с изключение на случаи, индуцирани от ХТ) установява положителна асоциация между качество на живот (КжЖ) и нива на хемоглобин в 15 от 16 проучвания. ⁴ Няколко проучвания показват, че лечението на кар-

циномна анемия (КА) определя значимо подобрение на КнЖ, особено при пациенти с лека до умерена анемия.⁵ Може също да има потенциал да подобри поносимостта и ефикасността на противотуморното лечение с възможно въздействие върху прогнозата.⁶

Липсват систематичен и/или метаанализ, насочени специфично към КХ. Публикувани са няколко ретроспективни едноцентрови проучвания върху 103-384 пациенти, резултатите от които (при унивариационен и мултивариационен анализ) насочват към значимо по-кратка преживяемост при случаи с анемия. Освен ретроспективният характер на тези серии, проблем представлява и прилагането на различни прагови стойности. Ретроспективно проучване върху 348 пациенти, претърпели езофагектомия, показва тясна връзка между анемия и предоперативни трансфузии, но неблагоприятно въздействие за преживяемост се доказва само по отношение на степен на анемия и подкрепя тезата за придържане към рестриктивна трансфузионна практика.⁸ В друг ретроспективен анализ *Zhang et al.*, 2014, демонстрират анемията като силно значим прогностичен фактор за 5-годишна обща (ОП) (HR 1.705; $p = 0.027$) и преживяемост без болест (ПББ) (HR 1.980; $p = 0.005$), независимо от TNM-стадий и статус на лимфни възли при 103 пациенти, преминали първично АЛ.

Показателят хемоглобин (Hb) е включен в т.нар. HALP Score [hemoglobin (g/L) \times albumin (g/L) \times lymphocytes (/L)]/platelets (/L)], който е предмет на няколко метаанализа, включително и при пациенти с КХ, и се утвърждава

като нов прогностичен биомаркер, който подлежи на самостоятелно представяне.¹⁰

Метаанализ на 6 проучвания върху 3826 пациенти, подложени на радикална езофагектомия, не успява да докаже прогностичната стойност на RDW (red blood cell distribution width), който отразява анизоцитоза в еритроидния ред. Основни ограничения на този анализ са включване на предимно ретроспективни проучвания върху малък брой пациенти и прилагане на различни прагови стойности, което оставя място за бъдещи проучвания при дефиниране на подходящи референтни нива.¹¹

Тромбоцитни показатели. Кохортно проучване върху 112 231 пациенти със злокачествени болести, включително 1483 с КХ, демонстрира по-висока степен на карцином-специфична смъртност (КСС) сред индивиди с висок брой на тромбоцити (HR 1.52; 95%CI 1.48-1.55) и по-ниска сред пациенти с нисък тромбоцитен брой (HR 0.91; 95%CI 0.88-0.93). Формулира се предположение, че броят на тромбоцити може потенциално да се използва като мярка за стратификация на риск при пациенти с рак.¹² Малигният процес стимулира продукция и активация на тромбоцити, които, от своя страна, могат да увеличат прогресията на рака чрез освобождаване на цитокини и хемокини, подпомагане на екстравазация на ракови клетки и метастазирание, създаване на щит пред имунната защита.

Систематичен анализ на 83 проучвания, включващи 21 034 пациенти с 12 различни злокачествени болести, включително и КХ, изследва възможна

връзка между среден обем на тромбоцити (MPV) и преживяемост, тежест на болестта и метастазиране. Идентифицирани са 5 проучвания, свързани с MPV и плоскоклетъчен КХ, които включват 4258 пациенти; резултатите са разнопосочни както при пациенти с карцином в сравнение с контроли, така и по отношение на прогностична стойност. Две от проучванията документират повишен MPV при пациенти с КХ в сравнение с контроли, а едно проучване – намалени стойности. Резултатите са смесени по отношение на прогностична роля на MPV – в част от проучванията ниските стойности се асоциират с по-добра преживяемост, а в други – с авансирал стадий или неблагоприятна прогноза.¹³ Поради ретроспективния характер на тези серии потенциалната прогностична роля на MPV следва да бъде доказана проспективно в допълнителни добре контролирани проучвания и върху поголеми пациентски кохорти.

Съотношение неутрофили/лимфоцити (NLR). В първи систематичен и метаанализ за клинична значимост на NLR при КХ са включени 7 проучвания с 1540 пациенти.¹⁴ Във всички публикации се съобщава, че повишени нива на NLR значимо корелират с намалена ОП (HR 1.40; 95%CI 1.08-1.81, $p = 0.01$), без обаче да се установява асоциация с ПББ. Не се наблюдава прогностична значимост за ОП в подгрупа, подложена на хирургично лечение без неoadювантно лъчехимиолечение (ЛХЛ). Установено е, че високи стойности на NLR са асоциирани с по-дълбока туморна инвазия и метастази в лимфни възли.

Прогностична значимост на NLR при КХ е оценена и в друг метаанализ, който анализира 32 проучвания с 8431 пациенти.¹⁵ Клинично значимата прагова стойност на NLR варира в отделните проучвания между 1 и 5, като в 15 съобщения е ≤ 2.5 , а в 17 е > 2.5 . Получените резултати като цяло подкрепят идеята, че повишени нива на NLR могат да са асоциирани с неблагоприятна прогноза за ОП (HR 1.57; 95%CI 1.40-1.75, $p < 0.001$), тумор-специфична преживяемост (ТСП) (HR 1.28; 95%CI 1.09-1.49, $p < 0.001$), преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 1.45; 95%CI 1.29-1.72, $p < 0.001$) и ПББ (HR 1.58; 95%CI 1.27-1.97, $p < 0.001$). Съобщава се също, че високи стойности на NLR са асоциирани с туморна диференциация, туморна дължина, дълбочина на туморна инвазия, наличие на метастази в лимфни възли и клиничен стадий.

Съотношение тромбоцити/лимфоцити (PLR). В първи систематичен и метаанализ за клинична значимост на PLR при КХ са включени 7 проучвания с 1540 пациенти, като в 4 от публикациите се съобщава за повишени нива на PLR, асоциирани със значимо влошена ОП (HR 1.59; 95%CI 1.14-2.21, $p = 0.006$). Съобщава се прогностична значимост на високи PLR нива за ОП в подгрупа, преминала хирургическо лечение с потенциал за излекуване, без неoadювантно ЛХЛ (HR 1.85; 95%CI 1.50-2.28, $p < 0.00001$). Високи нива на PLR показват значима асоциация с дълбочина на туморна инвазия и наличие на метастази в лимфни възли.¹⁶

Прогностична значимост на PLR за ОП е анализирана и в друг метаанализ, включващ 10 проучвания, който отбелязва значима асоциация с влошена ОП. Въз основа на данни от 4 проучвания е анализирана и клинична

значимост на тромбоцитен брой, ширина на разпределение на тромбоцити и среден тромбоцитен обем по отношение на ОП, без обаче да е намерена независима прогностична стойност.¹⁷

Съотношение лимфоцити/моноцити (LMR). В систематичен и метаанализ за клинична значимост на LMR при плоскоклетъчен КХ са включени 7 проучвания с 1701 пациенти. Установено е, че болни с ниски стойности на LMR имат влошена ОП (HR 0.67; 95%CI 0.58-0.78, $p < 0.001$) и ПБП (HR 0.67; 95%CI 0.50-0.92, $p = 0.01$). Ниски стойности на LMR корелират и с TNM-стadium (III-IV срещу I-II; HR 1.94; 95%CI 1.16-3.22, $p = 0.01$) и честота на рецидиви (да срещу не; HR 1.71; 95%CI 1.06-2.77, $p = 0.03$).

PICO 2

Много проучвания очертават концепция, че редица променливи, асоциирани с общо състояние на пациенти, корелират с прогноза при КХ. Например, системен възпалителен отговор е свързан с имунни и коагулационни процеси, въпреки че точните механизми в основата на този отговор и взаимодействието с коагулация, възпаление и карциногенеза остават неясни. Обсъждат се различни скорове и индекси, като съотношение С-реактивен протеин/албумин (CAR), системен инфрамационен индекс (SII), прогностичен нутритивен индекс (PNI), Glasgow прогностичен скор (GPS) и модифициран Glasgow прогностичен скор (mGPS).

В голям метаанализ, включващ 72 проучвания с 22 260 пациенти, се анализира прогностична значимост на редица биомаркери (NLR, PLR, LMR,

CAR, SII, PNI, GPS и mGPS) по отношение на ОП, ПББ и ТСП. Установено е, че повишени нива на NLR, PLR, CAR, SII, GPS, mGPS и снижени нива на LMR и PNI са асоциирани с неблагоприятна ОП. Поради незадоволителна чувствителност повечето от препоръчаните клинични индикатори (NLR, PLR, LMR, PNI, SII, CAR, GPS и mGPS) имат умерена прогностична значимост при КХ. За разлика от тях, нива на CAR и mGPS демонстрират изключително висока прогностична значимост по отношение на 5-годишна преживяемост.¹⁹

Прогностичният биомаркер HALP-скор се дефиниран с формула: hemoglobin (g/L) × albumin (g/L) × lymphocytes (/L)]/platelets (/L).²⁰ Въведен е за прогнозиране на преживяемост при пациенти със стомашен карцином, а в последствие е приложен и при други тумори. Отразява имунонутритивния статус на пациенти, които по правило се характеризират с повишени метаболитни нужди и са с риск от хронично катаболно състояние/кахексия, в съчетание с калориен дефицит от анорексия, предизвикана от системно онкологично лечение, в допълнение към миелосупресия и компрометирана имунна система.


В метаанализ на 28 проучвания с 13 038 пациенти с различни солидни тумори, включително и с КХ, се съобщава, че ниски стойности на HALP са асоциирани с намалена ОП (HR 1.61; 95%CI 1.44-1.81, $p < 0.001$), ТСП (HR 1.80; 95%CI 1.54- 2.09, $p < 0.001$) и ПБП и преживяемост без рецидив (ПБР) (HR 1.61; 95% CI 1.45-1.80, $p < 0.001$). Прогностичната значимост на HALP-

скор по отношение на ОП е наблюдавана при различни тумори и стадии на болестта, като стадият се смята за основен източник на хетерогенност на резултатите. Резултатите подкрепят идеята, че нисък HALP-скор преди лечение е неблагоприятен прогностичен биомаркер за преживяемост при пациенти със солидни тумори. Интегрирането на този минимално инвазивен и достъпен биомаркер в съвременната онкологична практика би могло да бъде от полза за рисковата стратификация на пациенти.²¹

В друг метаанализ, обхващащ 32 проучвания върху голяма кохорта с различни солидни тумори, включително и КХ, се отбелязва асоциация между HALP и някои демографски фактори – възраст и пол, като допълнение към специфични корелации с TNM-стадий, степен на диференциация и големина на тумора. Изтъква се прогностична значимост на HALP-скара за ОП, ПБП и ПБР, а според някои проучвания – и за терапевтичен отговор към имунотерапия и ХТ. По отношение на КХ в метаанализа са представени 3 проучвания с общо 1150 пациенти. В първото, включващо 39 мъже с неоперабилен плоскоклетъчен КХ, при прагова стойност на HALP-скор от 48.34 пациентите с ниски стойности постигат пълен отговор към платина-базирана дефинитивна терапия в 5% срещу 31.6% при тези с висок скор ($p = 0.044$). Обща честотата на терапевтичен отговор (пълен + частичен) се

съобщава в 35% при нисък срещу 79% при висок HALP-скор ($p = 0.010$). При висок HALP-скор е наблюдавана и значимо по-добра ПБП (24.7 срещу 10.7 месеца, $p = 0.041$), без да е съпроводено със значими различия в ОП.²³ Във второ проучване, обхващащо 335 пациенти с резектабилен КХ, при прагова стойност на HALP от 31.8 в случаите със стойности над прагова се съобщава 5-годишна ТСП от 47.5% срещу 15.1% при HALP-скор $\leq 15.1\%$ ($p < 0.001$), като зависимостта се запазва и при стратифициране според туморен статий. В трето проучване с 756 пациенти, претърпели радикална езофагектомия с R0-резекция, при прагова стойност на HALP от 38.8 се отбелязва, че скорът корелира с дълбочина на туморна инвазия ($p = 0.001$) и с туморна дължина ($p < 0.001$). Отбелязва се, че пациенти с нисък HALP-скор са с влошена ОП.²⁵ Данните в отделните проучвания са хетерогенни по отношение на тъканна/органна локализация на конкретен карцином, праг на HALP, определен като клинично значим, и популация от анализирани пациенти. Ключови са вариациите в праговата стойност на HALP-скара, използвана в отделни проучвания, въз основа на които се дефинират групи с различен риск, който при КХ варира между 31.8 и 48.34, с медиана 38.8. Необходими са допълнителни проучвания, за да се определи напълно неговото значение и възможността да се използва най-добре в клиничната практика.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	<p>PICO 1</p> <p>При пациенти с карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка изследване на пълна кръвна картина е задължителен компонент от диагностичния алгоритъм [високо качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>PICO 1</p> <p>При пациенти с карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка не се препоръчва клинична употреба на съотношения между хематологични показатели, като NLR, PLR и LMR, с прогностична цел, освен в клинични проучвания [умерено качество на доказателства].</p> <p>PICO 2</p> <p>При пациенти с карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка не се препоръчва клинична употреба на HALP-скор [hemoglobin (g/L) × albumin (g/L) × lymphocytes (/L)]/platelets (/L)] с прогностична цел, освен в клинични проучвания [умерено качество на доказателства].</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>При пациенти с карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка изследване на основни хематологични показатели следва да се провежда както към момента на диагнозата, така и в хода на лечение.</i> ■ <i>Използване на скор-системи, основани на хематологични и имунологични параметри, за прогноза при пациенти с карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка е възможно само след дефиниране на валидирани прагови стойности.</i>
---	---

ИЗТОЧНИЦИ

- Hirahara N, Matsubara T, Kawahara D, et al. Prognostic value of hematological parameters in patients undergoing esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2016; 21 (5): 909-919. doi: 10.1007/s10147-016-0986-9
- Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: A systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91(12): 2214-2221
- Schito L, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: Master regulators of cancer progression. *Trends Cancer* 2016; 2 (12): 758-770. doi: 10.1016/j.trecan.2016.10.016
- 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
- Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: A review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2003; 14 (4): 511-519. doi: 10.1093/annonc/mdg167
- Calabrich A, Katz A. Management of anemia in cancer patients. *Future Oncol* 2011; 7 (4): 507-517. doi: 10.2217/fon.11.24
- 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. doi: 10.3390/ph11040094
- Connor JP, Destrampe E, Robbins D, et al. Pre-operative anemia and peri-operative transfusion are associated with poor oncologic outcomes in cancers of the esophagus: potential impact of patient blood management on cancer outcomes. *BMC Cancer* 2023; 23 (1): 99. doi: 10.1186/s12885-023-10579-x
- Zhang F, Cheng F, Cao L, et al. A retrospective study: The prevalence and prognostic value of anemia in patients undergoing radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 244. doi: 10.1186/1477-7819-12-244
- Farag CM, Antar R, Akosman S, et al. What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types. *Oncotarget* 2023; 14: 153-172. doi: 10.18632/oncotarget.28367
- Xu WY, Yang XB, Wang WQ, et al. Prognostic impact of the red cell distribution width in esophageal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (19): 2120-2129. doi: 10.3748/wjg.v24.i19.2120
- Giannakeas V, Kotsopoulos J, Brooks JD, et al. Platelet count and survival after cancer. *Cancers* (Basel) 2022; 14 (3): 549. doi: 10.3390/cancers14030549
- Detopoulou P, Panoutsopoulos GI, Mantoglou M, et al. Relation of mean platelet volume (MPV) with cancer: A systematic review with a focus on disease outcome on twelve types of cancer. *Curr Oncol* 2023; 30 (3): 3391-3420. doi: 10.3390/curroncol30030258
- Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (2): 646-654. doi: 10.1245/s10434-015-4869-5
- Li B, Xiong F, Yi S, Wang S. Prognostic and clinicopathologic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in esophageal cancer: An update meta-analysis. *Technol Cancer Res Treat* 2022; 21: 15330338211070140. doi: 10.1177/15330338211070140
- Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (2): 646-654. doi: 10.1245/s10434-015-4869-5
- Ishibashi Y, Tsujimoto H, Sugawara H, et al. Prognostic value of platelet-related measures for overall survival in esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 164: 103427. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103427

18. Hu G, Liu G, Ma JY, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio in esophageal squamous cell carcinoma prognosis. *Clin Chim Acta* 2018; 486: 44-48. doi: 10.1016/j.cca.2018.07.029
19. Jiang Y, Xu D, Song H, et al. Inflammation and nutrition-based biomarkers in the prognosis of oesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021; 11 (9): e048324. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048324
20. Chen XL, Xue L, Wang W, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: A retrospective cohort study. *Oncotarget* 2015; 6: 41370- 41382. doi: 10.18632/oncotarget.5629
21. Xu H, Zheng X, Ai J, et al. Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis of 13,110 patients. *Int Immunopharmacol* 2023; 114: 109496. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109496
22. Farag CM, Antar R, Akosman S, et al. What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types. *Oncotarget* 2023; 14: 153-172. doi: 10.18632/oncotarget.28367
23. Cong L, Hu L. The value of the combination of hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in predicting platinum- based chemoradiotherapy response in male patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol* 2017; 46: 75-79. doi: 10.1016/j.intimp.2017.02.027
24. Feng JF, Wang L, Yang X. The preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet (HALP) score is a useful predictor in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Bosn J Basic Med Sci* 2021; 21 (6): 773-781. doi: 10.17305/bjbms.2021.5666
25. Hu SJ, Zhao XK, Song X, et al. Preoperative maximal voluntary ventilation, hemoglobin, albumin, lymphocytes and platelets predict postoperative survival in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (4): 321-335. doi: 10.3748/wjg.v27.i4.321

3 Стадиране



3

СТАДИРАНЕ

3. 1. СТАДИРАНЕ

Димитър КАЛЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с карцином на хранопровод (КХ) и гастроезофагеална връзка (КГЕВ) какви са критериите за TNM-стадиране и прогноза според 8-мо издание на TNM класификацията на злокачествените тумори?

PICO 2. За pN-стадиране на плоскоклетъчен КХ съотношението на лимфни възли (LNR) според TRM-класификация притежава ли независима прогностична стойност, сравнима с TNM-класификацията?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Според 8-мо издание на TNM класификацията на злокачествените тумори на UICC¹ трябва да има хистологично потвърждение на неоплазмата. Тумор, ангажиращ гастроезофагеална връзка (ГЕВ), чиито епицентър е в проксималните 2 cm на кардия (тип I/II по *Siewert*), се стадира като карци-

ном на хранопровод (КХ). Тумори, чиито епицентър е на повече от 2 cm дистално от ГЕВ, се стадират като стомашен карцином, дори да е ангажирана ГЕВ. Анатомичните подлокализации на КХ включват: (1) цервикален (шиен) дял (C15.0): започва от долния ръб на крикоиден хрущял и завършва при входа на гръдния кош (горен ръб на стернум), приблизително на 18 cm от

горните резци; (2) торакален (гръден) дял: (а) горна част на торакалния дял (С15.3): започва от входа на гръдния кош и завършва на нивото на разделяне на трахеята, приблизително на 24 cm от горните резци; (b) средна част на торакалния дял (С15.4): проксималната половина от хранопровода, намиращ се между нивото на разделяне на трахеята и гастроезофагеалната свързка; долният ѝ край е приблизително на 32 cm от горните резци; (с) долна част на торакалния дял (С15.5), с приблизителна дължина от 8 cm (включва абдоминална част на хранопровод): дисталната половина от хранопровода, намиращ се между нивото на разделяне на трахеята и гастроезофагеалната свързка; долният ѝ край е приблизително на 40 cm от горните резци; (3) гастроезофагеална връзка (С16.0).

Регионалните лимфни възли, независимо от локализацията на първичния тумор, са тези, които дренират областта на хранопровод, включително лимфни възли от целиачна ос и параезофагеално на шия, но без супраклавикуларни лимфни възли.

TNM клинична класификация

T – първичен тумор

- TX първичният тумор не може да бъде оценен
- T0 няма доказателство за първичен тумор
- Tis карцином *in situ*/високостепенна дисплазия
- T1 тумор, навлизащ в lamina propria, muscularis mucosae или субмукоза
- T1a тумор, навлизащ в lamina propria или muscularis mucosae

- T1b тумор, навлизащ в субмукоза
- T2 тумор, навлизащ в muscularis propria
- T3 тумор, навлизащ в адвентиция
- T4 тумор, навлизащ в съседни структури
- T4a тумор, навлизащ в плевра, перикард, v. azygos, диафрагма или перитонеум
- T4b тумор, навлизащ в други съседни структури като аорта, тела на прешлени или трахея

N – регионални лимфни възли

- NX регионалните 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

M – далечни метастази

- M0 няма далечни метастази
- M1 наличие на далечни метастази

pTNM патологична класификация

Категориите pT и pN съответстват на T и N категориите. За pN0 хистологичното изследване на материал от регионална лимфаденектомия обик-

новено включва 7 или повече лимфни възли; ако не са открити метастази в регионални лимфни възли, но броят на изследваните възли е по-малък от обичайния, също се определя рN0. Категорията рM1 включва далечни метастази, микроскопски потвърдени; рM0 и рMX са невалидни категории.

Стадии

Плоскоклетъчен карцином

Клиничен стадий

Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий I	T1	N0, N1	M0
Стадий II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
Стадий III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадий IVA	T4a, T4b	N0, N1, N2	M0
	Всяко T	N3	M0
Стадий IVB	Всяко T	Всяко N	M1

Патоанатомичен стадий

Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий IA	T1a	N0	M0
Стадий IB	T1b	N0	M0
Стадий IIA	T2	N0	M0
Стадий IIB	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадий IIIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
Стадий IIIB	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4a	N0, N1	M0
Стадий IVA	T4a	N2	M0
	T4b	Всяко N	M0
	Всяко T	N3	M0
Стадий IVB	Всяко T	Всяко N	M1

Аденокарцином

Клиничен стадий

Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий I	T1	N0	M0
Стадий IIA	T1	N1	M0
Стадий IIB	T2	N0	M0
Стадий III	T2	N1	M0
	T3,T4a	N0, N1	M0
Стадий IVA	T1–T4a	N2	M0
	T4b	Всяко N	M0
	Всяко T	N3	M0
Стадий IVB	Всяко T	Всяко N	M1

Патоанатомичен стадий

Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий IA	T1a	N0	M0
Стадий IB	T1b	N0	M0
Стадий IIA	T2	N0	M0
Стадий IIB	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадий IIIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
Стадий IIIB	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4a	N0, N1	M0
Стадий IVA	T4a	N2	M0
	T4b	Всяко N	M0
	Всяко T	N3	M0
Стадий IVB	Всяко T	Всяко N	M1

PICO 2

Липсват систематичен и/или метаанализ. В ретроспективно японско проучване е оценена корелацията между съотношението на лимфните възли (LNR) върху общата преживяемост (ОП) и преживяемостта без рецидив (ПБР) при 120 пациенти с КХ, претърпели лечебна хирургия.² Показателят LNR е определен като съотношение на брой метастатични лимфни възли (ЛВ-и) към общ брой събрани ЛВ-и. Резултатите показват LNR от 10% като оптимална критична точка за класификация въз основа на ОП. Делът на 3- и 5-годишна ОП е съответно 65.5% и 57.0% в групата с LNR < 10% и 11.8% и 0% в групата с LNR ≥ 10% ($p < 0.001$). Допълнително 3- и 5-годишният дял на ПБР е съответно 52.6% и 44.6% в групата с LNR < 10% и 0% и 0% в групата с LNR > 10% ($p < 0.001$). При сравняване на местата на първи рецидив честотата на метастази в отдалечени лимфни групи с LNR > 10% е достоверно по-висока от тази в групата с LNR < 10%. Заключение на авторите е, че LNR е независим рисков фактор за ОП и ПБР при пациенти след лечебна хирургия за КХ.

По-ранно ретроспективно проучване сравнява pN и LNR при 496 пациенти по отношение на ОП.³ Резултатите показват дял на 1-, 3- и 5-годишна ОП съответно 73.6%, 47.1% и 34.2%. В мултивариационен анализ дълбочината на туморна инвазия, pN и LNR са независими рискови фактори, а от трите променливи LNR е най-добър за неадекватно стадирани пациенти (< 12 изследвани ЛВ-и). Анализ чрез криви на работната характеристика (ROC) по-

казва, че в сравнение с pN (AUC 0.579, $p = 0.037$) LNR (AUC 0.680, $p = 0.002$) притежава по-добра прогностична стойност ($z = 2.275$, $p = 0.029$). Авторите заключават, че при плоскоклетъчен КХ показателят LNR демонстрира по-висока прогностична стойност от pN, особено при пациенти с < 12 отстранени ЛВ-и.

В друго голямо ретроспективно проучване върху 1144 пациенти с плоскоклетъчен КХ се въвежда и оценява т.нар. логаритмичен коефициент на позитивни ЛВ-и (LODDS) и се сравнява с pN и LNR.⁴ Стойността на LODDS се изчислява с формулата: $\log [(pN + 0.5)/(nN + 0.5)]$, където pN и nN е брой съответно на положителни и отстранени ЛВ-и. Резултатите дефинират прогностични гранични стойности на LODDS от -1.49 и -0.55 ($p < 0.001$), унивариационен анализ показва значима корелация между стadiите N, LNR и LODDS, от една страна, и ОП, от друга страна (всички $p < 0.001$), а мултивариационен анализ потвърждава, че LODDS стадирането е независим прогностичен индикатор както в база данните SEER, така и в кохортата за валидиране. Подгрупов анализ идентифицира способност на LODDS да разграничава хетерогенни пациенти в различни групи от двете независими бази данни. Авторите заключават, че LODDS стадирането демонстрира по-добро прогностично представяне от традиционните N или LNR стадии и може да служи като спомагателен фактор за подобряване на прогностичната ефективност при оценка на състоянието на ЛВ.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p>PICO 1</p> <p>За стадиране на карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да използват Осма редакция на TNM класификацията на злокачествени тумори от 2017 г. [високо качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>PICO 2</p> <p>При плоскоклетъчен карцином на хранопровод след хирургия клиниците биха могли да използват съотношение на лимфни възли (LNR) като допълнителен показател с цел подобряване на прогностичната ефективност на рN-стадирането [ниско качество на доказателства].</p>



TNM-стадирането при карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка е задължително и фундаментално групиране на пациентите в прогностичен и предиктивен аспект.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Хранопровод. В: Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C (eds). TNM класификация на злокачествените тумори, Осмо издание. UICC, 2017, МОРЕ 2020, стр. 67-72
2. Yukawa N, Aoyama T, Tamagawa H, et al. The lymph node ratio is an independent prognostic factor in esophageal cancer patients who receive curative surgery. *In vivo* 2020; 34: 2087-2093. doi: 10.21873/invivo.12012
3. Wei Ch, Deng W-Y, Li N, et al. Lymph node ratio as an alternative to the number of metastatic lymph nodes for the prediction of esophageal carcinoma patient survival. *Dig Dis Sci* 2015; 60 (9): 2771-2776. doi: 10.1007/s10620-015-3681-1
4. Zhang H, Xiao W, Ren P, et al. The prognostic performance of the log odds of positive lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: A population study of the US SEER database and a Chinese single-institution cohort. *Cancer Med* 2021; 10 (17): 6149-6164. doi: 10.1002/cam4.4120

3. 2. ОЦЕНКА НА ФУНКЦИОНАЛЕН ПЪРФОРМАНС СТАТУС

Димитър КАЛЕВ

ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с карцином на хранопровод (КХ) и на гастроезофагеална връзка (КГЕВ) кои са критериите за оценка на функционален пърформанс статус (FPS)?

PICO 2. Двете скали за оценка на FPS (*Karnofsky* и ECOG/WHO) сравними ли са помежду си?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Оценката на функционален пърформанс статус (FPS) при карцином на хранопровод (КХ) и на гастроезофагеална връзка (КГЕВ) е количествена оценка на дееспособността на пациента. Най-често използвани международни скали за FPS са тези на *Karnofsky*¹ и ECOG/WHO.^{2, 3} Оценката на PS корелира с преживяемостта.⁴

Скала на *Karnofsky* (KPS)

- 100% нормално състояние, без оплаквания, без белези на болест
- 90% възможност за нормална активност, няколко симптома или белези на болест
- 80% нормална активност с известна трудност, симптоми и белези на болест

- 70% може да се грижи за себе си, невъзможност за нормална активност или труд
- 60% нуждае се от малко помощ, може да извършва по-голяма част от грижите за себе си
- 50% нуждае се често от помощ, нуждае се често от медицински грижи
- 40% неспособен, нуждае се от специални грижи и помощ
- 30% крайно неспособен, показан за хоспитализация, но без риск за живот
- 20% тежко болен, спешна нужда от хоспитализация, нуждае се от поддържащи мерки или лечение
- 10% морибунден, бързо прогресиращи процеси на фатална болест
- 0% смърт

Скала на ECOG/WHO (ECOG PS)

- без симптоми (напълно активен, може да извършва всички дейности от преди разболяването без ограничения)
- със симптоми, но напълно амбулаторен (ограничения във физическата активност, но възможност за извършване на лека работа, например лека домашна дейност или работа в офис)
- със симптоми, < 50% от деня прекарва на легло (амбулаторен, възможност да се грижи изцяло за себе си, но невъзможност за каквато и да е трудова дейност)
- със симптоми, > 50% от деня прекарва на легло, но не е прикован към леглото (възможност само за ограничени грижи за себе си)
- прикован към леглото (напълно неспособен, невъзможност да се грижи за себе си, напълно прикован към леглото или стола)
- смърт

PICO 2

Липсват систематичен и/или метаанализ. Сравнение на прогнозната валидност на скалите на *Karnofsky* (KPS) и ECOG е проведено в проспективна група, включваща 536 пациенти, оценени в общо 1656 задания ⁵: (a) ECOG 0 е равно на *Karnofsky* 100; 90–100; (b) ECOG 1 е равно на *Karnofsky* 80–90; 70–80; (c) ECOG 2 е равно на *Karnofsky* 60–70; 50–60; (d) ECOG 3 е равно на *Karnofsky* 40–50; 30–40; (e) ECOG 4 е равно на *Karnofsky* 20–30; 10–20. Корелациите между скалите, анализирани чрез *Spearman R* коефициент, е -0.869 и остават непроменени за начална и следлечебна оценка, напреднала и ограничена болест, наличие или липса на терапевтичен отговор, както и за различни оценители (R-range -0.825 – -0.901). Уни- и мултивариационен анализ на прогностичната стойност за преживяемост документират предсказуемата валидност на двете скали. Въпреки това, KPS показва по-слаба способност да дискриминира пациенти с различна прогноза и заключението на авторите е, че трябва да се предпочита клиничната употреба на ECOG PS.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

За оценка на пърформанс статус при пациенти с карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да използват скалите на ECOG/WHO и/или *Karnofsky* със сравнима прогностична валидност [високо качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 2

За клинична оценка на пърформанс статус при пациенти с карцином клиницистите биха могли да предпочитат скалата на ECOG поради предимство в дискриминационната възможност [много ниско качество на доказателства].



- При всички пациенти с карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка се извършва задължителна оценка на PS по скалите на Karnofsky и/или ECOG/ WHO за оценка на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежедневната дееспособност на болните.
- При оценка на PS трябва да се диференцират симптоми на онкологичната болест от тези на придружаващи заболявания.
- Количествената оценка на PS носи прогностична и предиктивна стойност.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of chemotherapeutic agents. Columbia Univ Press 1949. p. 196
2. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649-655
3. Lansky SB, List MA, Lansky LL, et al. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987; 60 (7): 1651-1656
4. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, et al. Performance status score: Do patients and their oncologists agree? *British J Cancer* 2003; 89 (6): 1022-1027
5. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A (7): 1135-1141

4 Хирургично поведение



4

ХИРУРГИЧНО ПОВЕДИЕНИЕ

4. 1. ОЦЕНКА НА РЕЗЕКТАБИЛНОСТ

Даниел КОСТОВ, Юлия КАЛЧЕВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При карцином на гастроезофагеална връзка (КГЕВ) класификацията на *Siewert* демонстрира ли онкологична полза за избор на оперативен достъп и хирургичен обем?

PICO 2. При КГЕВ тип II по *Siewert* избор на трансхиатална разширена гастректомия демонстрира ли предимство пред трансторакална езофагектомия по отношение на онкологични резултати, полза за обща преживяемост и дългосрочно качество на живот?

PICO 3. При КГЕВ класификацията на *Siewert* корелира ли с индикации и полза за предоперативна стадираща лапароскопия?

PICO 4. При КГЕВ класификацията на *Siewert* корелира ли с избор на минимално инвазивен или конвенционален хирургичен подход?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Липсват систематичен и/или метаанализ. За тумори тип I по *Siewert* е препоръчителна езофагектомия с проксимална стомашна резекция посредством комбиниран трансторакален и абдоминален достъпи поради висок

риск от метастатично засягане на медиастинални лимфни възли и технически трудности за постигане на чисти резекционни граници само с разширена гагастректомия. В национално проспективно проучване японски автори препоръчват десностранна торакотомия с езофагектомия при всеки

КГЕВ, който инвазира хранопровод на разстояние > 4 cm.¹ Лимфната дисекция е в обем високи интраторакални (паратрахеални, аортопулмонални и възли около ларингеалните нерви), ниски интраторакални (субкаринални и параезофагеални) и перигастрични лимфни възли.

Гастректомия с абдоминална лимфна дисекция е адекватен хирургичен обем при тумори тип III по *Siewert*. Лимфната дисекция е в обем D2 в комбинация с лимфни басейни 20 (възли около езофагеалния хиатус) и 110 (долни параезофагеални възли).

Данните за оптимален хирургичен подход при тумори тип II по *Siewert* са противоречиви поради наличие само на ретроспективни проучвания и отсъствие на завършено рандомизирано проспективно проучване.² Предлагат се три различни хирургични подхода, свързани с три различни достъпа – комбиниран десен трансторакален и абдоминален достъп (операция на *Ivor Lewis*), абдоминален транسخиатален достъп и ляв торакоабдоминален достъп.³ Рандомизирано клинично проучване от Нидерландия сравнява трансторакална ($n = 114$) с транسخиатална езофагектомия ($n = 106$) при КГЕВ тип I и II по *Siewert* при пациенти, оперирани без неoadювантна терапия.⁴ Периоперативната заболяемост е по-висока след трансторакална в сравнение с транسخиатална езофагектомия.

Честотата на белодробните усложнения е 57% след трансторакална срещу 27% след транسخиатална езофагектомия. Честотата на лимфорея и

продължителност на престой в реанимация са по-високи след трансторакална езофагектомия. Въпреки това, не е установена разлика по отношение на вътреболнична смъртност между двата подхода. Броят отстранени лимфните възли е значимо по-висок при трансторакална в сравнение с транسخиатална езофагектомия (съотв. 31 ± 14 срещу 16 ± 9 , $p < 0.001$). При пациенти с метастази в 1 до 8 лимфни възела честотата на локорегионален рецидив е с 20% по-ниска в групата с трансторакална езофагектомия, но не е регистрирана статистически значима разлика при болни без или с повече от 8 метастатични лимфни възела. Не се установява статистически значима разлика в честота на резекционни повърхности при двете групи болни. При по-продължително проследяване се регистрира разлика в обща преживяемост (ОП) и преживяемост без болест (ПББ) в полза на болни, при които е извършена трансторакална езофагектомия, най-вече при пациентите с тумор тип II по *Siewert*.

Актуално проучване от Нидерландия (2022), извършено от Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit, сравнява резултати от различните подходи при КГЕВ – тотална гастректомия (лапароскопски/отворена) с D2-лимфна дисекция, езофагектомия (торакоскопски/трансторакален достъп) с медиастинална и коремна лимфна дисекция и транسخиатална езофагектомия с D2-лимфна дисекция.⁵ Авторите правят извод, че гастректомия и езофагектомия при КГЕВ показват до голяма степен сравними резултати по

отношение на дългосрочна преживяемост, следоперативна заболяемост, смъртност и хирургични резултати. Ако и двете процедури са осъществими при планиране на оперативно лечение, трябва да се вземат предвид други параметри, като опит на хирурга и качество на живот на пациента. Насоки-те на NCCN (2023) за хирургичен подход при КГЕВ препоръчват тотална гастректомия с D2-лимфна дисекция при тумори тип III по *Siewert*.⁶

РІСО 2

Ретроспективно проучване сравнява преживяемост след трансхиатална разширена гастректомия и трансторакалната езофагектомия при КГЕВ (тип I, II, III по *Siewert*), като резултатите не показват статистически значима разлика.⁷ Различия са установени по отношение на микроскопска туморна инфилтрация на резекционните повърхности, която е по-често при пациенти с трансхиатална разширена гастректомия (R0 – 23.7% срещу 6.6%). Не се регистрира статистически значима разлика в честота на R0-резекция при трите типа тумори, но петгодишната преживяемост е значимо по-добра след трансторакална езофагектомия (37%) срещу трансхиаталната разширена гастректомия.

Haverkamp et al. (2014) проучват статии, публикувани между 1995 г. и 2013 г. относно хирургични стратегии при аденокарцином на ГЕВ и не откриват ясна онкологична полза при сравнение на трансхиатална разширена гастректомия и трансторакална езофагектомия.⁸ Нидерландски проучване

установява, че при пациенти с аденокарцином тип II по *Siewert*, лекувани с разширена гастректомия, се регистрират по-често позитивни циркулярни резекционни повърхности.⁹ Липсва сигнификантна разлика в 5-годишната преживяемост между тумори тип I, II, III по *Siewert*.^{10,11} Проучване на *Haverkamp et al.* установява значимо по-добро качество на живот (КНЖ) при пациенти с разширена гастректомия.⁸ Кьолнска група публикува ретроспективен моноцентров анализ върху данни за дългосрочно КНЖ след операция при аденокарцином тип II по *Siewert* и установява по-добри резултати при разширена трансхиатална гастректомия с *Roux-en-Y* реконструкция в сравнение с трансторакална езофагектомия.¹² На болни с преживяемост без рецидив (ПБР) по-кратка от 24 месеца са изпратени въпросници на EORTC и резултатите показват по-добро HRQL (Health-Related Quality of Life) след разширена трансхиатална гастректомия, свързано с по-ниска честота на белодробни усложнения и рефлукс.

Няколко метаанализа сравняват онкологична полза от трансабдоминален и трансторакален подход при тумори тип II по *Siewert*. Метаанализ на *Hegar et al.* (2019) сравнява торакоабдоминален с трансхиатален подход при КГЕВ тип II по *Siewert* и е направен извод, че към момента оптималната хирургична стратегия при тези тумори все още остава неясна.¹¹ Метаанализът установява значимо по-висок процент на постоперативна заболяемост след торакоабдоминален достъп при сравними хирургични резултати

с трансхиатален. Поради големи ограничения по отношение на качеството на включени проучвания данните от метаанализа налагат нуждата от правилно проектирано рандомизирано контролирано проучване за установяване на оптимален хирургичен подход при КГЕВ тип II по *Siewert*.

Li et al. (2022) установяват, че двата хирургични подхода са подходящи за тумори тип II по *Siewert* и нито един няма значимо предимство за краткосрочни и дългосрочни резултати.¹² Въпреки това, авторите правят извод, че са необходими повече висококачествени рандомизирани контролирани проучвания, за да се потвърди това заключение. В проучване на *Walmsley et al.* (2023) се установява, че тотална гастректомия води до по-ниска 30-дневна смъртност и подобрена ОП при пациенти с тумор тип II по *Siewert*.^{13,14} Авторите правят уговорката, че тълкуването на тези резултати е възможно да е предубедено от ефекта на две големи предходни проучвания.

В мащабно проучване на *Kamarajah et al.* (2021) е направен извод, че трансторакална езофагектомия е с по-добра онкологична полза в сравнение с трансабдоминална гастректомията при тумори тип II по *Siewert*, въпреки сравнима по обем лимфна дисекция, еднакъв болничен престой и близка по честота 90-дневна смъртност.¹⁵ Авторите правят заключение, че бъдещи рандомизирани контролирани проучвания са следваща стъпка в оценката на прогностичните резултати.

В рандомизирано проучване на *Tao et al.* (2022) е направен извод, че проксимална гастректомия е за предпочитане пред гастректомия при тумори тип II по *Siewert* в стадий T1-4 N1-3 M0 и диаметър на тумори < 3 cm поради по-добър хранителен статус и сравнима честота на следоперативни усложнения.¹⁶ Интерпозиция на йеюnum се препоръчва като опция за реконструкция след проксимална гастректомия.¹⁷

CARDIA е първо рандомизирано клинично проучване за определяне на оптимална хирургична стратегия при КГЕВ тип II по *Siewert* и в момента е в ход.² То сравнява десностранна трансторакална езофагектомия в комбинация с проксимална стомашна резекция и последваща езофаго-гастропластика по *Ivor Lewis* с трансхиатална разширена гастректомия с езофаго-йеюно анастомоза (*Roux-en-Y*) при тумори на ГЕВ тип II по *Siewert*. При трансторакална езофагектомия се отстраняват задължително лимфни басейни 1–3, 4sa, 7, 8a, 9, 11p, 11d, 12, 106 tbR, 106 rec R, 107, 108, 109 и 110 по JGCA/JES, като дисекцията на басейни 106 tb L и 106 rec L е препоръчителна.¹⁸ Броят на изследвани лимфни възли е не по-малко от 25. Трансхиаталната разширена гастректомия изисква отстраняване на лимфни басейни 1-7, 8a, 9, 11p, 11d, 12a и 110. Торакофрено-лапаротомията, левостранната трансторакална езофагектомия или операцията по *McKeown* (с цервикална анастомоза) са изключени от проучването. Хипотеза на проучване CARDIA е, че трансторакалната езофагектомия осигурява по-висок процент на ра-

дикални резекции и пълна медиастинална лимфна дисекция при тумори тип II по *Siewert*, което води до подобрена преживяемост при приемливо КнЖ и рентабилност.

РІСО 3

Липсват систематичен и/или метаанализ. Според NCCN (2023) предоперативна лапароскопия (ПАС) може да бъде полезна при селектирани болни за откриване на скрита метастатична болест, особено при тумори тип II и III по *Siewert*.⁶ Ползата от ПАС е значимо по-голяма при тумори тип II по *Siewert* в сравнение с тумори тип I. При тумори тип I е удачно комбиниране на лапароскопия с торакоскопия, което повишава диагностичната точност до 60% (чувствителност – 64%, специфичност – 60%).¹⁹ По правило ПАС трябва да се прилага като допълнение към компютър-томография (КТ) при пациенти със стомашен карцином (СК) в стадий \geq cT3.²⁰ Чувствителността на ПАС при диагностициране на далечни метастази варира от 64.3% до 98.9%, като ненужна оперативна интервенция се предотвратява в рамките на 8.5-43.8%.²¹ Комбинирана с интраоперативна ехография, ПАС подобрява диагностиката при наличие на интрапаренхимни чернодробни метастази, а цитологията на перитонеален лаваж открива окултни перитонеални метастази в 10-15% от случаите.²² Диагностичната полза от ПАС все още не е напълно изяснена при ранни тумори на стомах в стадий cT1-2, като повече проучвания по този проблем се провеждат в азиатски страни поради раз-

вити скринингови програми.^{23,24} Абсолютни контраиндикации за ПАС при КГЕВ са перфорация на кух коремен орган, хемодинамично нестабилни пациенти, илеус, некоригирана коагулопатия и интраабдоминален компартмент синдром.

РІСО 4

Тумори тип I по *Siewert* се третират като КХ, докато карциноми тип III по *Siewert* се лекуват като стомашен карцином (СК). Лечебната стратегия при тумори тип II по *Siewert* е все още спорна поради анатомична сложност на региона. Повечето хирурзи препоръчват тези тумори да бъдат третирани като СК с трансабдоминален или трансхиатален достъп. Според Японските препоръки за лечение на КС (2021) лапароскопска гастректомия е удачна оперативна стратегия при дистален КХ.²⁴ Поради специфично местоположение и повишената честота на метастазиране в абдоминални лимфни възли повечето експерти препоръчват тотална трансабдоминална гастректомия или трансабдоминална проксимална гастректомия с D2-лимфна дисекция при КГЕВ тип II/III по *Siewert*.

Лапароскопската хирургия предлага редица предимства пред отворена методика, като по-добро зрително поле, визуално увеличение до 2-3 пъти, висока разделителна способност и специфичен инструментариум, позволяващ прецизно извършване на различни по обем хирургични операции. Технически проблеми, затрудняващи адекватна лимфна дисекция при тумори

тип II/III по *Siewert*, са повод за безпокойство при лапароскопски техники и засега полза от лапароскопски подход все още не е напълно изяснена. Японските насоки за лечение на СК (2021) препоръчват стандартна D2-лимфна дисекция при напреднал КГЕВ тип II и III по *Siewert*, която е с доказана онкологична полза.

Метаанализ от 2022 г. установява, че броят на дисецирани лимфни възли при лапароскопска тотална гастректомия е значимо по-голям от този при отворена операция ($p = 0.0007$).^{25,26} Липсва статистически значима разлика между лапароскопски подход и отворена операция по отношение на честота на проксимална резекционна линия ($p > 0.05$). Подобни са резултатите при проследяване и на общи усложнения. Метаанализът не открива статистически значима разлика за честота на инсуфициенция на анастомоза, следоперативен илеус, абдоминална инфекция и смъртност. При проследяване на дългосрочни резултати се установява, че групата с лапароскопска операция е с по-добра обща 5-годишна ОП и по-добра преживяемост без болест (ПББ). Метаанализът оценява и сравнява за първи път в литературата дългосрочните резултат след лапароскопска и отворена гастректомия при тумори на КГЕВ тип II/III по *Siewert*.

Метаанализ от 2021 г. на всички типове КГЕВ установява, че лапароскопски подход е с предимства пред отворена хирургия по отношение на

дългосрочна преживяемост.²⁷ Постигане на чиста резекционна повърхност на хранопровод е основен фактор за постигане на добра следоперативна преживяемост. В анализ на *Lin et al.* (2022) не се установява статистическа разлика в честотата на R0-проксимална резекционна линия след лапароскопска и отворена гастректомия.²⁶

Метаанализ (2022) върху 7 проучвания сравнява лапароскопска с отворена тотална гастректомия при тумори тип II/III по *Siewert* и не открива разлика за краткосрочни резултати, включително оперативно време, обем на лимфна дисекция и следоперативни усложнения. Лапароскопският подход е относително по-малко инвазивен, болните са с по-ниска по обем кръвозагуба и по-кратък болничен престой в сравнение с отворена операция. Този метаанализ не оценява дългосрочни резултати за преживяемост. Въпреки че лапароскопският подход притежава редица предимства пред отворена хирургия, ефикасността му изисква по-преки доказателства за клинични ползи, касаещи преживяемост и КнЖ. Лапароскопската гастректомия при КГЕВ тип II/III на *Siewert* превъзхожда отворената гастректомия по краткосрочни и дългосрочни резултати и трябва да бъде насърчавана.³⁰ Независимо от това, тези констатации трябва да бъдат валидирани чрез по-мощни извадки, по-продължителни периоди на проследяване и по-строго проектирани проучвания.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

За избор на оперативен достъп и хирургичен обем при карцином на гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да прилагат класификацията на *Siewert*: при тумори тип I по *Siewert* е препоръчителна резекция посредством комбиниран трансторакален и абдоминален достъп или минимално инвазивно (лапароскопия в комбинация с торакоскопия); при тумори тип III по *Siewert* се препоръчва гастректомия (отворена/лапароскопска) с D2-лимфна дисекция [ниско качество на доказателства].

РІСО 2

При карцином на гастроезофагеална връзка тип II по *Siewert* клиницистите трябва да избират с еднаква релевантност трансабдоминален и/или трансторакален подход, без значимо предимство по отношение на краткосрочни и дългосрочни резултати [умерено качество на доказателства].

РІСО 3

При пациенти с локално авансирал аденокарцином на гастроезофагеална връзка тип II, III по *Siewert* клиницистите трябва да обсъждат предоперативна стадираща лапароскопия [умерено качество на доказателства].

РІСО 4

При карцином на гастроезофагеална връзка тип II/III по *Siewert* клиницистите трябва да обсъждат провеждане на лапароскопска разширена гастректомия [умерено качество на доказателства].



- При тумори на гастроезофагеална връзка тип I по Siewert е препоръчителна езофагектомия с десностранен достъп.
- Гастректомия с D2-лимфна дисекция е адекватен хирургичен обем при тумори на гастроезофагеална връзка тип III по Siewert.
- За тумори тип II по Siewert клиницистите биха могли да прилагат различни хирургични подходи – от трансхиатална разширена гастректомия (лапароскопска/отворена) до комбинирана трансторакална/абдоминална езофагектомия в комбинация със стомашна резекция (торакоскопски/лапароскопски или отворена). Ако и двете процедури са осъществими, при планиране на оперативната интервенция трябва да се вземат предвид други параметри като опит на хирурга и качество на живот на пациента.
- Предоперативна стадираща лапароскопия трябва да се прилага като допълнение към компютър-томография при пациенти с карцином на гастроезофагеална връзка в стадий \geq cT3.
- Релевантността на лапароскопска резекция при карцином на гастроезофагеална връзка тип II/III по Siewert изисква по-преки доказателства за клинични ползи, касаещи преживяемост и качество на живот.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Kurokawa Y, Takeuchi H, Doki Y, et al. Mapping of lymph node metastasis from esophagogastric junction tumors: A prospective nationwide multicenter study. *Ann Surg* 2021; 274 (1): 120-127. doi: 10.1097/SLA.0000000000003499
2. Leers JM, Knepper L, van der Veen A, et al. The CARDIA-trial protocol: a multinational, prospective, randomized, clinical trial comparing transthoracic esophagectomy with transhiatal extended gastrectomy in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ) type II. *BMC Cancer* 2020; 20 (1): 781. doi: 10.1186/s12885-020-07152-1
3. Huang CM, Lv CB, Lin JX, et al. Laparoscopic-assisted versus open total gastrectomy for Siewert type II and III esophagogastric junction carcinoma: A propensity score-matched case-control study. *Surg Endosc* 2017; 31 (9): 3495- 3503. doi: 10.1007/s00464-016-5375-y
4. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: Five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 246 (6): 992-1000. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815c4037

5. Jezerskyte E, Mertens AC, Dieren SV, et al. Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA) group. Gastrectomy versus esophagectomy for gastroesophageal junction tumors: Short- and long-term outcomes from the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit. *Ann Surg* 2022; 276 (6): e735-e743. doi: 10.1097/SLA.0000000000004610
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Esophageal and esophagogastric junction cancers, Version 2.2023 — March 10, 2023. doi: 10.6004/jnccn.2023.0019
7. Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. *Ann Surg* 2007; 246 (1): 1-8. doi: 10.1097/01.sla.0000255563.65157.d2
8. Haverkamp L, Ruurda JP, van Leeuwen MS, et al. Review of the surgical strategies of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction. *Surg Oncol* 2014; 23 (4): 222-228. doi: 10.1016/j.suronc.2014.10.004
9. Leers JM, DeMeester SR, Chan N, et al. Clinical characteristics, biologic behavior, and survival after esophagectomy are similar for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and the distal esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138 (3): 594-602. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.05.039
10. Parry K, Haverkamp L, Bruijnen RC, et al. Surgical treatment of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (2): 597-603. doi: 10.1245/s10434-014-4047-1
11. Heger P, Blank S, Gooßen K, et al. Thoracoabdominal versus transhiatal surgical approaches for adenocarcinoma of the esophagogastric junction – a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2019; 404 (1): 103-113. doi: 10.1007/s00423-018-1745-3.
12. Brunner A, Schröder W, Frebel A, et al. The CARDIA Trial. *Eur J Surg Oncol* 2021; 48 (2): E37. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.12.447
13. Barbour A, Walpole, Mai G, et al. Preoperative cisplatin, fluorouracil, and docetaxel with or without radiotherapy after poor early response to cisplatin and fluorouracil for resectable oesophageal adenocarcinoma (AGITG DOCTOR): Results from a multicentre, randomised controlled phase II trial. *Ann Oncol* 2020; 236-245. doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.019
14. Walmsley J, Ariyathenam A, Berrisford R, et al. Oesophagectomy or total gastrectomy for the management of Siewert II gastroesophageal junction cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2023; doi.org/10.1007/s11605-023-05661-5
15. Kamarajah SK, Phillips AW, Griffiths EA, et al. Esophagectomy or total gastrectomy for Siewert II gastroesophageal junction (gej) adenocarcinoma? A registry-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 8485-8494. doi.org/10.1245/s10434-021-10346-x
16. Tao K, Dong J, He S, et al. Surgical strategies for Siewert type II esophagogastric junction carcinoma: A randomized controlled trial. *Front Oncol* 2022; 12: 852594. doi: 10.3389/fonc.2022.852594
17. Carboni F, Federici O, Giofrè M, et al. An 18-year experience in diagnostic laparoscopy of peritoneal carcinomatosis: Results from 744 patients. *J Gastrointest Surg* 2020; 24 (9): 2096-2103. doi: 10.1007/s11605-019-04368-w
18. Guidelines for diagnostic laparoscopy. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Available at: <https://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-diagnostic-laparoscopy/>. 2010; Accessed: January 10, 2022
19. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144 (8): 1941-1953. doi: 10.1002/ijc.31937
20. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival, and risk factors. *Int J Cancer* 2014; 134 (3): 622-628. doi: 10.1002/ijc.28373
21. Borgstein ABJ, Keywani K, Eshuis WJ, et al. Staging laparoscopy in patients with advanced gastric cancer: A single center cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48 (2): 362-369. doi: 10.1016/j.ejso.2021.08.003
22. Kodera Y, Fujiwara M, Ohashi N, et al. Laparoscopic surgery for gastric cancer: A collective review with meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Surg* 2010; 211 (5): 677-86. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.07.013

23. Solaini L, Bencivenga M, D'ignazio A, et al. Which gastric cancer patients could benefit from staging laparoscopy? A GIRCG multicenter cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48 (8): 1778-1784. doi: 10.1016/j.ejso.2022.01.020
24. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer* 2023; 26: 1-25. doi.org/10.1007/s10120-022-01331-8
25. Chen XD, He FQ, Liao MS, et al. Laparoscopic versus open transhiatal approach for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47 (4): 778-788. doi: 10.1016/j.ejso.2020.10.022
26. Li Z, Jiang H, Chen J, et al. Comparison of efficacy between transabdominal and transthoracic surgical approaches for Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 813242. doi: 10.3389/fonc.2022.813242
27. Liao C, Feng Q, Xie S, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for Siewert type II/III adenocarcinoma of the esophagogastric junction: A meta-analysis. *Surg Endosc* 2021; 35 (2): 860-871. doi: 10.1007/s00464-020-07458-y
28. Lin X, Wan J, Li Z, et al. Surgical and survival outcomes after laparoscopic and open gastrectomy for serosa-invasive Siewert type II/III esophagogastric junction carcinoma: A propensity score matching analysis. *Surg Endosc* 2022; 36 (7): 5055-5066. doi: 10.1007/s00464-021-08867-3
29. Garbarino GM, Laracca GG, Lucarini A, et al. Laparoscopic versus open surgery for gastric cancer in western countries: A systematic review and meta-analysis of short- and long-term outcomes. *J Clin Med* 2022; 11 (13): 3590. doi: 10.3390/jcm11133590
30. Wu M, Zhang W, Song YY. Laparoscopic versus open approach for Siewert type II/III adenocarcinoma of the esophagogastric junction: A systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2022; 39 (5-6): 210-223. doi: 10.1159/000528912

4. 2. ЕНДОСКОПСКА ТЕРАПИЯ

4. 2. 1. МУКОЗНА РЕЗЕКЦИЯ И СУБМУКОЗНА ДИСЕКЦИЯ

Александър КАЦАРОВ

ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При ранен карцином на хранопровод (КХ) ендоскопска субмукозна дисекция (ЕСД), сравнена с ендоскопска мукозна резекция (ЕМР), демонстрира ли терапевтично превъзходство по отношение на лечебна резекция, анблок резекция, честотата на рецидив и усложнения?

PICO 2. При *Barrett*-асоциирана неоплазия с размер под 10 mm и без ендоскопски данни за субмукозна инвазия (Paris 0-IIa, 0-IIb) приложение на ЕСД, сравнена с ЕМР, демонстрира ли превъзходство по отношение на анблок резекция, честота на рецидив и времетраене на процедура?

PICO 3. При *Barrett*-асоциирана неоплазия с размер над 20 mm и с ендоскопски данни за субмукозна инвазия (Paris 0-Is, 0-IIc) приложение на ЕСД, сравнено с ЕМР, демонстрира ли превъзходство по отношение анблок резекция и честота на рецидив?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Метаанализ от 2021 г., включващ 22 проучвания и 2752 пациенти, пряко съпоставя ендоскопските методики ЕМР и ЕСД по отношение на анблок резекция, честота на възникване на рецидив и дългосрочна преживяемост. Девет проучвания включват пациенти с плоскоклетъчен карцином, осем – пациенти с *Barrett*-асоциирана неоплазия, три публикации включват

плоскоклетъчен карцином и две проучвания – при пациенти с ранен КХ без хистологична верификация. От 2752 пациенти ЕСД е извършено при 1419, а ЕМР – при 1219, а две проучвания не съобщават брой пациенти във всяка подгрупа. Две от включените проучвания са рандомизирани, докато останалите 20 са ретроспективни. По отношение на анблок резекция се установява, че е достоверно по-висока при пациенти, при които е извършена

ЕСД, сравнена с ЕМР, без значение от размер на лезията (OR 36.32; 95%CI 20.64-63.91, $p < 0.0001$; $I^2 = 58.1\%$). От резултатите се установява и значимо по-ниска честота на локален рецидив при ЕСД срещу ЕМР (OR 0.10; 95%CI 0.06-0.15, $p < 0.0001$; $I^2 = 28.3\%$).¹

Друг метаанализ, включващ 8 проучвания с общо 1080 пациенти, от които 488 с извършена ЕСД и 744 с ЕМР, потвърждава гореописаните резултати. Честотата на анблок резекцията е коментирана в 8 проучвания, като между тях няма хетерогенност ($p = 0.26$; $I^2 = 22\%$). Установява се по-висока честота на анблок резекция, независимо от размер на лезия (OR 52.76; 95%CI 25.57-108.84, $p < 0.001$) в ЕСД група – 97.1% (435/448) срещу ЕМР група – 49.3% (367/744).

Седем проучвания предоставят информация за честота на лечебна резекция, като между тях съществува значителна хетерогенност ($p = 0.02$; $I^2 = 71\%$), поради това за извършване на анализа е приложен модел на случаен ефект.

Резултатите за куративна резекция дават превъзходство на ЕСД (92.3%; 362/392) срещу ЕМР (52.7%; 337/639) (OR 13.9; 95%CI 4.84-39.95, $p < 0.001$). Седем проучвания включват информация за честотата на възникване на локален рецидив, между които не е установена хетерогенност ($p = 0.80$; $I^2 = 0\%$). По отношение на риск за възникване на локален рецидив предимството е за ЕСД – 0.3% (1/398) срещу 11.5% (80/695) (OR 0.08; 95%CI 0.03-0.23, $p < 0.001$).²

PICO 2

В метаанализ на *Chunyao Han, et al.* е проведен и субгрупов анализ, базиран на хистологичен субтип на резекционна лезия. В подгрупа с *Barrett*-асоцирана неоплазия с размер под 10 mm не се установява статистически значима разлика за анблок резекция, извършена чрез ЕСД в сравнение с ЕМР, при по-дълга продължителност за ЕСД (OR 3.02; 95%CI 0.45-20.61, $p = 0.256$, $I^2 = 19.2\%$).¹

Рандомизирано клинично проучване, включващо 40 пациенти с *Barrett*-ов хранопровод (БХ) и фокус на високостепенна дисплазия или ранен аденокарцином, разделени в две равни групи по 20 за ЕСД и ЕМР, разглежда R0-резекция, ремисия след манипулация и честотата на възникване на усложнения. Резултатите показват по-висока честота на R0-резекция при ЕСД срещу ЕМР подгрупи (10/17 (58.8%) срещу 2/17 (11.8%)) ($p = 0.01$), като липсва статистически значима разлика в ремисия от неоплазия. При проследяване в рамките на 24 месеца при един пациент в ЕСД групата е наблюдаван рецидив на аденокарцином.⁴

PICO 3

В метаанализ на *Chunyao Han, et al.* и проведен подгрупов анализ за хистологичен субтип се установява превъзходството на ЕСД срещу ЕМР при анблок резекция на лезии над 20 mm (OR 54.84; 95%CI 13.86-217.05, $p < 0.0001$; $I^2 = 73.4\%$).

Това се потвърждава от втори метаанализ, разглеждащ безопасност и ефективност при извършване на ЕСД за *Barrett*-асоциирана неоплазия. Включени са 11 проучвания с 501 пациенти и среден размер на оперирана лезия 27 mm. От резултатите се установява честота на анблок резекция в

92.9% (95%CI 90.3-95.2%, Cochran Q test $p = 0.10$, $I^2 = 37.1\%$), а честотата на рецидив при средно проследяване от 22.9 месеца е 0.16% (95%CI 0.1-0.3%), Cochran Q test $p = 0.51$; $I^2 = 0$).³ Рандомизирано клинично проучване на *Teheggen G, et al.* потвърждава тези данни.⁴

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При ранен карцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат извършване на ендоскопска субмукозна дисекция пред ендоскопска мукозна резекция поради по-високата честота на анблок резекция и по-нисък риск от рецидив [високо качество на доказателства].

PICO 2

При пациенти с *Barrett*-асоциирана неоплазия с размер под 10 mm и без ендоскопски данни за субмукозна инвазия (*Paris 0-IIa, 0-IIb*) клиницистите трябва да предпочитат извършване на ендоскопска мукозна резекция пред ендоскопска субмукозна дисекция поради съпоставими резултати, но по-кратко процедурно време (умерено качество на доказателства).

PICO 3

При пациенти с *Barrett*-асоциирана неоплазия с размер над 20 mm и съмнение за субмукозна инвазия (*Paris 0-Is, 0-IIc*) клиницистите трябва да извършват ендоскопска субмукозна дисекция поради по-високата честота на анблок резекция и по-ниска честота на локален рецидив [умерено качество на доказателства].



- При установен ранен карцином на хранопровод и невъзможност за извършване на ендоскопска субмукозна дисекция в съответно болнично заведение, извършило диагностиката, пациентът следва да се насочи към високоспециализиран гастроентерологичен център за лечение.
- При Barrett-асоциирана неоплазия от основно значение за последваща терапевтична манипулация и избор между ендоскопска мукозна резекция или ендоскопска субмукозна дисекция е размер на лезията и установяване на дълбочина на инвазия чрез прилагане на високоспециализирани ендоскопски методики.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Han Ch, Sun Y. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2021; 34 (4): doaa081. DOI: 10.1093/dote/daaa081
2. Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (18): 5540-5547. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5540.
3. Yang D, Zou F, Xiong S, et al. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018; 87 (6): 1383-1393. doi: 10.1016/j.gie.2017.09.038
4. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut* 2017; 66 (5): 783-793. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310126

4. 2. 2. АБЛАТИВНА ТЕРАПИЯ

Александър КАЦАРОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с диагностициран *Barrett*-ов хранопровод (БХ) с ниска степен на дисплазия радиофреквентна аблация (РФА), сравнена с ендоскопско проследяване, демонстрира ли превъзходство за ограничаване на прогресия на дисплазия и преход към карцином на хранопровод (КХ)?

PICO 2. При БХ и полипoidни лезии, третирани с ендоскопска мукозна резекция (EMR), извършване на РФА на остатъчен сегмент демонстрира ли полза по отношение прогресия на болестта?

PICO 3. При БХ, съчетан с дисплазия и карцином в сегмента, извършване на EMR на карцином с последваща РФА на диспластични зони, сравнено с тотална EMR на сегмента, демонстрира ли съпоставима ефективност по отношение на честота на рецидив и усложнения?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Метаанализ, сравняващ РФА с ендоскопско проследяване, разглежда прогресия на дисплазия от ниска към висока степен и преход към КХ.¹ Анализът включва 543 пациенти с нискостепенна дисплазия, разделени в две групи (234 пациенти с извършена РФА и 309 пациенти, проследявани ендоскопски). Резултатите показват, че прогресия към високостепенна дисплазия и КХ е достоверно по-ниска при пациенти, лекувани чрез РФА, в

сравнение с групата с ендоскопско проследяване (OR 0.17; 95%CI 0.04-0.65, $p = 0.01$). При разглеждане по отделно се установява както по-нисък преход от нискостепенна към високостепенна дисплазия в РФА групата (OR 0.23; 95%CI 0.08-0.61, $p = 0.003$), така и по-нисък преход към КХ (OR 0.44; 95%CI 0.17-1.16, $p = 0.09$). При този метаанализ е установена средна степен на хетерогенност $I^2 = 63.1$.¹

Друг метаанализ, сравняващ РФА срещу ендоскопско проследяване от три рандомизирани клинични проучвания с общо 282 пациенти, също потвърждава гореописаните данни.² Честотата на преход от нискостепенна към високостепенна дисплазия и КХ е достоверно по-нисък при РФА групата спрямо ендоскопски проследяваната група (RR 0.25; 95%CI 0.07-0.93, $p = 0.04$, със средна степен на хетерогенност $I^2 = 55\%$). При разглеждане поотделно на прогресия от нискостепенна към високостепенна дисплазия се установява много по-ниска честотата в РФА групата спрямо ендоскопско проследяване (RR 0.25; 95%CI 0.07-0.71, $p = 0.01$, с ниска степен на хетерогенност $I^2 = 15\%$).²

Трети метаанализ, включващ 8 проучвания с общо 619 пациенти, сравняващ прогресия от нискостепенна към високостепенна дисплазия и КХ при пациенти, третиран с РФА спрямо ендоскопско проследяване, потвърждава резултати, изнесените в предходните два анализа.³ Докладва се много по-ниска честота на прогресия от нискостепенна към високостепенна дисплазия и КХ при пациенти, третиран с РФА, срещу проследявани ендоскопски (OR 0.07; 95%CI 0.02-0.22, $I^2 = 26\%$).³

РІСО 2

Систематичен анализ на 1799 проучвания включва 70 публикации в пълен текст и сравнява честота на метакронна неоплазия в остатъчен сегмент след извършени ЕМР и при пациенти с комбинация от ЕМР и РФА. При

болни с ЕМР и последваща аблация се установява, че честотата на метакронна неоплазия е много по-ниска, сравнено със случаи, третирани със самостоятелна ЕМР (16.5% срещу 29.9%, $p = 0.0014$).⁴ От друга страна, извършване на самостоятелна ЕМР е важен предиктор за възникване на рецидивна дисплазия (RR 2.5; 95%CI 1.52-3.85, $p = 0.0003$).

В рандомизирано проспективно клинично проучване на *Manner H, et al.*, сравняващо ЕМР с последваща РФА срещу самостоятелна ЕМР, се потвърждават резултатите. Проучването е прекратено преждевременно, като след двегодишно проследяване се установява, че честотата за възникване на рецидив е достоверно по-висока в групата със самостоятелна ЕМР, сравнено с групата с ЕМР плюс РФА (36.7% срещу 3%).⁵

РІСО 3

Метаанализ от 2017 г., включващ 19 проучвания с общо 1521 пациенти, съпоставя директно извършване на ЕМР и последваща РФА срещу тотална ЕМР при БХ с дисплазия и карцином. Групата с извършени ЕМР и РФА е съставена от 774 пациенти от общо 9 проучвания, а групата с тотална ЕМР е с 751 случая от общо 11 проучвания. При първата група се установява честота на ерадикация на диспластични промени и карцином в 93.4% (95%CI 90.8-96.1%; $I^2 = 46\%$), а в групата с тотална ЕМР честотата е 94.9% (95%CI 92.2-97.5%; $I^2 = 72\%$). Получените резултати не установяват статистически значима разлика по отношение на ерадикация на дисплазия и карцином.

По отношение на усложнения се наблюдава достоверна разлика в полза на групата с тотална ЕМР. Получени са следните резултати: в групата с ЕМР и РФА честота на стриктури е 10.2% (95%CI 6.5-13.8%; $I^2 = 59.4\%$), на кървене – 1.1% (95%CI 0.4-1.8%; $I^2 = 0\%$), на перфорация – 0.2% (95%CI -0.1-0.5%,

$I^2 = 0\%$), а в групата с тотална ЕМР честота на стриктури е 33.5% (95%CI 18.9-48.1%; $I^2 = 96.4\%$), на кървене – 7.5% (95%CI 4.2-10.8%; $I^2 = 69.4\%$) и на перфорация – 1.3% (95%CI 0.5-2.0%; $I^2 = 0\%$).⁶

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p>PICO 1</p> <p>При пациенти с <i>Barrett</i>-ов хранопровод и нискостепенна дисплазия клиницистите трябва да предпочитат извършване на радиофреквентна аблация пред ендоскопско проследяване с цел намаляване на прогресия към високостепенна дисплазия и карцином [високо качество на доказателства].</p> <p>PICO 3</p> <p>При <i>Barrett</i>-ов хранопровод с дисплазия и интрамукозен карцином клиницистите трябва да предпочитат ендоскопска мукозна резекция плюс радофреквентна аблация пред тотална ендоскопска мукозна резекция поради съпоставими резултати за ерадикация и рецидив и по-ниска честота на усложнения [умерено качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>PICO 2</p> <p>При пациенти с <i>Barrett</i>-ов хранопровод след ендоскопска мукозна резекция по повод полипоидна лезия в сегмента клиницистите биха могли да обсъждат извършване на последваща радиофреквентна аблация с цел снижение на честота на рецидив и метакронна неоплазия [умерено качество на доказателствата].</p>



При диагностициране на Barrett-ов хранопровод с дисплазия и липса на подготвен терапевтичен екип, специализиран за работа с болестта, е уместно клиницистите да насочват към високоспециализиран ендоскопски център за по-нататъшно терапевтично поведение.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Klair JS, Zafar YB, Nagra N, et al. Outcomes of radiofrequency ablation versus endoscopic surveillance for Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis* 2021; 39: 561-568. <https://doi.org/10.1159/000514786>
2. Wang Y, Ma B, Yang S et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation vs. endoscopic surveillance for Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* 2022; 12: 801940. doi: 10.3389/fonc.2022.801940
3. Pandey G, Mulla M, Lewis WG, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radiofrequency ablation in low grade dysplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2018; 50 (10): 953-960. doi: 10.1055/a-0588-5151
4. Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 1200-1206. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.142539>
5. Manner H, Rabenstein T, Pech O, et al. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: A randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy* 2014; 46 (1): 6-12. doi: 10.1055/s-0033-1358813
6. Desai M, Saligram S, Gupta N, et al. Efficacy and safety outcomes of multimodal endoscopic eradication therapy in Barrett's esophagus-related neoplasia: A systematic review and pooled analysis. *Gastrointest Endoscop* 2017; 85 (3): 482-495. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283622848

4. 3. ЕЗОФАГОГАСТРЕКТОМИЯ

4. 3. 1. ЕЗОФАГЕКТОМИЯ ПО *IVOR LEWIS*

Цветан МИНЧЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с карцином на гастроезофагеалната връзка (КГЕВ) езофагектомия по *Ivor Lewis* с торакална анастомоза, сравнена с езофагектомия по *McKeown*, демонстрира ли превъзходство за периоперативни резултати?

PICO 2. При среден и долен плоскоклетъчен карцином на хранопровод (КХ) езофагектомия по *Ivor Lewis*, сравнена с процедура на *Sweet*, демонстрира ли превъзходство за хирургични резултати?

PICO 3. При пациенти с КХ и гастроезофагеална връзка (КГЕВ) тотално мининвазивна езофагектомия по *Ivor Lewis*, сравнена с миниинвазивна езофагектомия по *McKeown*, демонстрира ли превъзходство за периоперативни резултати?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Проведен е метаанализ чрез търсене на съответни литературни изследвания в база данни на Web of Science, Cochrane Library, PubMed и Embase.¹ Резултатите показват, че процедурата на *Ivor Lewis* е свързана с по-нисък процент на инсуфициенция на анастомоза от всички степени (RR 0.67; 95%CI 0.55-0.82, $p = 0.0001$), по-нисък процент на рецидивиращо увреждане на ла-

рингеалния нерв (RR 0.14; 95%CI 0.08-0.25) и по-кратка продължителност на болничен престой (RR 0.13; 95%CI 0.04-0.22). Инсуфициенция от *степен* ≥ 2 , хилоторакс, продължителност на престой в интензивно отделение, степен на следоперативна смъртност, оперативно време, загуба на кръв, честота на R0-резекция и брой на изследвани лимфни възли са сходни между двете групи. Ограничена е информацията за допълнителни фактори, които могат

да повлияят на инсуфициенцията, включително предоперативен хранителен статус, функционален статус, болничен или хирургичен обем, неoadювантно лечение, техника на анастомоза (ръчно защита срещу механичен ушивател) и някои съпътстващи заболявания. В този смисъл авторите заключават, че сравнимостта на двете групи не може да бъде напълно оценена.

РІСО 2

Систематичен анализ показва сборни данни за краткосрочни и дългосрочни събития след езофагектомия на *Ivor Lewis* и *Sweet*, което е единствен и най-голям метаанализ за средна и долна локализация на КХ. ² Резултатите показват, че времето за езофагектомия на *Sweet* е по-кратко и броят на дисецирани лимфни възли при *Ivor Lewis* са с тенденция да бъде по-висок. Няма статистически значими разлики в следоперативен болничен престой, следоперативни усложнения, честота на повторни операции и 5-годишна преживяемост между двете процедури. Процедурата на *Sweet* може да съкрати времето за операция (MD 104.30; 95%CI 64.01-144.59, $p < 0.01$) в сравнение с *Ivor Lewis*. Шест от включените проучвания показват, че продължителността на езофагектомия по *Ivor Lewis* е удължена, което може да се обясни със сложност на торакоабдоминалните процедури и необходимост от промяна на позицията интраоперативно. Значителна хетерогенност е установена след комбиниран анализ ($I^2 = 88\%$, $p < 0,01$); използван е и модел на произволни ефекти, който показва, че могат да бъдат събрани повече

лимфни възли при пациенти, подложени на процедура по *Ivor Lewis* (MD = 4.04; 95%CI 1.44-6.59, $p < 0.01$).

РІСО 3

Спред метаанализ напълно минимално инвазивната езофагектомия на *Ivor Lewis* е свързана с подобрен резултат по отношение на травмата на възвратен ларингеален нерв, продължителност на болничен престой и загуба на кръв в сравнение с напълно минимално инвазивната езофагектомия на *McKeown*. ³ Доказателствата обаче са ограничени с умерено качество и с риск от пристрастия. Понастоящем се провежда рандомизирано контролирано проучване (интраторакална срещу цервикална анастомоза след трансторакална езофагектомия: ICAN проучване), за да се покаже дали минимално инвазивна езофагектомия по *McKeown* или минимално инвазивна езофагектомия на *Ivor Lewis* трябва да се предпочитат при пациенти, при които и двете процедури са онкологично осъществими. Честотата на инсуфициенции е 5.2% след езофагектомия по *McKeown* и 4.7% след езофагектомия по *Ivor Lewis* (RR 1.39; 95%CI 0.90- 2.15, $p = 0.14$). Напълно минимално инвазивна езофагектомия по *Ivor Lewis* е свързана с по-ниска честота на травма на ларингеален нерв (RR 6.70; 95%CI 3.09-14.55, $p < 0.001$), по-кратка продължителност на болничен престой (SMD 0.17; 95%CI 0.06-0.28, $p = 0.002$) и по-малка загуба на кръв (SMD 0.69; 95%CI 0.25-1.12, $p = 0.002$) в сравнение с напълно минимално инвазивна езофагектомия по *McKeown*. Липсват значими разлики между групите по отношение на другите крайни параметри. ⁴

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При пациенти с карцином на гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да предпочитат езофагектомия по *Ivor Lewis* с торакална анастомоза поради по-добри периперативни резултати [умерено качество на доказателства].

PICO 2

При плоскоклетъчен карцином на дистален хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да предпочитат езофагектомия по *Ivor Lewis* поради по-добра абдоминална и торакална лимфна дисекция [умерено качество на доказателства].

PICO 3

При карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да предпочитат тотално миниинвазивна езофагектомия по *Ivor Lewis* поради по-ниска честота на периперативни усложнения [умерено качество на доказателства].



- **Тотално миниинвазивна езофагектомия и роботизирана миниинвазивна езофагектомия генерират по-добри постоперативни хирургични и онкологични резултати в сравнение с отворена езофагектомия.**
- **Оптималната лимфаденектомия при карцином на хранопровод с положителни възли е 10 възли за pT1, 15 възли за pT2 и 29 до 50 възли за pT3/T4. Ръководството на NCCN препоръчва да се извърши цялостна дисекция, за да се идентифицират всички лимфни възли с най-малко 15 броя за патологична оценка, необходими за адекватно N-стадиране при пациенти, подложени на езофагектомия без предоперативно лъчехимиолечение.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Xsing H, Hu M, Wang Z, et al. Short-term outcomes of Ivor Lewis vs. McKeown esophagectomy: A meta-analysis. *Front Surg* 2022; 9. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.950108>
2. Xue Y, Chen D, Wang W, et al. Comparison of Ivor Lewis and Sweet esophagectomy for middle and lower esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *EClinical Medicine* 2020; 27: 100497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100497>
3. van Workum F, Berkelmans GH, Klarenbeek BR, et al. McKeown or Ivor Lewis totally minimally invasive esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: Systematic review and meta-analysis. *J Thor Dis* 2017; 9 (Suppl 8): S826-S833. doi: [10.21037/jtd.2017.03.173](https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.173)
4. Casas MA, Angeramo CA, Harriott CB, et al. Surgical outcomes after totally minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48 (3): 473-481. doi: [10.1016/j.ejso.2021.11.119](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.11.119)
5. Harriott CB, Angeramo CA, Casas MA, Schlottmann F. Open versus hybrid versus totally minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022; 164 (6): e233-e254. doi: [10.1016/j.jtcvs.2021.12.051](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.12.051)

4. 3. 2. ЕЗОФАГЕКТОМИЯ ПО McKEOWN

Цветан МИНЧЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с карцином на хранопровод (КХ) езофагектомия по *McKeown* с торакална или цервикална анастомоза, сравнена с езофагектомия по *Ivor Lewis*, демонстрира ли сравними периперативни резултати?

PICO 2. При КХ миниинвазивна, сравнена с отворена езофагектомия по *McKeown*, демонстрира ли сравними хирургични резултати?

PICO 3. При КХ и КГЕВ тотално миниинвазивна езофагектомия по *McKeown*, сравнена с тотално миниинвазивна езофагектомия по *Ivor Lewis*, демонстрира ли сравними периперативни и онкологични резултати?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Метаанализ интерпретира резултати от пациенти, подложени на езофагектомия и сравнява периперативни резултати от езофагектомия по *McKeown* с процедури по *Ivor Lewis*.¹ Първична крайна цел е инсуфициенция на анастомозата, а вторични крайни параметри са хилоторакс, рецидивиращо увреждане на ларингеален нерв, продължителност на болничен престой, продължителност на престой в интензивно отделение, процент на следоперативна смъртност, оперативно време, загуба на кръв, процент на

R0-резекция и брой на изследвани лимфни възли. Резултатите показват, че процедурата на *Ivor Lewis* е свързана с по-нисък процент на инсуфициенция на анастомоза от всички степени (RR 0.67; 95%CI 0.55-0.82, $p = 0.0001$), по-нисък процент на рецидивиращо увреждане на ларингеалния нерв (RR 0.14; 95%CI 0.08-0.25) и по-кратка продължителност на болничен престой (RR 0.13; 95%CI 0.04-0.22). Хилоторакс, продължителност на престой в интензивно отделение, степен на следоперативна смъртност, оперативно време, загуба на кръв, честота на R0-резекция и брой на изследвани лимфни

възли са сходни между двете групи. Авторите заключават, че операция по *McKeown* е подходяща главно за тумори в средна трета, изискващи щателна дисекция. Шийната анастомоза позволява постигане на по-добри граници, отколкото при езофагектомия по *Ivor Lewis*. Допълнително управлението на шийна анастомоза в повечето случаи е по-лесна от тази на гръдна анастомоза и свързаните с нея.

РІСО 2

В метаанализ първичен параметър е изтичане на анастомозата, а вторични крайни параметри са всички усложнения, тежки усложнения ($CD \geq 3$), пневмония, белодробни усложнения, изтичане на хилус, инфекция на рана, парализа на ларингеален нерв, доброкачествена стректура на анастомоза, време на работа, загуба на кръв, честота на повторна операция, честота на реинтервенция, продължителност на болничен престой, продължителност на престой в интензивно отделение, следоперативна смъртност (30-, 90-дневна и болнична смъртност), честота на R0-резекция, брой на намерени лимфни възли, качество на живот и разходи.^{2,3} Използван е метод за дихотомични данни, представени като относителен риск (RR) с 95% доверителни интервали (95%CI). Методът на дисперсия е използван за метаанализ на продължителни данни; резултатите са представени като стандартизирана средна разлика (SMD) с 95%CI. Статистическата хетерогенност е оценен с I^2 . При липса на съществена статистическа хетероген-

ност ($I^2 \leq 50\%$) е използван модел с фиксиран ефект; в случай на значителна хетерогенност ($I^2 > 50\%$) е използван модел на произволни ефекти. Според метаанализа потенциалните ползи от миниинвазивна езофагектомия по *McKeown* са по-проксимална граница на резекция и подобрена дисекция на лимфни възли, което може да осигури по-точно патологично стадиране и да подобри преживяемостта на пациентите, особено при среден или горен торакален КХ.

РІСО 3

В метаанализ липсват рандомизирани контролирани проучвания и всички включени публикации са кохортни проучвания с умерен риск от отклонение.² Не е извършен метаанализ за процент на R0-резекция, преживяемост, качество на живот и разходи, тъй като липсват достатъчно различни данни за тези параметри. Честотата на изтичане на анастомоза не се различава между групите (RR 1.39; 95%CI 0.90-10.38, $p = 0.14$). Тотално миниинвазивната езофагектомия по *Ivor Lewis* се свързва с по-ниска честота на рецидивираща травма на ларингеален нерв (RR 6.70; 95%CI 3.09-14.55, $p < 0.001$), по-кратка продължителност на болничен престой (SMD 0.17; 95%CI 0.06-0.28, $p = 0.002$) и по-малка загуба на кръв (SMD 0.69; 95%CI 0.25-1.12, $p = 0.002$). Интервенцията по *Ivor Lewis* е свързана с подобрен резултат за травма на ляв ларингеален нерв, продължителност на болничен престой и загубата на кръв в сравнение с напълно тотално инвазивната езофагекто-

мия по *McKeown*. Доказателствата обаче са ограничени, с умерено качество и с риск от пристрастия. Понастоящем се провежда рандомизирано контролирано проучване (интраторакална срещу цервикална анастомоза след трансторакална езофагектомия: ICAN проучване), за да се покаже дали ми-

нимално инвазивната езофагектомия по *McKeown* или минимално инвазивната езофагектомия по *Ivor Lewis* трябва да се предпочитат при пациенти, при които и двете процедури са онкологично осъществими.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p>РІСО 2</p> <p>За хирургия при карцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат миниинвазивна езофагектомия по <i>McKeown</i> с цел оптимизиране на резекционни граници и лимфна дисекция [умерено качество на доказателства].</p> <p>РІСО 3</p> <p>При плоскоклетъчен карцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат тотално миниинвазивна езофагектомия по <i>McKeown</i> пред тази по <i>Ivor Lewis</i> поради по-добри периоперативни и онкологични резултати. При карцином на дистален хранопровод е допустима оперативна интервенция по <i>Ivor Lewis</i> при спазване на проксимални граници на резекция на хранопровод [високо качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>РІСО 1</p> <p>За хирургия при карцином на хранопровод клиницистите биха могли да обсъждат езофагектомия по <i>McKeown</i> с цервикална анастомоза при тумори в средна трета, изискващи щателна дисекция [умерено качество на доказателства].</p>



- **Миниинвазивна операция на хранопровод трябва да се извършва от много добре подготвен екип за торакална и абдоминална миниинвазивна хирургия. Допустими са хибридни техники в началната крива на обучение за този вид оперативни техники. При съмнение за виталност на трансплантата е уместно използването на ISG (индоицианин) за проверка на кръвоснабдяването му.**
- **На килиницистите се препоръчва задължителна проверка на анастомозата при симптоми на дренажна секреция с вид на стомашно или мътно съдържимо, фебрилитет, аритмия, силна болка, рязка десатурация, пневмоторакс, плеврален излив (включително и контралатерален) или раздуване на трансплантата.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Xsing H, Hu M, Wang Z, et al. Short-term outcomes of Ivor Lewis vs. McKeown esophagectomy: A meta-analysis. *Front Surg* 2022; 9. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.950108>
2. van Workum F, Berkelmans GH, Klarenbeek BR, et al. McKeown or Ivor Lewis totally minimally invasive esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: Systematic review and meta-analysis. *J Thor Dis* 2017; 9 (Suppl 8): S826-S833. doi: 10.21037/jtd.2017.03.173
3. Shanmugasundaram R, Hopkins R, Neeman T, et al. Minimally invasive McKeown's vs open oesophagectomy for cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45 (6): 941-949. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.11.017>
4. Guo W, Ma X, Yang S, et al. Combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy versus open esophagectomy: A meta-analysis of outcomes. *Surg Endosc* 2016; 30: 3873-3881. doi: 10.1007/s00464-015-4692-x

4. 3. 3. ТРАНСХИАТАЛНА ЕЗОФАГЕКТОМИЯ И РАЗШИРЕНА ГАСТРЕКТОМИЯ

Николай БЕЛЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с карцином на гастроэзофагеална връзка (тип II по *Siewert*) (КГЕВ) трансхиатална разширена гастректомия (ТХГ), сравнена с торакоабдоминална езофагектомия (ТАЕ), демонстрира ли превъзходство за постоперативни хирургични резултати, усложнения и периоперативна смъртност?

PICO 2. При карцином на дистален хранопровод трансхиатална езофагектомия (ТХЕ), сравнена с трансторакална езофагектомия (ТТЕ), демонстрира ли превъзходство за постоперативни общи/ хирургични усложнения, хирургични резултати, периоперативна болнична смъртност и дългосрочна преживяемост?

PICO 3. При пациенти с КГЕВ тип II по *Siewert* ТХЕ, сравнена с ТТЕ, демонстрира ли превъзходство за периоперативни хирургични резултати/усложнения, периоперативна смъртност и дългосрочна преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

В метаанализ на 8 проучвания с 1304 пациенти, третиран с ТХГ, и с 1177 пациенти, третиран с ТАЕ, е приложен количествен PRISMA анализ.¹ Едно от проучванията е многоцентрово рандомизирано с 10-годишно проследяване, а 7 са едноцентрови ретроспективни изследвания на проспективно съхранявани данни. Всички нерандомизирани проучва-

ния показват умерен и висок риск от отклонение (I^2 -статистика). Четири от проучванията съобщават за брой на дисецирани лимфни възли след патологично изследване ($n = 825$). Метаанализ на данни от тези 3 проучвания не показва значими разлики между хирургичните подходи по отношение на брой на добити лимфни възли (MD 0.96; 95%CI 3.07-1.15, $p = 0.37$, $I^2 = 50\%$). По отношение на честота на негативни резекционни линии

5 от включените проучвания съобщават за честота на R0-резекции ($n = 958$). *Parry et al.* съобщават за по-висок процент на R0-резекция след ТАЕ в сравнение с ТХГ, а *Sasako et al.* и *Johansson et al.* имат малко по-висок процент в групата на ТХГ, без да се прави разлика между видовете КГЕВ. В проучване на *Kaupilla et al.* процентът на R0-резекция е сравним между групите. Метаанализът не показва статистически значими разлики между двата хирургични подхода по отношение на честота на R0-резекция (OR 0.97; 95%CI 0.57-1.63, $p = 0.90$, $I^2 = 38\%$). Броят на пациенти, регистрирани с инсуфициенция на анастомоза, е докладван отделно в 6 проучвания. Като цяло, докладвани са 112 инсуфициенции на анастомоза при 969 пациенти и са потвърдени с ендоскопия или компютър-томография (КТ). Общият процент на инсуфициенция на анастомоза е 13,8% след ТАЕ и 9,2% след ТЕГ. Въпреки това, метаанализът на всички данни не показва статистически значима разлика между двата подхода (OR 1.13; 95%CI 0.69-1.86, $p = 0.63$, $I^2 = 0\%$). Не е установена разлика в 30-дневна смъртност (OR 1.53; 95%CI 0.90-2.61, $p = 0.11$). Шест проучвания анализират постоперативна заболяемост и отчитат по-висока честота на постоперативни усложнения след ТАЕ (OR 1.53; 95%CI 0.90-2.61, $p = 0.11$), но методът за оценка се различава значително между отделните проучвания. Въпреки това, по-висок процент на следоперативна заболяемост е открит след ТАЕ (OR 1.55; 95%CI 1.12-2.14, $p = 0.008$).

PICO 2

В метаанализ са анализирани 50 проучвания, в които 7527 пациенти с карцином на хранопровод (КХ) са третирани с ТТЕ или ТХЕ.² Идентифицирани са 138 пациенти от 3 рандомизирани контролни проучвания (РКП). Това е единствен метаанализ, изследващ разлика между ТТЕ и ТХЕ. Резултатите показват, че ТХЕ редуцира белодробни и раневи усложнения – 12.7% срещу 18.7% (95%CI 1.29-1.68), изтичане на лимфа – 1.4% срещу 2.4% (95%CI 1.05-2.72) и сигнификантно намалява престоя в интензивни отделения – 9.1“5.3 срещу 11.2“6.2 ($p = 0.0001$) и болничен престой – 17.8“10.3 срещу 21.0“16.2 ($p = 0.0001$). Методът на ТТЕ е неблагоприятен по отношение на сърдечни усложнения – 19.5% срещу 6.6% (95%CI 0.27-0.41), парализа на гласни връзки – 9.5% срещу 3.5% (95%CI 0.27-0.47) и инсуфициенция на анастомоза – 13.6% срещу 7.2% (95%CI 0.45-0.63). В най-голямото рандомизирано контролирано проучване са включени 220 пациенти с аденокарцином на среден и дистален хранопровод ($n = 90$) или стомашна кардия, засягаща дистален хранопровод ($n = 130$).³ При 95 от тях е извършена ТХЕ, а при 110 – ТТЕ и 15 са изключени от проучването. Резултатите показват, че ТХЕ е свързана със значимо по-малко белодробни усложнения – 29% срещу 65% ($p = 0.001$), по-малко хилозно изтичане – 2% срещу 11% ($p = 0.02$), по-кратка продължителност на механична вентилация с по-кратък престой в интензивно отделение – 2 срещу 6 ($p = 0.001$) и по-кратък болничен престой – 15



срещу 19 ($p = 0.001$). Сърдечни усложнения – 17% срещу 30% ($p = 0.10$), инсуфициенция на анастомоза – 15% срещу 18% ($p = 0.85$), парализа на гласни връзки – 14% срещу 24% ($p = 0.15$) и инфекциозни раневи усложнения не се различават достоверно между ТХЕ и ТТЕ. Резултатите показват, че ТХГ се характеризира с несигнификантно по-ниска вътреболнична смъртност – 5.7% срещу 9.2% (95%CI 1.89-1.42). По отношение на дългосрочни резултати нивата на тригодишна преживяемост – 25% срещу 26.7% (95%CI 0.83-1.07) и петгодишна преживяемост – 21.7% срещу 23.0% (95%CI 1.18-0.96) не се различават достоверно между двата модела на оперативно лечение. В рандомизирано контролирано проучване *Hulscher et al.* (2002) включват 220 пациенти с аденокарцином на среден и дистален хранопровод ($n = 90$) или стомашна кардия, засягаща дистален хранопровод ($n = 130$); при 95 от тях е извършена ТХГ, а при 110 – ТТЕ. По отношение на болнична смъртност не се установява разлика между двата подхода – 2% срещу 5% ($p = 0.45$). Дългосрочните резултати на оригиналното рандомизирано проучване са анализирани от *Omloo et al.* (2007); данните не показват разлика в петгодишна преживяемост – 34% срещу 36% ($p = 0.71$) между двата подхода, въпреки че има продължаваща тенденция за по-добри резултати след ТТЕ. Анализът на подгрупите показва, че петгодишната преживяемост на пациенти с ограничено нодално засягане е по-добра при ТТЕ – 23% срещу 64% ($p = 0.02$). Статиите са дефинирани в три групи: първата група съдържа само

рандомизирани проучвания, втората – сравнителни проучвания, включително рандомизирани, а третата – всички проучвания, включително рандомизирани, нерандомизирани сравнителни и несравнителни проучвания. За статистическите изчисления стойностите от несравнителните проучвания, засягащи както трансторакални, така и трансхиатални резекции, са изчислени поотделно и след това са разгледани като едно сравнително изпитване. Стойностите на p за сравнение на средни стойности на количествени резултати са изчислени чрез формула за t -тест на *Student*. Стандартното отклонение, получено в общата група, е използвано за рандомизираните и сравнителните документи. Относителните рискове на качествените параметри са изчислени с помощта на оценката на *Mantel-Haenszel* за общ относителен риск, използвайки трансхиаталното рамо като референтна група.

РІСО 3

В метаанализ са включени 9 ретроспективни проучвания, 2 рандомизирани контролирани проучвания (РКП) и са анализирани 2331 пациенти.⁴ Качеството на РКП е оценено с помощта на точкова система *Jadad* (*Jadad score system*), а за ретроспективните проучвания е използвана скалата на *Newcastle-Ottawa* за оценка на качество според подбор, сравнимост и експозиция. Дадено изследване се определя като висококачествено, ако получи 6 или повече от максимум 9 точки. Моделът на случайни ефекти е използван за идентифициране на значима хетерогенност, а статистиче-

ската хетерогенност сред проучванията е измерена с помощта на теста χ^2 преди метаанализа със стойности на $p < 0.05$. Извършено е количествено определяне на хетерогенност с помощта на I^2 -мярка и I^2 -стойност, като 75%, 50% и 25% се считат съотв. за висока, умерена и ниска хетерогенност; при висока хетерогенност са извършени субгрупови анализи. Резултатите показват, че в групата на ТХЕ са наблюдавани снижена интраоперативна загуба на кръв (WMD -60.57; 95%CI -107.30-13.83, $p = 0.01$), по-кратък болничен престой (без значима хетерогенност – $\text{Chi}^2 = 2.79$, $\text{df} = 3$, $p = 0.43$, $I^2 = 0\%$) (WMD -1.95; 95%CI -2.24-1.67, $p < 0.01$), по-ниска честота на белодробни усложнения (използван е модел на случайните ефекти за хетерогенността – $\text{Tau}^2 = 0.15$; $\text{Chi}^2 = 9.19$, $\text{df} = 6$, $p = 0.16$, $I^2 = 35\%$) (OR 0.44; 95%CI 0.27-0.73, $p < 0.01$) и по-добра 3-годишна обща преживяемост (ОП) (без значима хетерогенност – $\text{Chi}^2 = 8.66$; $\text{df} = 8$; $p = 0.37$, $I^2 = 8\%$) (OR 0.79; 95%CI 0.64-0.97, $p = 0.02$). Няма значими разлики по отношение на продължителност на опе-

рацията ($\text{Tau}^2 = 2074.55$; $\text{Chi}^2 = 392.18$, $\text{df} = 3$, $p < 0.01$, $I^2 = 99\%$) (WMD -5.00; 95%CI -49.88-39.88, $p = 0.83$), степен на R0-резекция ($\text{Tau}^2 = 0.11$; $\text{Chi}^2 = 6.59$, $\text{df} = 4$, $p = 0.16$, $I^2 = 39\%$) (OR 1.14; 95%CI 0.71-1.82, $p = 0.60$), брой на дисецирани лимфни възли (при сигнификантна хетерогенност – $\text{Tau}^2 = 19.23$; $\text{Chi}^2 = 2060.55$, $\text{df} = 5$, $p < 0.01$; $I^2 = 100\%$) (WMD 2.58; 95%CI -1.02-6.19, $p = 0.16$), периперативна смъртност (OR 0.86; 95%CI 0.43-1.71, $p = 0.67$) и заболяемост (OR 0.78; 95%CI 0.51-1.20, $p = 0.26$), степен на коремни усложнения ($\text{Tau}^2 = 1.22$; $\text{Chi}^2 = 11.73$, $\text{df} = 4$, $p = 0.02$, $I^2 = 66\%$) (OR 2.20; 95%CI 0.63-7.67, $p = 0.22$), инсуфициенция на анастомоза (с минимална хетерогенност – $\text{Chi}^2 = 6.33$, $\text{df} = 5$, $p = 0.28$, $I^2 = 21\%$) (OR 0.96; 95%CI 0.58- 1.61, $p = 0.88$). От общо 1845 пациенти от 9 проучвания 845 са подложени на ТХЕ, а при 1000 е извършена ТТЕ, като 5- годишната преживяемост е значимо подобрена след ТХЕ в сравнение с ТТЕ ($\text{Chi}^2 = 1.96$, $\text{df} = 8$, $p = 0.98$, $I^2 = 0\%$) (OR 0.78; 95%CI 0.62-0.98, $p = 0.03$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При пациенти с карцином на гастроезофагеална връзка (тип II по *Siewert*) клиницистите трябва да предпочитат извършване на трансхиатална разширена гастректомия пред торакоабдоминална езофагектомия с цел намаляване на честота на постоперативни усложнения [високо качество на доказателства].

СИЛНА

RICO 2

При пациенти с карцином на дистален хранопровод клиницистите трябва да предпочитат извършване на трансхиатална пред трансторакална езофагектомия с оглед по-малка честота на белодробни и инфекциозни усложнения, по-кратък престой в интензивни отделения и в болница [високо качество на доказателства].

RICO 3

При пациенти с карцином на гастроезофагеална връзка тип II по *Sewert* клиницистите трябва да предпочитат трансхиатална езофагектомия с оглед на по-ниска честота на периперативни усложнения и по-добра преживяемост [високо качество на доказателства].



- При пациенти с карцином на гастроезофагеалната връзка тип II по *Siewert* извършване на трансхиатална разширена гастректомия редуцира риска от усложнения и подобрява постоперативните хирургични резултати.
- При пациенти с карцином на дистален хранопровод може да бъде извършена трансхиатална езофагектомия при липса на клинични данни за метастатично засегнати регионални лимфни възли.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Heger P, Blank S, Gooßen K, et al. Thoracoabdominal versus transhiatal surgical approaches for adenocarcinoma of the esophagogastric junction—A systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2019; 404 (1): 103-113. <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1745-3>
2. Hulscher JB, Jan GP, Tijssen JB, et al. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: A meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 306-313. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(00\)02570-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(00)02570-4)
3. Hulscher JB, Van Sandick JW, De Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347 (21): 1662-1669. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022343>
4. Hao W, Liang Sx, Fengying Du et al. Transhiatal versus transthoracic surgical approach for Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction: A meta-analysis. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 14 (11): 1107- 1117. doi: 10.1080/17474124.2020.1806710

4. 3. 4. МИНИИНВАЗИВНА ЕЗОФАГЕКТОМИЯ

Цветан МИНЧЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с карцином на хранопровод (КХ) миниинвазивна (МИЕ), сравнена с отворена езофагектомия (ОЕ), демонстрира ли превъзходство за хирургични резултати?

PICO 2. При пациенти с КХ прилагане на МИЕ, сравнена с робот-асистирана миниинвазивна езофагектомия (РАМИЕ), демонстрира ли превъзходство за ранни хирургични резултати?

PICO 3. При пациенти с КХ тотално миниинвазивна, сравнена с хибридна, езофагектомия демонстрира ли сравними хирургични резултати?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Метаанализ интерпретира 35 проучвания с общо 5991 докладвани случая, от които 41.5% (1206/2907) са в група с МИЕ и 48.2% (1486/3084) в група с ОЕ група.^{5,6} Докладва се обща периперативна заболяемост от 44.9% (2692/5991).

Установена е ниска хетерогенност сред проучванията ($I^2 = 38.5\%$, $p = 0.012$), така че е използван моделът с фиксирани ефекти. Показателят OR е

0.70 (95%CI 0.626~0.781, $p < 0.05$) и показва, че общото усложнение е достоверно по-ниско в групата на МИЕ.⁴ Многоцентрово рандомизирано контролирано проучване от екипа на TIME сравнява резултати от дългосрочно проследяване на 56 случая с ОЕ и 59 случая с МИЕ и не показва статистически значими разлики в 3-годишната обща преживяемост (ОП) и преживяемост без болест (ПББ) между двете групи. Въпреки че е многоцентрово, проучването включва малък брой случаи, патологично доминирани от аде-

нокарцином, така че са необходими повече данни за дългосрочна ефикасност на МИЕ при плоскоклетъчен карцином.

В друг метаанализ на 1549 пациенти резултатите показват, че МИЕ постига 5-годишна преживяемост, сравнима с тази при ОЕ, като същевременно демонстрира известно превъзходство по отношение на 2-годишната преживяемост.⁸ *Gabriel et al.* използва Националната база данни за рак на САЩ и анализира дългосрочните резултати от МИЕ и ОЕ.⁹ Резултатите показват, че независимо от хистологичния подтип, 3-годишната преживяемост на двете групи не показва статистически значими разлики, а 3-годишната ОП при МИЕ и групите с ОЕ при плоскоклетъчен карцином е съответно 54.7% и 56.3%.

РІСО 2

В систематичен и метаанализ на 21 статии,^{1,13} включващ 9355 пациенти, РАМИЕ се свързва с по-малко белодробни усложнения от МИЕ, но иначе демонстрира подобни резултати^{2,3,14}. Общата оценка на произволните ефекти установява коригирана рискова разлика (RD) от -0,06 (95%CI -0.11 – -0.01), благоприятстваща по-малко белодробни усложнения с РАМИЕ. Няма доказателства за разлики между РАМИЕ и МИЕ в брой на лимфни възли (MD -1.1; 95%CI -2.45-0.25), инсуфициенция на анастомоза (RD 0.0; 95%CI -0.03-0.03), прогнозна кръвозагуба (MD -6.25 mL; 95%CI -18.26- 5.77), парализа на възвратен ларингеален нерв (RD 0.01; 95%CI -0.08-0.10), общи усложнения (RD 0.05; 95%CI - 0.01-0.11) или 90-дневна смъртност (RD -0.01;

95%CI -0.02-0.0). Налице е ниска сигурност на доказателства, че РАМИЕ корелира с по-дълга преживяемост без болест (ПББ) в сравнение с МИЕ. По необединени данни РАМИЕ корелира с по-дълго оперативно време, намален болничен престой и по-малко белодробни и общи усложнения.¹²

РІСО 3

Метаанализ на проучвания сравнява хибридна МИЕ (ХМИЕ) с тотално МИЕ (ТМИЕ).¹⁵ Скалата на Нюкасъл-Отава е използвана за критична оценка на методологичното качество, а първична цел е пневмония. Чувствителността е оценена чрез анализиране на резултати за ХМИЕ с отворен гръден кош срещу ТМИЕ и МИЕ на отворен корем и ТМИЕ поотделно, следователно извършен е анализ на подгрупи за ХМИЕ, асистиран от лапароскопия, срещу ТМИЕ, ХМИЕ, асистирана от торакокопия, срещу ТМИЕ, ХМИЕ по *Ivor Lewis* спрямо ТМИЕ по *Ivor Lewis* и ХМИЕ по *McKeown* срещу ТМИЕ по *McKeown*. Липсват рандомизирани контролирани проучвания; включени са 29 проучвания с общо 3732 пациенти. Проучванията са с нисък до умерен риск от отклонения. В основния анализ общата честота на пневмония е 19.0% след ХМИЕ и 9.8% след ТМИЕ, което не е със значима разлика между групите (RR 1.46; 95%CI 0.97-2.20). Резултатите за ТМИЕ показват по-ниска честота на инфекции на рани (RR 1.81; 95%CI 1.13-2.90) и по-малка прогнозна кръвозагуба (SMD 0.78; 95%CI 0.34-1.22), но с по-дълго оперативно време (SMD -0.33; 95%CI -0.59 – -0.08). При подгрупов анализ асистираната от лапароскопия ХМИЕ корелира с по-висок брой лимфни възли от ТМИЕ, а

ХМИЕ по *Ivor Lewis* корелира с по-нисък процент на анастомозно изтичане от ТМИЕ по *Ivor Lewis*. Като цяло, ТМИЕ се свързва с умерено по-ниска заболеваемост в сравнение с ХМИЕ, но липсват рандомизирани контролирани

доказателства. По-високият процент на инсуфициенции и по-малкият брой лимфни възли, открити след ТМИЕ в анализа на чувствителността, показват, че методът може да има и недостатъци.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При пациенти с карцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат извършване на минимално инвазивна пред отворена езофагектомия с цел снижение на следоперативни усложнения и подобряване на онкологични резултати [умерено качество на доказателства].

РІСО 2

При пациенти с карцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат робот-асистирана миниинвазивна езофагектомия с цел снижение на периперативни усложнения [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

РІСО 3

При пациенти с карцином на хранопровод клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на тотално миниинвазивна пред хибридна поради по-добри следоперативни резултати [умерено качество на доказателства].



■ *Робот-асистирана езофагектомия и реконструкция на хранопровод трябва да се извършват само от сертифицирани за конзолна хирургия гръден и коремен хирург. Хирург, който е извършил 40 случая на робот-асистирана или миниинвазивна езофагектомия годишно, се определя като достатъчно квалифициран.*



- **Медиастиналната и абдоминалната лимфна дисекция се прави по протокола на отворените операции.**
- **Хибридните техники са препоръчителни за хирурзи, които нямат опит за видео/робот-асистирани операции, и те са преходни техники към тотално миниинвазивна операция.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Zhang X, Su Y, Yang Y, et al. Robot assisted esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis* 2018; 10 (6): 3767-3775. doi: 10.21037/jtd.2018.06.81
2. Li B, Yang Y, Sun Y, et al. Minimally invasive esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma – Shanghai chest hospital experience. *J Thorac Dis* 2018; 10 (6): 3800-3807. doi: 10.21037/jtd.2018.06.75
3. Szakó L, Nemeth D, Farkas N, et al. Network meta-analysis of randomized controlled trials on esophagectomies in esophageal cancer: The superiority of minimally invasive surgery. *World J Gastroenterol* 2022; 28 (30): 4201-4210. doi: 10.3748/wjg.v28.i30.4201
4. Wang W, Liu F, Hu T, et al. Matched-pair comparisons of minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis protocol. *Medicine* (Baltimore) 2018; 97 (28): e11447. doi:10.1097/MD.00000000000011447
5. Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, Sun W. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: A meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016; 14 (1): 304. doi:10.1186/s12957-016-1062-7
6. Waqar U, Ahmed S, Taugeer H, Khan MZ. Laparoscopic versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2021; 39 (3_suppl): 194-194. doi: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.194
7. Akhtar NM, Chen D, Zhao Y, et al. Postoperative short-term outcomes of minimally invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer* 2020; 11 (6): 1465-1475. doi: 10.1111/1759-7714.13413
8. Guo W, Ma X, Yang S, et al. Combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy versus open esophagectomy: A meta-analysis of outcomes. *Surg Endosc* 2016; 30: 3873-3881. doi: 10.1007/s00464-015-4692-x
9. Thirunavukarasu P, Gabriel E, Attwood K, et al. Nationwide analysis of short-term surgical outcomes of minimally invasive esophagectomy for malignancy. *Int J Surg* 2016; 25: 69-75. doi: 10.1016/j.ijso.2015.11.023
10. Guo W, Ma X, Yang S, et al. Combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy versus open esophagectomy: A meta-analysis of outcomes. *Surg Endosc* 2016; 30: 3873-3881. doi: 10.1007/s00464-015-4692-x
11. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, et al. Minimally invasive versus open esophageal resection: Three-year follow-up of the previously reported randomized controlled trial: the TIME Trial. *Ann Surg* 2017; 266: 232-236. doi: 10.1097/SLA.0000000000002171
12. Yang Y, Zhang X, Li B, et al. Robot-assisted esophagectomy (RAE) versus conventional minimally invasive esophagectomy (MIE) for resectable esophageal squamous cell carcinoma: Protocol for a multicenter prospective randomized controlled trial (RAMIE trial, robot-assisted minimally invasive Esophagectomy). *BMC Cancer* 2019; 19 (1): 608. doi: 10.1186/s12885-019-5799-6

13. Mederos MA, de Virgilio MJ, Shenoy R, et al. Comparison of clinical outcomes of robot-assisted, video-assisted, and open esophagectomy for esophageal cancer. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open* 2021; 4 (11): e2129228. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.29228
14. Huang Y, Zhao Y-L, Song J-D. Early outcomes with robot-assisted vs. minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis of matched studies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25 (24): 7887- 7897. doi: 10.26355/eurrev_202112_27637
15. van Workum F, Klarenbeek BR, Baranov N, et al. Totally minimally invasive esophagectomy versus hybrid minimally invasive esophagectomy: Systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2020; 33 (8): doaa021. <https://doi.org/10.1093/dote/daaa021>

4. 3. 5. ЛЕВОСТРАННА ТРАНСТОРАКАЛНА И ТОРАКОАБДОМИНАЛНА ЕЗОФАГЕКТОМИЯ

Даниел КОСТОВ, Юлия КАЛЧЕВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При карцином на гастроезофагеална връзка (КГЕВ) левостранна трансторакална (операция на *Sweet*)/торакоабдоминална езофагогастректомия, сравнена с абдоминална транسخиатална разширена гастректомия, демонстрира ли превъзходство за хирургични и онкологични резултати?

PICO 2. При КГЕВ левостранна трансторакална (операция на *Sweet*)/торакоабдоминална езофагогастректомия, сравнена с операция по *Ivor Lewis*, демонстрира ли превъзходство за хирургични и онкологични резултати?

PICO 3. При КГЕВ тип II по *Siewert* левостранна трансторакална (операция на *Sweet*)/торакоабдоминална езофагогастректомия, сравнена с трансабдоминална транسخиатална езофагектомия и операция по *Ivor Lewis*, демонстрира ли сравними хирургична и онкологична ефективност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Засега съществува консенсус, че субтотална езофагектомия с прокси-мална гастректомия, извършени през комбиниран десностранен трансторакален и коремен достъпи, и тотална гастректомия, извършена през абдоминален достъп, са стандартни хирургични стратегии при КГЕВ тип I и III по *Siewert*.¹⁻³ Проблематичен остава достъпът при тумори тип II по *Siewert*, при който са приложими както левостранна трансторакална/торакоабдо-

минална езофагогастректомия, така и трансабдоминална транسخиатална гастректомия.

Метаанализи от 2022 г.⁴ и 2016 г.⁵ върху хирургична стратегия при КГЕВ тип II по *Siewert* установява значимо по-висок процент на следоперативна заболяемост след торакоабдоминален в сравнение с абдомино-транسخиатален достъпи при сравними онкологични резултати. Предимства на левостранна трансторакална/торакоабдоминална езофагектомия са опти-

мален достъп до гастроезофагеалната връзка, възможност за резекция на хранопровод в чисти граници, пълна лимфна дисекция в долен медиастинум и технически лесно изпълнима анастомоза; недостатъци на левостранния трансторакален достъп са тежка хирургична травма, технически трудна дисекция на лимфни басейни 2, 4, 7, 8, 18 и 20 и по-висока честота на следоперативни белодробните усложнения. Друго ограничение на левия торакоабдоминален достъп е в случаи, при които премахването на стомах е наложително и за езофаго-йеюностомия по *Roux-en-Y* е нужна дълга тънкочревна бримка, което е технически трудно постижимо. Предимства на трансабдоминалния достъп са по-лека оперативна травма и пълна абдоминална лимфна дисекция; недостатъците са непълна медиастинална лимфна дисекция, трудно постижима чиста проксимална резекционна граница и технически трудна анастомоза.

Проучване на японски автори установява, че интраабдоминална, а не медиастинална лимфна дисекция е прогностичен фактор с по-голяма тежест при тумори тип II по *Siewert*.⁶ Метастази се регистрират по-често в паракардиални лимфни възли и тези по малка стомашна кривина (басейни 1, 2, 3 и 7).⁷ Пациенти с метастатични медиастинални лимфни възли имат лоша прогноза, дори и след пълна медиастинална лимфна дисекция.

Японско рандомизирано проучване (JCOG9502) сравнява обем на лимфна дисекция в долен медиастинум след левостранен торакоабдомина-

лен достъп срещу абдоминален трансхиатален достъп при пациенти с КГЕВ тип II по III по *Siewert* с езофагеална инвазия ≤ 3 cm.³ Честотата на белодробни усложнения е значимо по-висока в групата с левостранен торакоабдоминален достъп (13% срещу 4%, $p = 0.048$). Петгодишната преживяемост е 37.9% при пациенти с левостранен торакоабдоминален достъп срещу 52.3% при болни с абдоминален трансхиатален достъп. Поради липса на онкологична полза от хипотезата, че левостранният торакоабдоминален достъп подобрява преживяемостта, проучването е преустановено на първия междинен анализ. Загубата на телесно тегло и качеството на живот (КнЖ) са с достоверно по-лоши показатели в групата с левостранен торакоабдоминален достъп.⁸ В крайния анализ след 10-годишно проследяване 5-годишната обща преживяемост (ОП) в групата с левостранен торакоабдоминален достъп е по-лоша от тази с абдоминален трансхиатален достъп (37% срещу 51%, $p = 0.060$).⁹ Въз основа на тези резултати абдоминалният трансхиатален достъп с анблок лимфна дисекция в долен медиастинум е препоръчителен при КГЕВ тип II или III по *Siewert* и езофагеална инвазия ≤ 3 cm.

Ретроспективно кохортно проучване от Азия сравнява резултати след ляв торакоабдоминален и трансабдоминален достъп при пациенти с КГЕВ тип II по *Siewert*, при които се установява тенденция към по-добра преживяемост при абдоминален достъп.¹⁰ Отстранените лимфни възли са повече след абдоминална гастректомия, операцията е по-кратка, а времето за

хоспитализация е достоверно скъсено. Липсва сигнификантна разлика при сравняване честота на резекционни линии при двете групи. Честотата на следоперативни усложнения е два пъти по-високи при пациенти, претърпели ляв торакоабдоминален достъп (28.4% срещу 14.3%), но не е регистрирана разлика за 30-дневна следоперативна смъртност. Японско проспективно проучване препоръчва при тумори тип II по *Siewert* и езофагеална инвазия ≤ 3 cm проксимална резекция на стомах, трансхиатална лимфаденектомия в долен медиастинум с абдоминална дисекция на лимфни басейни 1, 2, 3а, 7, 8а, 9, 11р, 19 и 20.¹¹ Лимфната дисекция на басейн 110 е препоръчителна при инвазия в стена на хранопровод на протежение ≥ 2.0 cm.

Рандомизирано проучване на Japan Clinical Oncology Group (2017 г.) установява, че ляв торакоабдоминален достъп не е оправдан за лечение на КГЕВ тип II по *Siewert* поради висока честота на следоперативни усложнения и сходна преживяемост срещу тази след абдомено-трансхиатален достъп.¹² Авторите препоръчват абдоминален трансхиатален достъп при тумори тип II по *Siewert*. В Япония (Japanese Gastric Cancer Association, 2023) е приет консенсус, че при тумори тип II и III по *Siewert* и туморна инвазия на хранопровод ≤ 3 cm се прилага абдомено- трансхиатален достъп с лимфна дисекция на долния медиастинум.¹³ Взети заедно, съществуващите доказателства не фаворизират определен хирургичен подход по отношение на онкологични резултати. Поради голяма хетерогенност на данни от мета-

анализи са необходими бъдещи рандомизирани проучвания за изясняване на оптималната хирургична стратегия, като две от тях се провеждат към настоящия момент.^{14,15} Дължината на тумора и дълбочината на туморната инвазия трябва да се имат предвид при определяне на оптималния хирургичен подход.

РІСО 2

Прспективно многоцентрово проучване анализира връзка между дължина на туморна инвазия в хранопровод и честота на метастатично засегнати лимфни възли в долен медиастинум (басейн 110). При туморна инвазия на протежение 2.0-3.0 cm честотата на метастази в басейн 110 е 10.8%, при инвазия 3.0-4.0 cm – 20.8%, а при инвазия > 4.0 cm честотата достига 28.6%. Лимфна дисекция на басейн 110 е препоръчителна при инвазия в хранопровод на протежение ≥ 2.0 cm.⁴

Японско проучване (Japanese Gastric Cancer Association, 2023) препоръчва при тумори тип II по *Siewert* и езофагеална инвазия ≥ 3 cm кореман и десностранен трансторакален достъп, езофагектомия с проксимална гастректомия, абдоминална дисекция на лимфни басейни 1, 2, 3а, 7, 8а, 9, 11р, 19, 20 и дисекция на горни, средни и долни медиастинални лимфни възли.¹³ Предимство на левостранната трансторакална/торакоабдоминална езофагогастректомия пред операция по *Ivor Lewis* е, че не изисква промяна в позицията на пациента и се извършва през един разрез; недостатък е техническо

ограничение за дисекция на горни и част от средни медиастинални лимфни възли. Рандомизирано проучване установява, че абдоминална лимфна дисекция на басейни 2-4, 18 и 20 е технически трудна през лява торакотомия и въвличането им компрометира възможността за R0-резекция.¹¹

Мултицентрично проучване анализира модела на лимфогено разпространение при КГЕВ тип II по *Siewert* и установява, че почти 70% метастазират в паракардиални лимфни възли, по-малка кривина и около *a. gastrica sinistra* и само в 15% в долен заден медиастиnum.^{16,17} Обаче при всички пациенти, претърпели левостранна трансторакална/ торакоабдоминална езофагогастректомия, горните медиастинални възли остават неоценени и езофаго-йеюностомия по *Roux-en-Y* е технически трудно изпълнима. Проксимална стомашна резекция е достатъчна по обем, тъй като метастази в басейни 4, 5 и 6 се регистрират рядко. Основното предимство на операцията по *Ivor Lewis* е възможност за лимфна дисекция в горен и среден медиастиnum и около *tr. celiacus*, възможност за нутритивна йеюностома през абдоминален разрез и коректно стадиране; недостатъци са двата разреза, неудобство при смяна на позицията на пациента и вероятно по-силна болка.

Японско проучване върху КГЕВ установява, че честотата на лимфогено метастазиране е > 10% в басейни 1, 2, 3, 7, 9 и 11p, като е засегнат поне един от долните медиастинални лимфни басейни (110, 112pulR, 112pulL).¹⁸ При инвазия в хранопровода ≥ 4 cm басейн 106recR е засегнат в > 10%, както

и някои басейни от горни, средни и долни медиастинални лимфни възли (106recL, 106tbR, 106trL, 107, 108, 110, 111, 112pulR и 112pulL). Авторите препоръчват операция по *Ivor Lewis* при всички пациенти с КГЕВ, който инвазира хранопровода на протежение ≥ 4 cm. Комбинира се с дисекция на лимфни възли по малка кривина и около *a. gastrica sinistra*. При тумори тип I по *Siewert* операция по *Ivor Lewis* е препоръчителна пред тази по *Sweet* поради онкологични предимства, свързани с пълна медиастинална лимфна дисекция и постигане на чисти резекционни повърхности. По-висока честота на лимфогенни метастази или рецидив в медиастиnum се установява в случаи, когато дължината на езофагеална инвазия е повече от 25 mm.

Метастази в медиастинални и лимфни възли около проксимална част на стомах се регистрират в 26% от случаи с тумор на дистален хранопровод и в 25% при пациенти с КГЕВ, затова медиастинална лимфна дисекция е от съществена полза. Таргетна лимфна дисекция може да осигури по-точни резултати и прогностична информация при КГЕВ, което намалява оперативното време и следоперативни усложнения. С индоцианово зелено (ICG) се установява, че при аденокарцином на дистален хранопровод и КГЕВ в 89% първият засегнат басейн е около *a. gastrica sinistra*. В метаанализ на *Chai et al.*, 2019, се установява, че използване на ICG позволява ограничаване на ненужна екстензивна лимфаденектомия.²⁰ След десностранна торакотомия и транسخиатална гастректомия при тумори тип I и II по *Siewert*

не се установява статистически значима разлика в дългосрочната преживяемост при тип II по *Siewert* и значима разлика при тумор тип I по *Siewert* в полза на оперирани с десностранна торакотомия (51% срещу 37%, $p = 0.33$).^{2,22} Десностранна торакотомия е препоръчителна при тумори тип I по *Siewert*, а трансхиатална гастректомия при тип II по *Siewert*.

Систематични анализи от 2019 г., базирани на ретроспективни проучвания с висока хетерогенност, сравнява операция по *Ivor Lewis* с операция по *Sweet* при плоскоклетъчни карциноми на среден и долен хранопровод и установява, че операцията по *Ivor Lewis* е с по-висок обем на лимфна дисекция, но е с по-дълга продължителност.^{23,24} Съществуващите доказателства дават предимство на операцията по *Ivor Lewis* пред левостранна трансторакална/ торакоабдоминална езофагогастректомия при КГЕВ с инвазия на хранопровода на протежение ≥ 3 cm.

РІСО 3

Систематичен анализ върху 7103 болни с КГЕВ сравнява предимства и недостатъци на различни оперативни методи, прилагани в хирургичната практика.²⁵ При тумори, ангажиращи хранопровода в рамките на 5 cm от кардия (тип I по *Siewert*) е препоръчителна езофагектомия с проксимална резекция на стомах, последвани от интраторакална езофаго-гастроанастомоза (операция по *Ivor Lewis*).²⁶ Алтернатива е трансхиатална езофагектомия с цервикална анастомоза (операция по *McKeown*). Нидерландско рандомизи-

рано проучване сравнява трансторакална с трансхиатална езофагектомия и установява сходна следоперативна смъртност в двете групи болни, но по-висока честота на следоперативни усложнения при трансторакална езофагектомия.² Процентът на болни с 5-годишна преживяемост без рецидив (ПБР) е значимо по-висок след операцията по *Ivor Lewis* (39% срещу 27%), но не се установява статистически значима разлика между двете групи болни (39% срещу 29%). При проучване на дългосрочни резултати се регистрира статистически значима разлика в обща преживяемост (ОП) (14%) в полза на операцията по *Ivor Lewis* (51% трансторакален срещу 37% трансхиатален подход). Тумори тип III по *Siewert* се считат за стомашен карцином и хирургична стратегия е тотална гастректомия с резекция на интраабдоминална част на хранопровод, D2-лимфна дисекция и последваща езофаго-еюноанастомоза.¹⁸

За определяне на оперативен подход при тумори тип II по *Siewert* се вземат предвид три онкологични изисквания: постигане на R0-резекция, пълна лимфна дисекция и ниска честота на следоперативни усложнения и смъртност. Анализ от 2023 г. сравнява резултати след операция по *Ivor Lewis* и след тотална гастректомия, комбинирана с трансхиатална дистална езофагектомия и лимфна дисекция в долен медиастинум.²⁷ Установяват се сходни следоперативни резултати по отношение на следоперативни усложнения (57% срещу 47%), инсуфициенцията на анастомоза (14% срещу 12%), белодробни усложнения (33% срещу 28%), следоперативна смъртност (5%

срещу 4%), R0- резекцията (84% срещу 86%) и брой на отстранени лимфни възли (24 срещу 24). Средната преживяемост при пациенти с трансторакален достъп е 43 срещу 33 месеца за групата с абдоминален достъп ($p = 0.02$). Честотата на петгодишна преживяемост е по-висока при болни, третирани с операцията по *Ivor Lewis*, срещу гастректомия (57% срещу 40%, $p = 0.02$). В проучване на *Martin et al.* (2015), включващо две национални база данни на САЩ (ACS-NSQIP, SEER), се анализират резултати след тотална гастректомия и след трансторакална езофагектомия при тумори тип II по *Siewert*.²⁶ Мултивариационен анализ установява, че честотата на следоперативна смъртност не е пряко свързана с оперативната методика (OR 0.54; $p = 0.221$). Средната преживяемост е по-дълга при пациентите с транторакална езофагектомия срещу тотална гастректомия (26 срещу 21 месеца, $p = 0.025$). Изводите са, че оперативната стратегия при КГЕВ тип II по *Siewert* трябва да се основава на локализация, съответни онкологични протоколи и опита на хирурзите в използването на двете техники. Рандомизирано проучване на Japan Clinical Oncology Group (2006) сравнява резултати при пациенти с КГЕВ тип II, III по *Siewert* след трансабдоминална тотална гастректомия в комбинация с резекция на интраабдоминален хранопровода и след езофагогастректомия през ляв торакоабдоминален достъп.³ Проучването е преустановено след първия междинен анализ поради недостатъци на торакоабдоминалния подход, свързани с висок процент на следоперативна

пневмония (13% срещу 4%), загуба на тегло и витален капацитет и без ясно петгодишно постоперативно подобрене. При сравняване на преживяемост след 5 (42% срещу 50%, $p = 0.496$) и 10 години (37% срещу 24%, $p = 0.060$) не се регистрира значима разлика между двете групи.

Авторите препоръчват при тумори тип II по *Siewert* тотална гастректомия с D2-лимфна дисекция в комбинация с резекция на абдоминален хранопровод и трансхиатална лимфна дисекция в долен медиастиnum.⁹ Проучване на Japanese Gastric Cancer Association от 2023 г. сравнява ефективността на трансторакалната и трансхиаталната езофагектомия при пациенти с тумори тип II по *Siewert*.¹³

Известно е, че КГЕВ тип II по *Siewert* метастазира най-често в абдоминални лимфни възли (71%) и само в 30% в медиастиналните лимфни възли. Проучване от 2016 г. доказва, че в 11% от случаите с метастатично засегнатите лимфни възли са в горен медиастиnum, затова авторите препоръчват трансторакален подход при тип II по *Siewert*.²⁹ Друго проучване от 2020 г. съобщава за метастази в 22% в субкаринални, паратрахеални и аортопулмоналните лимфни възли.³⁰ Преживяемостта е статистически достоверно по-кратка в сравнение с тези, при които горепосочените лимфни възли не са метастатично засегнати ($p = 0.009$). Мултицентрично проучване от Япония (2017 г.) съобщава за по-ниска честота на метастатично засегнати медиастинални лимфни възли при тумори тип II по *Siewert*.⁹

В метаанализ от 2022 г. са дефинирани лимфни басейни с прогностично значение при КГЕВ.⁴ Резултатите репорчват лимфна дисекция на долни медиастинални лимфни възли (басейн 110), която вероятно подобрява преживяемостта. Ползите от лимфна дисекция в среден или горен медиастиnum не са убедителни. Лимфните басейни при КГЕВ са класифицирани в три категории според честотата на метастатичното им засягане; лимфна дисекция е силно препоръчителна при първа категория, слабо препоръчителна за втора категория и отсъства препоръка за възли от трета категория. При тумори с инвазия в хранопровода на протежение до 2.0 cm е силно препоръчителна дисекцията на басейн 110 (параезофагеални лимфни възли в долен медиастиnum). При тумори с инвазия на хранопровода до 4.0 cm супрадиафрагмалният лимфен басейн (басейн 111) се явява първа категория, докато задният медиастинален басейн (басейн 112) – втора категория. При тумори с инвазия на хранопровода над 4.0 cm средни медиастинални лимфни възли (субкаринални – басейн 107, средни параезофагеални – басейн 108, възли около ляв главен бронх – басейн 109L) се явяват втора категория и лимфна дисекция е слабо препоръчителна. При тумори с инвазия на хранопровода над 4.0 cm е силно препоръчителна лимфна дисекция (първа категория) в горен медиастиnum, но само на тези около десен възвратен ларитгеален нерв (басейн 106recR). Лимфни възли около ляв възвратен ларингеален нерв (басейн 106recL) са трета категория дори и при езофагеална инвазия на дълго протежение.

Във фаза III проспективно проучване от Япония (JCOG 9502) са сравнени трансхиатален подход с ляв торакоабдоминален достъп при тумори тип II и III по *Siewert*, при които инвазията на хранопровода е на протежение ≥ 3 cm.³ Установена е по-висока честота на белодробни усложнения след ляв торакоабдоминален достъп и проучването е преустановено поради липса на доказателства за предполагаема онкологична полза. CARDIA е първо мултинационално, многоцентрово, проспективно, рандомизирано клинично проучване за определяне на оптимална оперативна стратегия при КГЕВ тип II по *Siewert*.¹⁴ Пациенти в стадии cT3-4a N0/N+ M0 са третираны с неoadjuвантна химиотерапия (FLOT), оперативната интервенция е отворена, лапароскопска или роботизирана, а цели на проучването са ОП, преживяемост без болест (ПББ), качеството на живот (КнЖ), радикалност (R0), следоперативни усложнения, брой и локализация на метастатично засегнати лимфни възли и рентабилност. Хипотезата е, че трансторакалната езофагектомия позволява по-висок процент на радикална резекция и медиастинална лимфна дисекция, водещо до по-дълга ОП, приемливо КнЖ и рентабилност. Сравнена е методиката на трансторакална езофагектомия през десен трансторакален достъп в комбинация с проксимална резекция на стомах. Езофаго-гастроанастомозата е интраторакална (*Ivor Lewis*), а цервикална анастомоза (*McKeown*) не се допуска. Операцията се комбинира с т.нар. 2-field лимфаденектомия, като задължително се отстраняват

лимфните възли в басейни 1-3, 4sa, 7, 8a, 9, 11p, 11d, 12, 106tbR, 106 recR, 107, 108, 109 и 110. Отстраняване на лимфни басейни 106 tbL и 106 recL е преопрѣчителни, но не е задължително. Хистоморфологично се изследват най-малко 25 лимфни възли. Басейнът около d. thoracicus се резецира и изследва задължително. Втората методика е трансхиатална разширена гастректомия с езофаго-йеуноанастомоза по Roux-en-Y. Лимфаденекто-

мията е 2-field и включва отстраняване на не по-малко от 25 лимфни възли. Задължително се изследва проксимална резекционна линия. Отстраняват се лимфни басейни 1-7, 8a, 9, 11p, 11d, 12a, както и долни параезофагеални лимфни възли (басейн 110). Крайните резултатите от проучването предстоят да бъдат публикувани.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При карциноми на гастроезофагеална връзка тип II и III по *Siewert* и туморна инвазия на хранопровод ≤ 3 cm клиницистите трябва да предпочитат абдоминална трансхиатална гастректомия с лимфна дисекция в долен медиастинум пред левостранна трансторакална/торакоабдоминална езофагогастректомия поради по-ниска честота на усложнения [високо качество на доказателства].

РІСО 2

При карцином на гастроезофагеална връзка с инвазия на хранопровод на протежение ≥ 3 cm клиницистите трябва да предпочитат операция по *Ivor Lewis* пред левостранна трансторакална/торакоабдоминална езофагогастректомия поради възможност за по-добър лимфна дисекция [умерено качество на доказателства].

РІСО 3

При карцином на гастроезофагеална връзка тип II *Siewert* клиницистите не трябва да предпочитат левостранна трансторакална/торакоабдоминална езофагогастректомия пред трансабдоминална трансхиатална езофагектомия и операция по *Ivor Lewis* поради по-висока честота на следоперативни усложнения и ограничена лимфна дисекция [умерено качество на доказателства].



Левостранната трансторакална/торакоабдоминална езофагогастректомия не демонстрира онкологични предимства пред останалите хирургични стратегии, прилагани при тумори на гастроезофагеална връзка.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more „personalized“ approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 93-99. doi: 10.3322/caac.21388
2. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1662-1669. doi: 10.1056/NEJMoa022343
3. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 644-651. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70766-5
4. Li Z, Jiang H, Chen J, Jiang Y, et al. Comparison of efficacy between transabdominal and transthoracic surgical approaches for Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 813242. doi: 10.3389/fonc.2022.813242
5. Aurello P, Magistri P, Berardi G, et al. Transthoracically or transabdominally: How to approach adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. A meta-analysis. *Tumori Journal* 2016; 102 (4): 352-360. doi:10.5301/tj.5000517
6. Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, et al. Japan Clinical Oncology Group. Functional outcomes after extended surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2011; 98 (2): 239-245. doi: 10.1002/bjs.7297
7. Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, et al. Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Ten-year follow up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction or gastric cardia. *Br J Surg* 2015; 102 (4): 341-348. doi: 10.1002/bjs.9764
8. Kurokawa Y, Takeuchi H, Doki Y, et al. Mapping of lymph node metastasis from esophagogastric junction tumors: A prospective nationwide multicenter study. *Ann Surg* 2021; 274 (1): 120-127. doi: 10.1097/SLA.0000000000003499
9. Kurokawa Y, Yamaguchi T, Sasako M, et al. Institutional variation in short- and long-term outcomes after surgery for gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: Correlative study of two randomized phase III trials (JCOG9501 and JCOG9502). *Gastric Cancer* 2017; 20 (3): 508-516. doi: 10.1007/s10120-016-0636-y
10. Wu H, Shang L, Du F, et al. Transhiatal versus transthoracic surgical approach for Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction: A meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 14 (11): 1107-1117. doi: 10.1080/17474124.2020.1806710
11. Tao K, Dong J, He S, et al. Surgical Strategies for Siewert type II esophagogastric junction carcinoma: A randomized controlled trial. *Front Oncol* 2022; 12: 852594. doi: 10.3389/fonc.2022.852594
12. Hashimoto T, Kurokawa Y, Mori M, et al. Surgical treatment of gastroesophageal junction cancer. *J Gastric Cancer* 2018; 18 (3): 209-217. doi: 10.5230/jgc.2018.18.e28
13. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer* 2023; 26 (1): 1-25. doi: 10.1007/s10120-022-01331-8

14. Leers JM, Knepper L, van der Veen A, et al. The CARDIA-trial protocol: A multinational, prospective, randomized, clinical trial comparing transthoracic esophagectomy with transhiatal extended gastrectomy in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ) type II. *BMC Cancer* 2020; 20 (1): 781. doi: 10.1186/s12885-020-07152-1
15. Chao Yue, Zhenchang Mo, Xiao Wu, et al. Comparison of thoracoabdominal versus abdominal-transhiatal surgical approaches in Siewert type II adenocarcinoma at the esophagogastric junction: Protocol for a prospective multicenter randomized controlled trial. *Front. Oncol* 2023; 13 Sec. doi.org/10.3389/fonc.2023.1091615
16. Li B, Xiang J, Zhang Y, et al. Comparison of Ivor-Lewis vs Sweet esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2015; 150 (4): 292-298. doi: 10.1001/jamasurg.2014.2877
17. McCulloch P, Ward J, Tekkis PP; ASCOT group of surgeons; British Oesophago-Gastric Cancer Group. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: Initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2003; 327: 1192-1197. doi: 10.1136/bmj.327.7425.1192
18. Yamashita H, Seto Y, Sano T, et al. Japanese Gastric Cancer Association and the Japan Esophageal Society. Results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma. *Gastric Cancer* 2017; 20 (Suppl 1): 69-83. doi: 10.1007/s10120-016-0663-8
19. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: Five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 246 (6): 992-1000; doi: 10.1097/SLA.0b013e31815c4037
20. Chai T, Chen Z, Chen S, et al. Right versus left thoracic approach oesophagectomy for oesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 2019; 9 (7): e030157. doi:10.1136/bmjopen-2019-030157
21. Haverkamp L, Ruurda JP, van Leeuwen MS, et al. Systematic review of the surgical strategies of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction. *Surg Oncol* 2014; 23 (4): 222-228. doi: 10.1016/j.suronc.2014.10.004
22. Xue Y, Chen D, Wang W, et al. Comparison of Ivor Lewis and Sweet esophagectomy for middle and lower esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *EClinicalMedicine* 2020; 27: 100497. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100497
23. Munitiz V, Ortiz A, Ruiz de Angulo D, et al. Results of the different surgical options for the treatment of cancer of the esophagogastric junction: Review of the evidence. *Cir Esp (Engl Ed)* 2019; 97 (8): 445-450. doi: 10.1016/j.ciresp.2019.03.005. Epub 2019
24. Blank S, Schmidt T, Heger P, et al. Surgical strategies in true adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG II): thoracoabdominal or abdominal approach? *Gastric Cancer* 2018; 21 (2): 303-314. doi: 10.1007/s10120-017-0746-1
25. Chen Y, Zhao XK, Xu RH, et al. Transthoracic, thoracoabdominal, and transabdominal surgical approaches for gastric cardia adenocarcinomas: A survival evaluation based on a cohort of 7103 patients. *World J Surg Onc* 2022; 20: 217. doi.org/10.1186/s12957-022-02680-5
26. Martin JT, Mahan A, Zwischenberger JB, et al. Should gastric cardia cancers be treated with esophagectomy or total gastrectomy? A comprehensive analysis of 4,996 NSQIP/SEER patients. *J Am Coll Surg* 2015; 220 (4): 510-520. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.024
27. Pinilla-Morales R, Guerrero-Macias S, Vélez-Bernal J, et al. Diagnosis and treatment of esophagogastric junction tumors. Experience at the National Cancer Institute. *Rev Colomb Cir* 2023; 38: 447-458. doi.org/10.30944/20117582.2250
28. Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: Experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (2): 677-683. doi: 10.1245/s10434-011-1983-x
29. Fuchs H, Hölscher AH, Leers J, et al. Long-term quality of life after surgery for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Extended gastrectomy or transthoracic esophagectomy? *Gastric Cancer* 2016; 19 (1): 312-317. doi: 10.1007/s10120-015-0466-3
30. Leers JM, Knepper L, van der Veen A, et al. The CARDIA-trial protocol: A multinational, prospective, randomized, clinical trial comparing transthoracic esophagectomy with transhiatal extended gastrectomy in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ) type II. *BMC Cancer* 2020; 20 (1): 781. doi: 10.1186/s12885-020-07152-1

4. 3. 6. ПОДХОДИ ЗА РЕКОНСТРУКЦИЯ

Николай БЕЛЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с карцином на хранопровод (КХ) след хибридна минимално инвазивна езофагектомия техника на интраторакална, сравнена с шийна анастомоза, демонстрира ли превъзходство за редуция на постоперативни усложнения, смъртност и за качество на живот (КнЖ)?

PICO 2. При пациенти с карцином на средна и долна трета на хранопровод езофагектомия с торакална, сравнена с шийна анастомоза, демонстрира ли превъзходство за снижение на честота на хирургични усложнения, периперативна смъртност и рецидиви?

PICO 3. При пациенти с КХ след езофагектомия опаковане с оментум на езофагогастроанастомоза, сравнено с техника без оментопластика, демонстрира ли превъзходство за честотата на инсуфициенция на анастомозата?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Липсват систематичен и/или метаанализ. В рандомизирано клинично проучване на 245 пациенти инсуфициенция на анастомоза, налагаща повторна интервенция, се наблюдава при 15 от 122 пациенти (12.3%) с интраторакална анастомоза и 39 от 123 пациенти (31.7%) с шийна анастомоза (31.7%) (OR -19.4%; 95%CI -29.5 – -9.3%).¹ Общата честота на инсуфициенция на анастомоза е 12.3% в групата с интраторакална и 34.1% в групата с шийна анастомоза (OR -21.9%;

95%CI -32.1 – -11,6%). Продължителност на престой в интензивно отделение, ниво на смъртност и общо КнЖ са сравними, но интраторакалната анастомоза е свързана с по-малко тежки усложнения (OR -11.3%; 95%CI -20.4% – -2.2%), по-ниска честота на повтаряща се парализа на възвратен ларингеален нерв (OR -7.3%; 95%CI -12.1 – -2.5%) и по-добро КнЖ в три субдомейна: дисфагия (OR -12.2; 95%CI -19.6 – -4.7), проблеми при преглъщане (OR -10.3; 95%CI -16.4 – 4.2) и проблеми с говор (OR -15.3; 95%CI -22.9 – -7.7).¹

PICO 2

В метаанализ на 3 рандомизирани контролирани проучвания е установена достоверно по-ниска честота на инсуфициенция на анастомоза при пациенти след езофагектомия с торакална анастомоза (OR 3.43; 95%CI 1.09-10.78, $p = 0.03$).² Шийна анастомоза се асоциира със сигнификантно по-висока честота на травматична увреда на възвратен ларингеален нерв (OR 7.14; 95%CI 1.75-29.14, $p = 0.006$). Не се установява значима разлика в периперативна смъртност след торакални и шийни анастомози – 9% ($n = 4$) срещу 14% ($n = 7$) (OR 1.24; 95%CI 0.35-4.41, $p = 0.74$). Не се установява разлика по отношение на бенигнена стеноза на анастомоза, изискваща дилатация (OR 0.79; 95%CI 0.17- 3.87, $p = 0.79$). Локализацията на анастомозата няма значимо влияние върху честотата на туморни рецидиви (OR 2.01; 95%CI 0.68-5.91, $p = 0.21$). Две от трите рандомизирани контролирани проучвания в метаанализа съобщават за продължителност на болничен престой: *Ribet et al.* изчисляват среден болничен престой от 24.2 дни за шийна и 16.6 дни за торакална анастомоза; *Walter et al.* изчисляват медиана на болничен престой, която не се различава значимо между двете групи – 14 срещу 14 дни. Шийната анастомоза не е свързана с достоверно по-висока честота на стриктура, изискваща дилатация (OR 0.79; 95%CI 0.17-3.87, $p = 0.79$). Местоположението на анастомозата не повлиява значимо честотата на туморен рецидив (OR 2.01; 95%CI 0.68-5.91, $p = 0.21$). Само

в едно рандомизирано контролирано проучване е изследвано качеството на живот 6 месеца след операция; оценени са пирозис, регургитация, усещане за стеноза, пълнота в корема, кашлица и болка в раната, като липсва значима разлика между групите с шийна и торакална анастомоза. Статистическата хетерогенност е тествана с помощта на I^2 -тест и данните са обединени с помощта на модела на случаен ефект, тъй като се подозира умерена хетерогенност.

PICO 3

Липсват систематичен и/или метаанализ. Две рандомизирани контролирани проспективни проучвания показват, че покриване на езофагогастралната анастомоза с педикулизирано оментално ламбо намалява честотата на инсуфициенция на анастомозата. Първото проучване е проведено върху 238 пациенти, лекувани за КХ между януари 2000 г. и януари 2006 г.³ Проучването изключва 44 пациенти (18.49%), които са неоперабилни. Болните са разпределени в две групи за лечение от по 97 (А и В) съгласно ограничен план за блокова рандомизация. Пациентите от група А са подложени на езофагогастректомия и увиване на оментума на краче около езофагогастрална анастомоза; пациентите от група В са подложени на езофагогастректомия без използване на оментален графт.

Трансторакална езофагогастректомия по *Ivor Lewis* (ТТЕ) е извършена при 122 пациенти (62.89%), а трансхиатална езофагогастректомия (ТХЕ) е

извършена при 72 (37.11%). Инсуфициенция на анастомоза се наблюдава при 3 пациенти от група А (3.09%) и при 14 (14.43%) от група В. В група А 54 пациенти са третирани с ТХЕ и 43 – с ТТЕ и с дехистенция на анастомозата съотв. при 2 (3.70%) и 1 (2.33%) пациенти. В група В 48 пациенти са третирани с ТХЕ и 49 – с ТТЕ и са с анастомотично изтичане съотв. при 8 (16.26%) и 6 (12.24%). Разликата в честотата на изтичане е статистически значима ($p = 0.005$). Не са установени усложнения, свързани с техниката на оментална присадка, както и разлика в смъртността между двете групи.

Второ проспективно рандомизирано проучване на 291 пациенти, лекувани за КХ, е проведено между януари 2004 г. и декември 2008 г. и изключва 36 пациенти (12%), които са стадиран като неоперабилни.⁴ Пациентите са разпределени в две групи за лечение, които се състоят от 128 пациенти в група А и 127 пациенти в група В съгласно ограничен план за блокова рандомизация. Пациентите от група А са подложени на езофагогастректомия с увиване на педикулизирано оментално ламбо около езофагогастрална ана-

стомоза. Пациентите от група В са подложени на езофаго-гастроаностомаза без оментопластика. Инсуфициенцията на анастомоза се наблюдава при един пациент от група А (1%) и при 7 пациенти от група Б (6%). В група А 33 пациенти са претърпели ТХЕ а при 95 е извършена ТТЕ, което е причина за инсуфициенция на анастомоза съотв. при 1 (3%) и 0 (0%) пациенти. В група В 42 пациенти са третирани с ТХЕ и при 85 е извършена ТТЕ, което води до анастомотично изтичане съотв. при 5 (12%) и 2 (2%) пациенти. Честотата на инсуфициенция на анастомозата в група В е значимо по-голяма от тази в група А ($p < 0.05$). Анастомотични стриктури са отбелязани при 8 пациенти от група А (6%) и 20 пациенти от група Б (16%), като разликата в честотата на анастомотични стриктури между тези две групи е статистически значима ($p < 0.05$). От всички 255 пациенти с езофагогастрална анастомоза 226 (89%) са изписани от болницата в рамките на 15 дни след операция. Няма значима разлика по честота на белодробни усложнения, коремни или гръдни инфекции и продължителност на болничен престой.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При пациенти с карцином на хранопровод след хибридна езофагектомия клиницистите трябва да предпочитат интраторакална анастомоза с оглед по-ниска честота на тежки усложнения и по-добро качество на живот [ниско качество на доказателства].

СИЛНА

PICO 2

При пациенти с карцином на долна и средна трета на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат езофагектомия с интраторакална анастомоза с оглед достоверно по-ниска честота на инсуфициенция и увреда на възвратен ларингеален нерв [високо качество на доказателства].

PICO 3

При пациенти с карцином на хранопровод след езофагектомия клиницистите трябва да прилагат оментопластика на езофагогастроанастомоза с цел достоверно снижение на честота на инсуфициенция на анастомозата [умерено качество на доказателства].



Извършване на торакална анастомоза, опакована с оментум на краче, след езофагектомия намалява честотата на инсуфициенция на анастомозата и на тежки усложнения и подобрява качеството на живот.

ИЗТОЧНИЦИ

1. van Workum F, Bouwense SA, Luyer MD, et al. Intrathoracic versus cervical anastomosis after minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: Study protocol of the ICAN randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17 (1): 2. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.1555>
2. Biere SS, Maas KW, Cuesta MA, et al. Cervical or thoracic anastomosis after esophagectomy for cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2011; 28: 29-35. doi: 10.1159/000322014
3. Bhat MA, MCh MC, Dar MA. Use of pedicled omentum in esophagogastric anastomosis for prevention of anastomotic leak. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1857-1862. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.05.101
4. Dai JG, Zhang ZY, Min JX, et al. Wpping of the omental pedicle flap around esophagogastric anastomosis after esophagectomy for esophageal cancer. *Surgery* 2011; 149 (3): 404-410. doi:10.1016/j.surg.2010.08.005

4. 4. ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ

Николай БЕЛЕВ

ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с карцином на хранопровод (КХ) разширена триполева, сравнена със стандартна двуполева лимфна дисекция, демонстрира ли полза за постоперативни усложнения (инсуфициенция на анастомоза, парализа на възвратен ларингеален нерв, хилоторакс и белодробни усложнения), постоперативна смъртност и дългосрочна преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

В метаанализ на *Ma GW, et al.* са включени две рандомизирани клинични проучвания (РКП) и 18 проспективни проучвания с над 7000 пациенти.¹ Установена е сигнификантна полза за разширена триполева (3FL) лимфна дисекция по отношение на едногодишна (RR 1.16; 95%CI 1.09-1.24, $p < 0.01$), тригодишна (RR 1.44; 95%CI 1.19-1.75, $p < 0.01$) и 5-годишна обща преживяемост (ОП) (RR 1.37; 95%CI 1.18-1.59, $p < 0.01$). Тригодишната ОП е представена в 13 проучвания с 2598 пациенти с 3FL и 3961 пациенти с двуполева лимфна дисекция (2FL). Четири проучвания съобщават за статистически значима разлика с по-добра ОП в групата с 3FL. Проучвания без статис-

тическа значимост отчитат по-висок процент на ОП след 3 години. Метаанализ на всички 13 проучвания показва статистически значима разлика между 3FL и 2FL с общ RR от 1.44 (95%CI 1.19-1.75, $p < 0.00001$) и значима статистическа хетерогенност ($p < 0.00001$, $I^2 = 82\%$). Подходът с 3FL показва значимо по-висок процент на ОП за 3 години. Петгодишната ОП е отчетена в 12 проучвания с 2827 пациенти с 3FL и с 4157 пациенти със стандартна 2FL. Само 3 проучвания съобщават за статистически значима разлика с подобър процент на ОП в групата с разширена лимфна дисекция. От 9 проучвания без статистическа значимост 8 съобщават за по-висок процент на 5-годишна ОП в групата с 3FL, докато едно съобщава за по-нисък процент.

Метаанализът на всичките 12 проучвания показва статистически значима разлика между 3FL и 2FL с общ RR от 1.37 (95%CI 1.18-1.59, $p = 0.0002$) и съществена статистическа хетерогенност ($p < 0.00001$, $I^2 = 69\%$). Резултати показват, че 3FL е свързана с повече усложнения от 2FL по отношение на инсуфициенция на анастомоза (RR 1.26; 95%CI 1.05-1.52, $p = 0.09$) и рецидивираща нервна парализа (RR 1.43, 95%CI 1.28-1.60, $p = 0.02$). Обратно, липсва значима разлика за белодробни усложнения (RR 0.93; 95%CI 0.75-1.16, $p = 0.27$) или хилоторакс (RR 0.77; 95%CI 0.32-1.85, $p = 0.69$). Резултатите от метаанализа на всички проучвания показват, че 3FL е свързана с повече усложнения от 2FL по отношение на инсуфициенция на анастомоза (RR 1.26; 95%CI 1.05-1.52, $p = 0.09$) и рецидивираща нервна парализа (RR 1.43; 95%CI 1.28-1.60, $p = 0.02$). Обратно, няма значима разлика за белодробни усложнения (RR 0.93; 95%CI 0.75-1.16, $p = 0.27$) или хилоторакс (RR = 0,77; 95%CI 0.32-1.85, $p = 0.69$).¹

В метаанализ с две РКП, едно проспективно проучване и 10 ретроспективни серии представя разширената лимфна дисекция като процедура, осигуряваща по-висок процент на 5-годишна преживяемост (HR 0.64; 95%CI 0.56-0.73, $p = 0.000$). Разширената лимфна дисекция води до по-висока честота на инсуфициенция на анастомоза (HR 146; 95%CI 1.19-1.79, $p = 0.000$), със сравнима периперативна смъртност (HR 0.64; 95%CI 0.38-1.10, p

= 0.110), честота на парализа на възвратен ларингеален нерв (HR 1.12; 95%CI 0.82-1.54, $p = 0.470$) и белодробни усложнения (HR 1.00; 95%CI 0.89-1.12, $p = 0.760$).²

Между юни 2016 г. и май 2019 г. 76 пациенти с резектабилен КХ са включени в едноцентрово рандомизирано контролирано проучване и са разпределени на случаен принцип за миниинвазивна езофагектомия (МИЕ), която включва или 3FL, или 2FL в съотношение 1:1 ($n =$ по 38 пациенти).³ Вероятността за 3-годишна кумулативна ОП е 68.2% (95 %CI 52.72-83.68%) за групата с 3-FL и 68.6 % (95%CI 53.12-84.08%) за групата с 2FL. Тригодишната кумулативна вероятност за преживяемост без болест (ПББ) е 66.3% (95%CI 50.03-82.57%) за групата 3FL и 67.1% (95%CI 51.03-83.17%) за 2FL група. Разликите за ОП и ПББ в двете групи са сравними. Общата честота на рецидиви не се различава достоверно между двете групи ($p = 0.737$). Честотата на рецидиви в шийни лимфни възли в групата със стандартна 2FL е по-висока, отколкото в групата с разширена 3FL ($p = 0.051$).³

Двадесет и осем статии са разгледани в систематичен и метаанализ, обхващащ 9180 пациенти. Според заключението на авторите профилактична лимфаденектомия на шия за КХ трябва да се извършва с повишено внимание, тъй като е свързана с по-лоши краткосрочни резултати в сравнение с традиционна 2FL и не подобрява дългосрочната преживяемост.⁴

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При пациенти с карцином на хранопровод клиницистите трябва да извършват разширена лимфна дисекция в три полета с цел по-добра обща преживяемост и по-ниската честота на рецидиви в шийни лимфни възли [високо качество на доказателства].



■ *Разширена лимфна дисекция в три полета води до увеличаване на следоперативните усложнения и следва да се извършва при пациенти с позитивни лимфни възли.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Ma GW, Situ DR, Ma QL, et al. Three-field vs two-field lymph node dissection for esophageal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (47): 18022-18030. ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online). doi: 10.3748/wjg.v20.i47.18022
2. Ye T, Sun Y, Zhang Y, et al. Three-field or two-field resection for thoracic esophageal cancer: A meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2013; 96 (6): 1933-1942. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur>
3. Fan B, Sun Z, Lu J, et al. Three-field versus two-field lymphadenectomy in minimally invasive esophagectomy: 3-year survival outcomes of a randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2023; doi: 10.1245/s10434-023-13748-https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37358684/
4. Datrino LN, Orlandini MF, Serafim MCA, et al. Two- versus three-field lymphadenectomy for esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis of early and late results. *J Surg Oncol* 2022; 126 (1): 76-89. doi: 10.1002/jso.26857

4. 6. СПАСИТЕЛНА ЕЗОФАГЕКТОМИЯ

Даниел КОСТОВ, Юлия КАЛЧЕВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с локално авансирал, персистиращ или резидуален плоскоклетъчен карцином на хранопровод (ПКХ) спасителна езофагектомия демонстрира ли онкологична полза?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Спасителна хирургия е обременена с висока честота на следоперативни усложнения и смъртност, като инсуфициенция на анастомозата се регистрира в 21-38%, а смъртността варира от 4% до 33%.¹ Общата преживяемост (ОП) след спасителна R0-езофагектомия е аналогична с тази, установена при болни с резектабилно заболяване, провели неoadювантно лъчехимиолечение (ЛХЛ), последвано и планова хирургия.

Две рандомизирани контролирани проучвания върху пациенти с локално авансирал, резидуален или рецидивиращ КХ сравняват онкологичната полза от дефинитивно ЛХЛ с неoadювантно ЛХЛ, последвано от операция; резултатите показват по-добър локален контрол след операция, но липса на разлика в ОП.^{2,3}

Проучвания на MD Anderson Cancer Center сравняват резултатите след планова и спасителна езофагектомия през различни периоди – 1987-2000 г. и 1997-2010 г.⁴ Ретроспективно е анализирана ОП след дефинитивно протонно лъчелечение и модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT) при ПКХ и е установена значимо по-добра 5-годишна ОП (41.6% срещу 31.6%, $p = 0.01$), по-добра преживяемост без болест (ПББ) (34.9% срещу 20.4%, $p < 0.01$) и по-добра преживяемост без далечни метастази (ПБДМ) (64.9% срещу 49.6%, $p = 0.03$) в групата пациенти, подложени на дефинитивно протонно лъчелечение.^{5,6}

Метаанализ на пациенти с локално авансирал, резидуален или рецидивиращ КХ установява, че дефинитивно ЛХЛ осигуряват по-добри ползи за ОП в сравнение с неoadювантно ЛХЛ, комбинирано с хирургия, при паци-



енти с пълен отговор след ЛХЛ.⁷ Операцията повишава честотата на следоперативни усложнения и смъртност и влошава качеството на живот (КнЖ). Проспективните проучвания SANO и ESOSTRATE ще дадат ясен отговор за нуждата от хирургия след пълен отговор на ЛХЛ.

В ретроспективен преглед на Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018 г.) върху следоперативни усложнения след спасителна операция, предшествана от ЛХЛ, установява честота на белодробни усложнения от *степен 3* по *Clavien-Dindo* в 29% и инсуфициенция на анастомозата – в 18% от случаите.⁸⁻¹⁰ Подобни са и резултатите от метаанализа на *Faiz et al.* (2019 г.), който установява, че честотата на инсуфициенция на анастомозата и белодробни усложнения след спасителна езофагектомия са съотв. 8.6% и 30.2%, като 90-дневна слеоперативна смъртност достига 8.8%, а 3- и 5-годишната ОП е съотв. 38.7% и 24.1%.¹¹ Тези резултати са сравними с проучването CROSS, което съобщава за 46% честота на белодробни усложнения и 22% честота на инсуфициенция на анастомозата след неoadювантно ЛХЛ, последвано от хирургическа намеса.¹² Проучване на MD Anderson Cancer Center (2020 г.) съобщава за висока честотата на инсуфициенция на анастомозата след спасителна езофагектомия, варираща от 6.3% до 39.4%.¹³ Анализ на *Yagi et al.* (2021 г.) върху следоперативни усложнения от спасителна езофагектомия установява честота на белодробни усложнения в рамките на 15.9-44%, парализа на възвратен ларингеален нерв – в 5.7-44,4%, често-

тата на хилоторакс – 13.3% и трахеобронхиална некроза/фистула – 3-7%.¹⁴ Следоперативни усложнения от *степен ≥ 3a* по *Clavien-Dindo* са диагностицирани в 18.8-66.7%, от *степен ≥ 3-4* – в 24.0%, а от *степен 5*, т.е. смърт по време на хоспитализация – в 0-17.1%. Обширна дисекция около дихателните пътища трябва да се избягва, за да се намали рискът от трахеобронхиална стеноза. *Swisher et al.* предлагат увиване на езофагеалната анастомоза с оментум на краче с цел превенция на инсуфициенция.¹⁵ *Tachimori et al.* предлагат съхраняване на долна тиреоидна артерия и отказ от дисекция на цервикални лимфни възли с цел превенция на некроза на трахея.¹⁶ *Morita et al.* препоръчват двуетапна операция при рискови пациенти.¹⁷

Спасителна езофагектомия при локално авансирал, резидуален или рецидивиращ КХ постига R0-резекция в 42.4-86.9% от случаите. Една година преживяват 45.7-84%, три години – 29.8-63% и пет години – 5.7-51.6% от пациентите, но нито един от болните с R1/2-резекция не преживява 5 години. Независими прогностични фактори за преживяемост са R0-резекция, пълен отговор на дефинитивно ЛХЛ и белодробни усложнения. *Ohkura et al.* установяват, че R0-резекцията и стадий cT4b са независими прогностични фактори за ПББ.^{18,19}

Значението и ползата от профилактична лимфна дисекция е неясна.²⁰ Група на MSKCC (2015 г.) съобщава за по-лоша 5-годишна преживяемост при пациенти с локално авансирани, резидуални или рецидивиращи тумо-

ри, подложени на неoadювантно ЛХЛ, последвано от спасителна езофагектомия, в сравнение с резектабилно заболяване, подложено на планова операция (29% срещу 45%).²¹ От друга страна, група на MD Anderson не съобщават за разлика в 3-годишна ОП между двете групи (48% срещу 57%).²²

Пациенти с гранично резектабилен КХ представляват уникална подгрупа, при която може да бъде обмислена спасителна езофагектомия, ако е доказано снижаване на стадия след неoadювантно ЛХЛ и трансформиране на тумора в резектабилен. Група COSMOS проучва проспективно преживяемостта след спасителна хирургия при КХ в стадий сТ3 и сТ4b, трансформиран в резектабилен след ЛХЛ, и установяват 3-годишна ОП при 46.6% от болните.²³ В проучване на *Miyata et al.* след неoadювантно ЛХЛ и трансформиране на тумора в резектабилен с последваща спасителна

операция е постигната 5-годишната ОП в 39.8% срещу 3.5% при пациенти без спасителна операция.²⁴ Проучване от 2020 г. върху пациенти с гранично резектабилен КХ и инвазия в аорта, перикард, трахея, трахео-бронхиален сегмент, гръбначен стълб, провели неoadювантна ЛХЛ, е установена честота на вътреболнична смъртност от 18.2% и 3-годишната ОП в 37.5%.²⁵ При пациенти с инвазия на дихателни пътища е препоръчителна хирургична резекция.²⁶ Синхронна резекция на дихателни пътища изисква сложна реконструкция с използване на гръден мускул, кожен трансплантат или говежди перикард.²⁷ Възможността за оптимална преживяемост при тумори в стадий сТ4 е реална, но с цената на висока честота на следоперативни усложнения и вътреболнични смъртност.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СЛАБА

РІСО 1

При пациенти с локално авансирал, персистиращ или рецидивиращ плоскоклетъчен карцином на хранопровод след дефинитивно лъчехимиолечение клиницистите биха могли да обсъждат спасителна езофагектомия при възможна R0-резекция [умерено качество на доказателства].



Спасителна езофагектомия е приемлива лечебна стратегия с полза за обща преживяемост при пациенти с локално авансирал, персистиращ или рецидивиращ карцином на хранопровод.



ИЗТОЧНИЦИ

1. Oki E, Morita M, Kakeji Y, et al. Salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2007; 20 (4): 301-304. doi: 10.1111/j.1442-2050.2007.00677.x
2. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23 (10): 2310-2317. doi: 10.1200/JCO.2005.00.034
3. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFC012. *J Clin Oncol* 2007; 25 (10): 1160-1168. doi: 10.1200/JCO.2005.04.7118
4. Swisher SG, Marks J, Rice D. Salvage esophagectomy for persistent or recurrent disease after definitive chemoradiation. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6 (2): 144-151. doi: 10.21037/acs.2017.03.02
5. Lin SH, Merrell KW, Shen J, et al. Multi-institutional analysis of radiation modality use and postoperative outcomes of neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Radiation Oncol* 2017; 3: 376-381. doi: 10.1016/j.radonc.2017.04.013
6. Xi M, Xu C, Liao Z, et al. Comparative outcomes after definitive chemoradiotherapy using proton beam therapy versus intensity modulated radiation therapy for esophageal cancer: A retrospective, single-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99 (3): 667-676. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.2450
7. Park J, Yea JW, Oh SA, et al. Omitting surgery in esophageal cancer patients with complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiation Oncol* 2021; 16 (1): 219. doi: 10.1186/s13014-021-01947-7
8. Watanabe M, Otake R, Kozuki R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. *Surg Today* 2020; 50 (1): 12-20. doi: 10.1007/s00595-019-01878-7. Epub 2019 Sep 18
9. Saeki H, Sohda M, Sakai M et al. Role of surgery in multidisciplinary treatment strategies for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Gastroenterol Surg* 2020; 4 (5): 490-497. doi: 10.1002/ags3.12364
10. Barbeta A, Hsu M, Tan KS, et al. Definitive chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for stage II to III esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 2710-2721.e3. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.09.136
11. Faiz Z, Dijksterhuis WPM, Burgerhof JGM, et al. A meta-analysis on salvage surgery as a potentially curative procedure in patients with isolated local recurrent or persistent esophageal cancer after chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45 (6): 931-940. doi: 10.1016/j.ejso.2018.11.002
12. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (22): 2074-2084. doi: 10.1056/NEJ-Moa1112088
13. Mitchell KG, Nelson DB, Corsini EM, et al. Morbidity following salvage esophagectomy for squamous cell carcinoma: The MD Anderson experience. *Dis Esophagus* 2020; 33 (3): doz067. doi: 10.1093/dote/doz067.
14. Yagi K, Toriumi T, Aikou S, et al. Salvage treatment after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Gastroenterol Surg* 2021; 5 (4): 436-445. doi: 10.1002/ags3.12448
15. Swisher SG, Marks J, Rice D. Salvage esophagectomy for persistent or recurrent disease after definitive chemoradiation. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6 (2): 144-151. doi: 10.21037/acs.2017.03.02
16. Tachimori Y, Kanamori N, Uemura N, et al. Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137 (1): 49-54. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.05.016

17. Morita M, Nakanoko T, Kubo N, et al. Two-stage operation for high-risk patients with thoracic esophageal cancer: An old operation revisited. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (9): 2613-2621. doi: 10.1245/s10434-011-1654-y
18. Hayami M, Watanabe M, Ishizuka N, et al. Prognostic impact of postoperative pulmonary complications following salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy. *J Surg Oncol* 2018; 117 (6): 1251-1259. doi: 10.1002/jso.24941
19. Sugimura K, Miyata H, Shinno N, et al. Prognostic impact of postoperative complications following salvage esophagectomy for esophageal cancer after definitive chemoradiotherapy. *Oncology* 2020; 98 (5): 280-288. doi: 10.1159/000505925
20. Ohkura Y, Ueno M, Iizuka T, et al. Prognostic factors and appropriate lymph node dissection in salvage esophagectomy for locally advanced T4 esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2019; 26 (1): 209-216. doi: 10.1245/s10434-018-7074-5
21. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, et al. Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: Is it a viable therapeutic option? *J Clin Oncol* 2015; 33 (33): 3866-3873. doi: 10.1200/JCO.2014.59.9092
22. Marks JL, Hofstetter W, Correa AM, et al. Salvage esophagectomy after failed definitive chemoradiation for esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2012; 94 (4): 1126-1132; discussion 1132-3. doi: 10.1016/j.athoracs.2012.05.106
23. Yokota T, Kato K, Hamamoto Y, et al. A 3-year overall survival update from a phase 2 study of chemoselection with DCF and subsequent conversion surgery for locally advanced unresectable esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; 27 (2): 460-467. doi: 10.1245/s10434-019-07654-8
24. Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, et al. Clinical relevance of induction triplet chemotherapy for esophageal cancer invading adjacent organs. *J Surg Oncol* 2012; 106 (4): 441-447. doi: 10.1002/jso.23081
25. Anderegg MCJ, Ruurda JP, Gisbertz SS, et al. Feasibility of extended chemoradiotherapy plus surgery for patients with cT4b esophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46 (4 Pt A): 626-631. doi: 10.1016/j.ejso.2019.10.023
26. Ferri L. Clinical T4b esophageal cancer: Can we make an „unresectable“ tumour resectable? *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 329-330 doi: 10.21037/aoe-2020-10
27. Al Lawati Y, Ferri L. Salvage surgery after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Ann Esophagus* 2021; 4: 44. doi: 10.21037/aoe-2020-10

4. 7. ХИРУРГИЯ ПРИ ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ

Васил МИХАЙЛОВ, Никола ВЛАДОВ, Радослав КОСТАДИНОВ, Цветан ТРИЧКОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с олигометастатично чернодробно засягане от карцином на хранопровод (КХ) и гастроезофагеална връзка (КГЕВ) чернодробна резекция, сравнена със самостоятелно системно лечение, демонстрира ли полза за обща преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

В метаанализ *Kroese et al.* са включени 16 нераANDOMизирани проучвания, сравняващи обща преживяемост (ОП) при КХ спрямо провеждане на резекция на чернодробни метастази или системна химиотерапия (ХТ) при олигометастатична болест.¹ В 8 от проучванията и в 6 серии (с корекция на мултивариационен анализ) локорегионалното лечение е асоциирано с подобрена ОП срещу провеждане на системна ХТ (HR 0.36; 95%CI 0.22-0.58 срещу HR 0.47; 95%CI 0.30- 0.74). Оценката на хетерогенност между сериите

е значителна – съотв. $I^2 = 84\%$ и $I^2 = 75\%$. Данните за локално лечение при чернодробно засягане демонстрират подобрена ОП срещу ХТ, базиращо се на 4 проучвания без мултивариационна корекция (HR 0.33; 95%CI 0.24-0.46) и 5 проучвания с мултивариационна корекция (HR 0.39; 95%CI 0.22-0.69). При тези проучвания липсва значителна хетерогенност – съотв. $I^2 = 0\%$ и $I^2 = 56\%$. Авторите отбелязват значителен риск за отклонения на резултатите с тенденция за надценяване на ефекта от локални терапии за лечение на метастази, като изтъкват необходимост от рандомизирани проучвания.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СЛАБА

PICO 1

При пациенти с метастатичен карцином на хранопровод/гастророезофагеална връзка и изолирано чернодробно засягане клиничистите биха могли да обсъждат извършване на чернодробна резекция [ниско качество на доказателства].



Резекция на чернодробни метастази при карцином на хранопровод/гастророезофагеална връзка следва да се извърши само при олигометастатична болест и селектирани пациенти.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Duan XF, Tang P, Yu ZT. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal cancer: An in-depth study of randomized controlled trials and literature review. *Cancer Biol Med* 2014; 11 (3): 191-201. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.03.005
2. Wan T, Zhang XF, Liang C, et al. The prognostic value of a pathologic complete response after neoadjuvant therapy for digestive cancer: Systematic review and meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 1412-1420. doi: 10.1245/s10434-018-07147-0
3. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *JCO* 2011; 29 (13): 1715-1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597
4. Feng L-M, Li G, Sun X-C, Zhu S-G. Treatment outcome of neoadjuvant chemotherapy for Borrmann's type IV gastric cancer. *Chinese J Cancer Prevention Treatment* 2008; 15 (13): 1022-1024.
5. Kobayashi T, Kimura T. Long-term outcome of preoperative chemotherapy with 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) for gastric cancer. *Gan to Kagaku Ryoho* 2000; 27 (10): 1521-1526. PMID: 11015996
6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New Eng J Med* 2006; 355 (1): 11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531
7. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): A random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3719-3725. doi: 10.1200/JCO.2006.10.4760
8. Serrano Uson PL, Santos VM, Bugano DDG, et al. Systematic review and meta-analysis of docetaxel perioperative chemotherapy regimens in gastric and esophagogastric tumors. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 15806. doi: 10.1038/s41598-019-52334-y

5 Системна терапия



5

СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

5. 1. ПЕРИОПЕРАТИВНА ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМ

Ася КОНСУЛОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с резектабилен аденокарцином на хранопровод (АКХ) и гастроезофагеална връзка (КГЕВ) предоперативен подход с химиотерапия или лъчехимиолечение, сравнен със самостоятелна хирургия, подобрява ли онкологичните резултати?

PICO 2. При пациенти с резектабилен АКХ и КГЕВ периперативна химиотерапия (ХТ), сравнена с начална хирургия и последваща адювантна ХТ, подобрява ли онкологичните резултати?

PICO 3. При пациенти с резектабилен аденокарцином на хранопровод периперативна ХТ с *docetaxel*, сравнена с режим FLOT, демонстрира ли сравними хирургични и онкологични резултати?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

В метаанализ на 14 проспективни рандомизирани клинични проучвания при 1422 пациенти се докладва подобряване на обща преживяемост (ОП) с 19% при болни, провели предоперативна химиотерапия (ХТ) или предоперативно

лъчехимиолечение (ЛХЛ) спрямо начална хирургия (HR 0.81; 95%CI 0.73-0.89, $p < 0.0001$). Петгодишната обща преживяемост (ОП) се увеличава с 9% при пациенти, провели предоперативна ХТ с последваща хирургия спрямо самостоятелна начална хирургия (23% срещу 32%) при липса на значима хетерогенност.¹

В друг метаанализ на 6168 пациенти с резектабилен АКХ добавяне на предоперативна ХТ води до удължаване на ОП срещу самостоятелна хирургия (HR 0.87; 95%CI 0.77-0.98).² В анализ на резултати от 6 рандомизирани клинични проучвания при пациенти с резектабилен АКХ и на КГЕВ провеждане на предоперативно ЛХЛ с различни схеми (монотерапия с *paclitaxel*, *cisplatin* + 5-*fluorouracil* или + *paclitaxel*), различни лъчелечебни дози (20 до 50.4 Gy) и различно фракциониране (1.2 до 3.7 Gy) води до полза от предоперативно ЛХЛ спрямо самостоятелна хирургия в различна степен, но винаги в пола на комбинирания подход, при добавяне на непосредствена токсичност като умора, гадене и повръщане, езофагит и хематологична токсичност. Отчита се и намаляване на пациенти, провели хирургия: от 99% в рамото с начална хирургия до 94% при предоперативно ЛХЛ ($p = 0.01$), като основна причина за това е решение от страна на пациента или прогресия в хода на предоперативно ЛХЛ. Постоперативните усложнения са сходни и в двете рамена, като се докладва подобряване на преживяемост без прогресия (ПБП), ОП, постигане на R0-резекция, снижение на стадий и подобрен локорегионален контрол след предоперативно ЛХЛ, без влошаване на качеството на живот.

PICO 2

Метаанализ на 14 проспективни рандомизирани клинични проучвания при 1422 пациенти докладва подобряване на ОП с 19% при пациенти, провели начална ХТ или лъчехимиолечение (ЛХЛ) спрямо начална хирургия

(HR 0.81; 95%CI 0.73-0.89, $p < 0.0001$). При сравнение на постигнат отговор според локализация на първичния аденокарцином (хранопровод, ГЕВ или стомах) провеждане на периоперативна ХТ демонстрира най-голяма полза при пациенти с аденокарцином на ГЕВ (HR 0.69; 95%CI 0.54-0.87), следвани от тези с АКХ (HR 0.87; 95%CI 0.73-1.05), като липсва статистическа значимост в теста за интеракция ($p = 0.08$). При сравнение на ОП при 1186 пациенти от 14 клинични проучвания, провели системно лечение периоперативно ($n = 596$) или само следоперативно ($n = 590$), не се наблюдава статистически значима разлика. Въпреки това, анализът на петте проучвания, в които лечението е планирано периоперативно (ACCORD³, Feng⁴, Kobayashi⁵, MAGIC⁶; RTOG 8911⁷), показва, че процентът на пациенти, провели и следоперативно системно лечение, е малък и варира между 22% (ACCORD³) и 42% (MAGIC⁶).

В друг систематичен и метаанализ на 21 клинични проучвания (5 проспективни и 16 ретроспективни) са анализирани данни от 6780 пациенти с аденокарциноми от горен гастроинтестинален тракт (хранопровод, ГЕВ, стомах, панкреас и от ректум), при които е проведено неоаювантно лечение (ХТ или ЛХЛ), като част от периоперативен подход. При 1494 пациенти е постигнат патологичен пълен отговор (pCR) след неоаювантно лечение при средно ниво на отговор за всички карциноми на локализации от 22%, с вариране между 10.2% и 52.1% според използ-

вания химиотерапевтичен режим. При 5267 от всички пациенти с данни за постигане или непостигане на pCR анализът показва удължаване на ОП и намаляване на риска от смърт с 50% (HR 0.50; 95%CI 0.43-0.58, $p < 0.001$), както и на риск от прогресия (HR 0.49; 95% CI 0.40–0.60, $p < 0.001$) при постигане на pCR; отчетено е наличие на умерена хетерогенност ($I^2 = 45\%$, $p = 0.05$).

Допълнителен анализ потвърждава шанс за удължаване на ОП с 43% и при пациенти с АКХ (HR 0.57; 95%CI 0.47-0.69, $p < 0.001$), и при КГЕВ и аденокарцином на стомах (HR 0.38; 95%CI 0.17-0.86, $p = 0.02$). Липсват пълни данни за последвали следоперативни химиотерапевтични режими, поради което ползата от адювантното лечение не е отчетена отделно.²

Анализ на 224 пациенти с резектабилен АКХ и КГЕВ показва, че добавяне на периоперативна ХТ с 3 цикъла *cisplatin* и 5- *fluorouracil* води до увеличаване с 14% на петгодишна ОП (38% срещу 24%; HR 0.69; 95%CI 0.50-0.95, $p = 0.02$) и с 15% на 5-годишна ПББ (34% срещу 19%; HR 0.65; 95%CI 0.48-0.89, $p = 0.003$), като провеждане на предоперативна ХТ води до покачване на нивата на R0-резекция с 11% (84% срещу 73%; $p = 0.04$) при сходна следоперативна морбидност.

РІСО 3

Систематичен и метаанализ на 11 проспективни и 5 ретроспективни клинични проучвания при над 1000 пациенти с АКХ, КГЕВ и карцином

на стомах, публикувани след 2011 г., провежда сравнение между FLOT (*5-fluorouracil*, *oxaliplatin* и *docetaxel*) и други *docetaxel*-съдържащи триплетни: DOS (*docetaxel*, *oxaliplatin* и S1), DCX (*docetaxel*, *cisplatin* и *capecitabine*), DCF (*docetaxel*, *cisplatin* и *5-fluorouracil*), FLOD (*5-fluorodeoxyuridine*, *oxaliplatin* и *docetaxel*), DCS (*docetaxel*, *cisplatin* и S1). В анализа са включени 5 клинични проучвания, в които участват пациенти с АКХ, по-голямата част от които в стадий \geq cT2 или cN+. Честота на pCR след неoadювантно лечение е налична за 12 проучвания и варира от 0% до 20% (95%CI 0.1-0.16) при липса на значима хетерогенност ($I^2 = 23\%$) и значение на дозата на *docetaxel* (OR 1.00; 95%CI 0.99-1.00).

Провеждане на предоперативна ХТ с FLOT води до покачване на шанса за постигане на pCR в сравнение с останалите *docetaxel*-съдържащи режими. При директно сравнение на постигнат pCR в различни *docetaxel*-съдържащи режими, включително FLOT и модифициран DCF, се отчитат сходни резултати (OR 0.13; 95%CI 0.1-0.16) при ниски нива на хетерогенност ($I^2 = 23\%$). Честота на радикална резекция (R0) е анализирана в 12 проучвания с нива 87% (95%CI 0.84- 0.89) и ниски нива на хетерогенност ($I^2 = 25\%$). Информация за едногодишна ОП е налична в 12 от проучванията и е сходна (0.83; 95%CI 0.78-0.87), при умерени нива на хетерогенност ($I^2 = 45\%$). Токсичността е най-висока при FLOT и се изразява главно в невропатия и мукозит от *степен 3*.⁸

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

RICO 1

При пациенти с резектабилен аденокарцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да обсъждат добавяне на предоперативен подход с химиотерапия или лъчехимиолечение преди хирургия с цел подобрене на преживяемост [високо качество на доказателства].

RICO 2

При пациенти с резектабилен аденокарцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да провеждат периперативно системно лечение с цел постигане на пълен патологичен отговор, удължаване на преживяемост без прогресия и на обща преживяемост; препоръчва се провеждане на периперативна химиотерапия, съдържаща 5-*fluorouracil* и платина [високо качество на доказателства].

RICO 3

При пациенти с резектабилен аденокарцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат избор на предоперативна химиотерапия с режим FLOT с цел подобряване на онкологични резултати и на честота на постигане на пълен патологичен отговор [умерено качество на доказателства].



- При пациенти с резектабилен аденокарцином на долна трета на хранопровод и на гастроезофагеална връзка с индикация за системно лечение се препоръчва обсъждане на периперативно лечение пред самостоятелно адювантно лечение поради възможност за подобряване на множество онкологични резултати, включително възможност за снижение на стадий, честота на R0-резекция и обща преживяемост.
- Избор на цитостатичен режим (дублет срещу триплет) следва да бъде съобразен с общото състояние и коморбидността на пациента поради по-висока токсичност от docetaxel-съдържащи цитостатични режими като лечението се провежда на фона на задължителна нутритивна подкрепа и най-добри поддържащи грижи.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Duan XF, Tang P, Yu ZT. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal cancer: An in-depth study of randomized controlled trials and literature review. *Cancer Biol Med* 2014; 11 (3): 191-201. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.03.005
2. Wan T, Zhang XF, Liang C, et al. The prognostic value of a pathologic complete response after neoadjuvant therapy for digestive cancer: Systematic review and meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 1412-1420. doi: 10.1245/s10434-018-07147-0
3. 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. *J Clin Oncol* 2011; 29 (13): 1715-1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597
4. Feng L-M, Li G, Sun X-C, Zhu S-G. Treatment outcome of neoadjuvant chemotherapy for Borrmann's type IV gastric cancer. *Chinese J Cancer Prevention Treatment* 2008; 15 (13): 1022-1024.
5. Kobayashi T, Kimura T. Long-term outcome of preoperative chemotherapy with 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) for gastric cancer. *Gan to Kagaku Ryoho* 2000; 27 (10): 1521-1526. PMID: 11015996
6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New Eng J Med* 2006; 355 (1): 11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531
7. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): A random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3719-3725. doi: 10.1200/JCO.2006.10.4760
8. Serrano Uson PL, Santos VM, Bugano DDG, et al. Systematic review and meta-analysis of docetaxel perioperative chemotherapy regimens in gastric and esophagogastric tumors. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 15806. doi: 10.1038/s41598-019-52334-y

5. 2. ПРЕД- И ПОСТОПЕРАТИВНА СИСТЕМНИ ТЕРАПИИ

Радослав МАНГАДЖИЕВ, Марчела КОЛЕВА, Наталия ЧИЛИНГИРОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с карцином на хранопровод (КХ) неoadювантна системна терапия с последваща хирургия, сравнена със самостоятелно хирургично лечение, демонстрира ли полза по отношение на преживяемост и смъртност?

PICO 2. При потенциално резектабилен КХ интензификация на предоперативна химиотерапия (ХТ) корелира ли с подобряване на хирургични и онкологични резултати (преживяемост, патологичен пълен отговор, pCR)?

PICO 3. При потенциално резектабилен аденокарцином на хранопровод (АКХ) и на гастроезофагеална връзка (КГЕВ) периоперативната *docetaxel*-базирана химиотерапия, различна от режим FLOT, сравнена с режим FLOT, демонстрира ли еднакви резултати за патологичен пълен отговор (pCR), честота на резекция, преживяемост без прогресия, обща едногодишна преживяемост и токсичност?

PICO 4. При пациенти с КХ (със или без неoadювантна системна терапия) след езофагектомия (със или без резидуална болест) приложение на адювантна химиотерапия (ХТ) демонстрира ли полза за преживяемост и смъртност?

PICO 5. При локално авансирал резектабилен КХ периоперативна имунотерапия, сравнена с рутинна неoadювантна терапия, демонстрира ли полза за хирургични, патологични и онкологични резултати?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Комбинирането на неoadювантна химиотерапия (ХТ) с хирургия има теоретична основа и някои клинични доказателства предполагат полза. Из-

вършен е метаанализ на рандомизирани контролирани проучвания (РКП), които сравняват неoadювантна ХТ и хирургия със самостоятелна хирургия при КХ.¹ Направена е оценка на валидността на изпитването и е определен



резултат за качество. Резултатите включват 1-, 2- и 3-годишна преживяемост, честота на резекция, честота на пълна резекция, оперативна смъртност, следоперативни белодробни усложнения, обща смъртност, локорегионален рецидив и далечно метастазиране. Включени са 11 РКП с 1976 пациенти. Съотношението на шансовете (95%CI; p -стойност), изразено като ХТ и хирургия срещу самостоятелна хирургия (лечение спрямо контрола), е 1.00 (95%CI 0.76-1.30, $p = 0.98$) за едногодишна преживяемост, 0.88 (95%CI 0.62-1.24, $p = 0.45$) за 2-годишна преживяемост, 0.77 (95%CI 0.37-1.59, $p = 0.48$) за 3-годишна преживяемост, 1.71 (95%CI 1.22-2.40, $p = 0.002$) за честота на резекция, 0.71 (95%CI 0.58-0.87, $p = 0.001$) за процент на пълна резекция, 0.94 (95%CI 0.66-1.35, $p = 0.76$) за оперативна смъртност, 1.08 (95%CI 0.45-2.60, $p = 0.87$), 1.31 (95%CI 0.77-2.23, $p = 0.32$) за постоперативни белодробни усложнения, 1.36 (95%CI 0.83-2.25, $p = 0.22$) за обща смъртност, 0.71 (95%CI 0.36-1.42, $p = 0.33$) за локорегионален рецидив и 0.79 (95%CI 0.57-1.10, $p = 0.16$) за далечни метастази. Клиничен отговор на ХТ е наблюдаван при 31% от пациентите и 5% демонстрират пълен патологичен отговор (pCR). Смъртността от ХТ (преди операция) е 1.6%. В сравнение със самостоятелна хирургията неoadювантната ХТ плюс хирургия са свързани с по-ниска честота на езофагеална резекция, но с по-висока честота на пълна (R0) резекция. Не се повишава смъртността, свързана с лечението. Този метаанализ не демонстрира полза за преживяемостта при комбинация от неoadювантна ХТ и хирургия.

Друг метаанализ с 16 РКП включва 2594 пациенти. Съотношението на риск (RR) (95%CI, p -стойност), изразено като неoadювантна ХТ и хирургия срещу самостоятелна хирургия (лечение спрямо контрола), е 1.02 (95%CI 0.95-1.10, $p = 0.54$; $\text{Chi}^2 = 6.29$, $\text{df} = 9$, $p = 0.71$, $I^2 = 0\%$) за едногодишна преживяемост, 1.29 (95%CI 1.13-1.47, $p = 0.0001$; $\text{Chi}^2 = 14.66$, $\text{df} = 8$, $p = 0.07$, $I^2 = 45\%$) за 3-годишна преживяемост, 1.31 (95%CI 1.13-1.51, $p = 0.0003$; $\text{Chi}^2 = 9.91$, $\text{df} = 10$, $p = 0.45$, $I^2 = 0\%$) за 5-годишна преживяемост, 1.00 (95%CI 0.95-1.04, $p = 0.85$; $\text{Chi}^2 = 36.60$, $\text{df} = 13$, $p = 0.0005$, $I^2 = 64\%$) за честота на резекция и 0.89 (95%CI 0.64-1.23, $p = 0.48$; $\text{Chi}^2 = 5.28$, $\text{df} = 10$, $p = 0.87$, $I^2 = 0\%$) за оперативна смъртност. Резултатите показват, че неoadювантна ХТ за резектабилен КХ може да повиши общата преживяемост (ОП), без да повлиява смъртността, свързана с лечение.²

Трети метаанализ, обединяващ 11 РКП (общо 2051 пациенти), показва данни за RR на преживяемост на една, две, три, четири и пет години.³ Статистически значима разлика за преживяемост в полза на предоперативната химиотерапия е установена само на пета година (RR 1.44; 95%CI 1.05-1.97, $p = 0.02$, $I^2 = 39.4\%$).

Метаанализ на 13 рандомизирани проучвания, включващи 2362 участници, от които 10 (2122 пациенти) съобщават достатъчно данни за преживяемост при резектабилен торакален КХ, провеждали предоперативна ХТ плюс хирургия срещу самостоятелна хирургия.⁴ Предоперативната ХТ

подобрява ОП (HR 0.88; 95%CI 0.80-0.96, $I^2 = 15\%$) и корелира със значимо по-висок процент на пълна (R0) резекция (RR 1.11; 95%CI 1.03-1.19, $I^2 = 2\%$). Липсват доказателства, че честота на резекция (RR 0.96; 95%CI 0.92-1.01), рецидив (RR 0.81; 95%CI 0.54-1.22, $I = 46\%$) или следоперативни усложнения (RR 0.90; 95%CI 0.76-1.06, $I^2 = 0\%$) е в полза на предоперативна ХТ в сравнение със самостоятелна операция. Проучванията съобщават за рискове от токсичност при ХТ, които варират от 11% до 90%. В обобщение, предоперативната ХТ плюс хирургия предлага предимство за преживяемост в сравнение със самостоятелна хирургия при пациенти с резектабилен торакален КХ, но доказателствата са с умерено качество. Някои доказателства за токсичност и предоперативна смъртност са свързани с ХТ.

PICO 2

Метаанализът на *Wan et al.* прави оценка на потенциалната прогностична стойност на патологичен пълен отговор (pCR) след предоперативна терапия при пациенти с гастроинтестинални тумори.⁵ Проучването обхваща 6780 пациенти, а резултатите показват, че pCR значимо корелира с по-добра ОП (HR 0.50; 95%CI 0.43-0.58, $p < 0.001$) и преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 0.49; 95%CI 0.40-0.60, $p < 0.001$) при пациенти, които са постигнали pCR, отколкото при тези, при които pCR не е отчетен. Особено значима е корелацията на pCR с ОП при КХ (HR 0.57; 95%CI 0.47-0.69, $p < 0.001$) и карцином на гастроезофагеална връзка (HR 0.38; 95%CI 0.17-0.86, $p = 0.02$).

PICO 3

В метаанализ на *Uson et al.* са включение 1081 пациенти от проспективни и ретроспективни проучвания с *docetaxel*-базиран периоперативен режим при стомашни и гастроезофагеални тумори.⁶ Анализът включва 16 проучвания, които показват сходна ефективност на режимите по отношение на pCR (HR 0.13; 95%CI 0.1-0.16, $I^2 = 23\%$), честота на резекция (R0) (HR 0.87; 95%CI 0.84-0.89, $I^2 = 25\%$), преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 0.72; 95%CI 0.64-0.78], $I^2 = 57\%$) и обща едногодишна преживяемост (HR 0.83; 95%CI 0.78-0.87, $I^2 = 45\%$). Не се открива корелация между доза на *docetaxel* и степен на R0-резекция (HR 1.00; 95%CI 0.99-1.00). По отношение на нежелани странични събития на режимите на лечение се отбелязва сравнително висока токсичност (неутропения *степен 3-4* – до 50-70%).

PICO 4

В метаанализ на 10 проучвания, включващи 6462 пациенти, 9 от които кохортни проучвания, най-използван неоадювантно лъчехимиолечение (ЛХЛ), а не индукционна ХТ.⁷ В сравнение с пациенти, получили само неоадювантна терапия и езофагектомия, групите с адювантна терапия демонстрират значимо намаление на смъртност с 48% на една година (RR 0.52; 95%CI 0.41-0.65, $p < 0.001$). Подобен ефект върху смъртността е наблюдаван при 5-годишно проследяване (RR 0.91; 95%CI 0.86-0.96, $p < 0.001$). Адювантна терапия след неоадювантно лечение и езофагектомия с R0-резекция осигурява

гурява подобрена обща преживяемост (ОП) на 1-ва и 5-та година с умерена до висока сигурност на доказателства, но ползата за преживяемост без болест (ПББ) и локорегионален/дистален рецидив остават несигурни поради ограничено докладване на тези резултати.

Втори метаанализ проучва полза от следоперативна ХТ за подобряване на прогнозата при пациентите с плоскоклетъчен карцином на хранопровод (ПКХ).⁸ Включени са 11 статии, публикувани между 1995 г. и 2012 г., с общо 2047 пациенти с адювантна ХТ ($n = 887$) и самостоятелна хирургия ($n = 1160$). Резултатите показват липса на значима разлика в тригодишна ОП между двете групи ($RR\ 0.89$; $p = 0.25$, $I^2 = 68\%$). В сравнение със самостоятелна хирургия групата с адювантна ХТ демонстрира значимо по-добра едногодишна ПББ ($RR\ 0.68$; $p = 0.006$, $I^2 = 59\%$), докато тригодишната ПББ между двете групи не се различава достоверно ($RR\ 0.97$; $p = 0.84$, $I^2 = 0.0\%$). Допълнителен анализ показва, че следоперативна ХТ може да подобри тригодишната ОП на пациенти в стадий III–IV ($RR\ 0.43$; $p = 0.00001$, $I^2 = 0.0\%$) и петгодишната ПББ на пациенти с N+ ($RR\ 0.97$; $p = 0.04$, $I^2 = 0.0\%$). Резултатите предполагат полза при специфични субпопулации – такива с висок патологичният стадий и/или N+. И двата метаанализа споделят общи ограничения на лошото качество на данните.

Друг метаанализ, включващ 9 проучвания и 1684 пациенти, показва, че следоперативна ХТ може да подобри ОП ($HR\ 0.78$; $95\%CI\ 0.66-0.91$, $p =$

0.002 , $I^2 = 0.0\%$) и ПББ ($HR\ 0.72$; $95\%CI\ 0.6-0.86$, $p < 0.001$, $I^2 = 0.0\%$) на пациенти с ПКХ.⁹ Този метаанализ категорично демонстрира полза за ОП и ПББ на адювантната ХТ при пациенти с напреднал ПКХ, особено при тези без неoadювантна терапия.

Последен наличен метаанализ показва, че пациентите получават малка полза за преживяемост от адювантна терапия (3.2 ± 10 месеца при 10-годишно проследяване за аденокарцином и 1.8 ± 11 месеца за ПКХ).¹⁰ Последователна полза се наблюдава при пациенти с урТ3-4 N- и такива с урN2-3 заболяване. Малката подгрупа пациенти с най-голяма полза са с урN2-3, урТ4 и R1-резекция. Пациенти в стадий урТ1-2 N0 нямат никаква полза и демонстрират намалена преживяемост.

РІСО 5

Неoadювантно приложение на чекпойнт инхибитори, комбинирани с ХТ (имунохимиотерапия) или АХЛ (имуно-лъчехимиолечение) при локално авансирал КХ понастоящем е област на активни текущи изследвания. Метаанализ на *Qin et al.* се фокусира върху сравнение на ефикасност и безопасност на новата стратегия спрямо рутинен неoadювантен подход, включващ неoadювантна ХТ и неoadювантно АХЛ.¹¹ Включени са 652 пациенти, като степента на pCR е по-висока в групата на неoadювантна имунотерапия ($OR\ 1.86$; $95\%CI\ 1.25-2.75$, $I^2 = 32.8\%$, $p = 0.166$). Различните резултати са открити в подгрупи с ПКХ и аденокарцином на хранопровод (АКХ): изчисленият обективен отговор е 2.35 ($95\%CI\ 1.00-2.72$, $I^2 = 30.9\%$, p

= 0.215) в подгрупата на АКХ и 2.35 (95%CI 1.20-4.54, $I^2 = 45.3\%$, $p = 0.161$) в подгрупата на ПКХ.

Неoadювантната имунотерапия демонстрира предимство също и в нивата на общ патологичен отговор (MPR) (OR 2.66; 95%CI 1.69-4.19, $I^2 = 24.3\%$, $p = 0.252$). Липсва очевидна разлика между неoadювантната имунотерапия и рутинна неoadювантна терапия по отношение на честота на хирургична резекция, степен на R0-резекция и степен на хирургично забавяне, докато повече нежелани реакции, свързани с лечението, са наблюдавани при неoadювантна имунотерапия (пневмонит/пневмония) (OR 3.46; 95%CI 1.31-9.16, $I^2 = 67.3\%$, $p = 0.005$) и дисфункция на щитовидна жлеза (OR 4.69; 95%CI 1.53-14.36, $I^2 = 56.5\%$, $p = 0.032$). Резултатите показват, че неoadювантната имунотерапия (както имунохимиотерапия, така и имуно-лъчехимиолечение) може значимо да повиши честотата на pCR и MPR в сравнение с рутинна неoadювантна терапия (както ХТ, така и ЛХЛ). Неoadювантната имунотерапия и рутинната неoadювантна терапия са с приемлива токсичност. Въпреки това, остава необходимост от рандомизирани проучвания с по-големи групи пациенти, за да се потвърдят тези резултати.

В друг метаанализ са идентифицирани 27 проучвания с 809 пациенти.¹² Изчислените нива на pCR при имуно-лъчехимиолечение и имунохимиотерапия са сравними – 32.7% (95%CI 20.3-45.1%) срещу 26.3% (95%CI 19.8-32.8%) ($p = 0.37$). Що се отнася до безопасността, процентът на хирургична резекция, процентът на R0-резекция, процентът на хирургично забавяне и процентът

на хирургична смъртност са сходни между неoadювантни имуно-лъчехимиолечение и имунохимиотерапия, докато повече нежелани събития от *степен* ≥ 3 , свързани с лечението, са наблюдавани за имуно-лъчехимиолечение – 52.6% (95%CI 30.7-74.5%) срещу 19.9% (95%CI 8.8-31.0%, $p = 0.01$). При подгрупов анализ неoadювантното имуно-лъчехимиолечение постигна по-висок процент на pCR в сравнение с неoadювантна имунохимиотерапия – 56.2% (95%CI 41.0-71.3%) срещу 27.2% (95%CI 20.2-34.1%) ($p < 0.001$) за ПКХ. При пациенти, получаващи неoadювантна имунохимиотерапия, експресията на PD-L1 CPS ≥ 1 показва по-висок pCR в сравнение с CPS < 1 – 51.3% (95%CI 41.4-61.2%) срещу 26.6% (95%CI 8.6-44.5%) ($p = 0.02$). Режим с *paclitaxel* плюс *carboplatin/cisplatin* (PC/TP) и 3-4 цикъла на неoadювантна имунохимиотерапия не водят до значимо подобрение на pCR в сравнение с други режими на химиотерапия и съответно 2 цикъла на неoadювантна имунохимиотерапия, въпреки липса на повишена токсичност. Авторите заключават, че както неoadювантно имуно-лъчехимиолечение, така и неoadювантна имунохимиотерапия постигат обещаващи нива на pCR с приемлива поносимост и неoadювантното имуно-лъчехимиолечение вероятно ще има по-голяма антитуморна ефикасност в сравнение с неoadювантна имунохимиотерапия за пациенти с ПКХ. Статусът на PD-L1 изглежда е предсказващ за pCR при пациенти, получаващи неoadювантна имунохимиотерапия, но стерпента на pCR не се повлиява от използвания химиотерапевтичен режим и от броя приложени цикли.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p>PICO 1</p>
	<p>При пациенти с резектабилен торакален карцином на хранопровод клиницистите трябва да обсъждат неoadювантна системна терапия с последваща хирургия пред самостоятелно хирургично лечение с цел постигане на R0-резекция, снижение на риск от смъртност и полза за преживяемост [умерено качество на доказателства].</p>
	<p>PICO 3</p>
	<p>За периперативна системна терапия клиницистите трябва да обсъждат <i>docetaxel</i>-базирани режими с еквивалентни резултати по отношение на пълен патологичен отговор, резекционни линии (R0), обща едногодишна преживяемост и токсичност [високо качество на доказателства].</p>
	<p>PICO 4</p>
<p>При напреднал плоскоклетъчен карцином на хранопровод (pT3/T4 или pN+) с R0-резекция и без проведена неoadювантна терапия клиницистите трябва да обсъждат следоперативна системна терапия с цел подобрене на преживяемост без болест и обща преживяемост [високо качество на доказателства].</p>	
<p>PICO 5</p>	
<p>При локално авансирал резектабилен карцином на хранопровод клиницистите трябва да обсъждат използване на периперативна имунохимиотерапия с цел постигане на по-добри хирургични, патологични и онкологични резултати срещу рутинна неoadювантна химиотерапия или лъчехимиолечение [високо качество на доказателства].</p>	
СЛАБА	<p>PICO 2</p>
<p>При пациенти с потенциално резектабилен карцином на хранопровод клиницистите биха могли да обсъждат интензификация на неoadювантната химиотерапия за постигане на високи нива на пълен патологичен отговор, но за сметка на по-голяма токсичност и сходна преживяемост [ниско качество на доказателства].</p>	

ИЗТОЧНИЦИ

1. Urschel JD, Vasan H, Blewett Child J. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002; 183 (3): 274-279. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00795-x
2. Xu X-H, Peng X-H, Yu P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable esophageal carcinoma: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 13: 103-110. doi: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.1.103>
3. Malhaner R, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer (Cochrane Methodology Review). In: *The Cochrane Library*. 2003, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 4
4. Kidane B, Coughlin S, Vogt K, Malhaner R. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015 (5): CD001556. doi: 10.1002/14651858.CD001556.pub3
5. Wan T, Zhang X-F, Liang Ch, et al. The prognostic value of a pathologic complete response after neoadjuvant therapy for digestive cancer: Systematic review and meta-analysis of studies. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 1412-1420. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-07147-0>
6. Uson PLS Junior, Santos VM, Bugano DDG, et al. Systematic review and meta-analysis of docetaxel perioperative chemotherapy regimens in gastric and esophagogastric tumors. *Scientific Reports* 2019; 9: 15806. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52334-y>
7. Lee Y, Samarasinghe Y, Lee MH, et al. Role of adjuvant therapy in esophageal cancer patients after neoadjuvant therapy and esophagectomy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2022; 275 (1): 91-98. doi: 10.1097/SLA.0000000000005227
8. Zhang SS, Yang H, Xie X et al. Adjuvant chemotherapy versus surgery alone for esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials and nonrandomized studies. *Dis Esophagus* 2014; 27 (6): 574-584. doi: 10.1111/dote.12073
9. Zhao P, Yan W, Fu H, Lin Y, Chen KN. Efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Thorac Cancer* 2018; 9 (8): 1048-1055. doi: 10.1111/1759-7714.12787
10. Raja S, Rice TW, Lu M et al. Adjuvant therapy after neoadjuvant therapy for esophageal cancer who needs it? *Ann Surgery* 2022; 275 (1): 91-98. doi: 1097/SLA.0000000000005227
11. Qin H, Liu F, Zhang Y, et al. Comparison of neoadjuvant immunotherapy versus routine neoadjuvant therapy for patients with locally advanced esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2023; 14: 1108213. doi: 10.3389/fimmu.2023.1108213
12. Wang H, Li S, Liu T, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy or chemoradiotherapy in resectable esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2022; 13: 998620. doi: 10.3389/fimmu.2022.998620

5. 4. ПЪРВА ЛИНИЯ СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛА ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Радослав МАНГАЛДЖИЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с авансирал или метастатичен карцином на хранопровод (КХ) и гастроезофагеална връзка (КГЕВ) химиотерапия (ХТ) и/или таргет-на терапия, сравнени с най-добри поддържащи грижи (НДПГ), демонстрират ли терапевтична полза?

PICO 2. При авансирал или метастатичен КХ и КГЕВ първа линия системна терапия с различни химиотерапевтични режими демонстрира ли различна ефикасност и безопасност?

PICO 3. При авансирал или метастатичен КХ и КГЕВ първа линия системна терапия с триплетни химиотерапевтични режими, в сравнение с дублетни режими, демонстрират ли по-добра ефикасност и безопасност?

PICO 4. При авансирал или метастатичен КХ и КГЕВ първа линия системна терапия с комбинация на PD-1-инхибитори и ХТ, сравнена със самостоятелна ХТ, демонстрира ли по-добра ефикасност и безопасност?

PICO 5. При авансирал или метастатичен плоскоклетъчен КХ (ПКХ) системна имунотерапия, сравнена с ХТ, демонстрира ли терапевтична полза според стойност на PD-L1-експресия, географски регион и линия на лечение?

PICO 6. При авансирал или метастатичен ПКХ различни комбинирани имунни и имунохимиотерапевтични режими демонстрират ли различна ефикасност и безопасност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Метаанализ извършва търсене в Cochrane Central Register of Controlled

Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, Web of Science, PubMed Publisher, Google Scholar и регистри на изпитвания до 13 май 2015 г. за оценка на ефектите от ци-

тостатична или таргетна терапия за лечение на КХ или КГЕВ срещу НДПГ или контроли. ¹ Идентифицирани са 41 рандомизирани контролирани проучвания (РКП) с 11853 участници, както и 49 текущи проучвания. За основно сравнение на цитостатик и/или таргетен агент към контролна група са включени 11 проучвания с 1347 участници. Този анализ демонстрира увеличение на обща преживяемост (ОП) в полза на групата с допълнителен цитостатик или таргетен терапевтичен агент (HR 0.75; 95%CI 0.68-0.84, $I^2 = 5\%$, $p = 0.50$). Средната ОП е един месец. Пет проучвания със 750 участници предоставят сравнителни данни на палиативна лекарствена терапия спрямо НДПГ. Налице е полза за ОП в група, получаваща палиативна ХТ и/или таргетна терапия в сравнение с НДПГ (HR 0.81; 95%CI 0.71-0.92). В подгрупови сравнявания, включващи само пациенти, получаващи терапии от втора линия (ХТ, таргетни терапии), аденокарциноми и плоскоклетъчни карциноми показват сходна полза. Единствен индивидуален агент, за който повече от едно проучване установява, че подобрява както ОП, така и преживяемостта без прогресия (ПБП), е *ramucirumab*. Палиативна ХТ и/или таргетна терапия увеличава честотата на свързана с лечение токсичност от *степен 3* или по-висока. Смъртните случаи, свързани с лечение, обаче, не се наблюдават по-често. Качеството на живот (КнЖ) често се подобрява в рамото с активно лечение. Въз основа на този метаанализ палиативната ХТ и или таргетната терапия могат да се считат за стандартна грижа при авасирал или метастатичен КХ и КГЕВ.

PICO 2

Липсва ясно установен стандартен режим на ХТ на първа линия при авансирал КХ. Проведен е систематичен анализ за проучване на ефикасност и безопасност на различни химиотерапевтични режими на първа линия, из-ползвайки мрежов метаанализ. ² Търсени са РКП до юни 2015 г. в Medline, EMBASE, CENTRAL, които сравняват схеми, съдържащи флуоропиримидин (F), платина (*cisplatin* [C] и *oxaliplatin* [Ox]), таксан (T), антрациклин (A), *irinotecan* (I) или *methotrexate* (M). Преки и косвени доказателства за ОП и ПБП са комбинирани с помощта на случайни ефекти по скалата на коефициент на риск (HR) и изчислени като комбиниран коефициент на риск и 95% доверителен интервал (CI). Мрежовият анализ включва 17 режима на ХТ с 37 директни сравнения между режими за ОП (50 проучвания, $n = 10249$) и 29 директни сравнения за ПБП (34 проучвания, $n = 7795$). Комбинирането на преки и индиректни ефекти показва повишена ефикасност на флуоропиримидинови нецисплатинови дублети (F-дублети) спрямо цисплатинови дублети (C- дублети) – за ОП: FI срещу CF (HR 0.85; 95%CI 0.71-0.99), FOx срещу CF (HR 0.83; 95%CI 0.71-0.98) и за ПБП: FOx срещу CF (HR 0.82; 95%CI 0.66-0.99). Антрациклин-съдържащи триплети (A-триплети: ACF, AFOx, AFM) и TCF триплет не показват полза спрямо F-дублети за ОП и ПБП. Триплетът FOxT показва полза за повишена ПБП спрямо F-дублетите FT (HR 0.61; 95%CI 0.38-0.99), FI (HR 0.62; 95%CI 0.38-0.99) и FOx

(HR 0.67; 95%CI 0.44-0.99). Установена е повишена токсичност от *степен 3* до *4* за CF срещу F-дублети, за ACF срещу FI, за TCF срещу CF и за FOxT срещу FOx. Анализът за чувствителност показва, че общите резултати остават относително стабилни по отношение на качество на изследването и важните изходни характеристики.

РІСО 3

Проведен е систематичен анализ на налична литература за оценка на ефикасност и безопасност на триплетна срещу дублетна ХТ като лечение от първа линия при пациенти с авансирал КХ. ³ Търсено е в MEDLINE, Embase и CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) между 1980 г. и 2015 г. за фаза II и III рандомизирани клинични проучвания (РКП), сравняващи триплет с дублетна ХТ, и в резюмета от големи онкологични срещи от 1990 г. до 2014 г. Двадесет и едно проучвания с общо 3475 участници са включени в метаанализа за ОП. Наблюдава се подобрене в ОП с ниска хетерогенност в полза на триплет (HR 0.90; 95%CI 0.83-0.97, $I^2 = 29\%$) и ПБП (HR 0.80; 95%CI 0.69-0.93, $I^2 = 30\%$) в полза на триплет. В допълнение, използването на триплет корелира с по-висока степен на обективен отговор (СОО) (HR 1.25; 95%CI 1.09-1.44) в сравнение с дублет. Рискове от тромбозитопения *степен 3-4* (6.2% срещу 3.8%), инфекция (10.2% срещу 6.4%) и мукозит (9.7% срещу 4.7%) са статистически значимо увеличени с триплет в сравнение с дублет. Авторите заключават, че триплетна терапия

на първа линия е по-добра от дублетна терапия при пациенти с авансирал КХ. Въпреки това, ползата за преживяемостта е ограничена и рисковете от тромбозитопения, инфекция и мукозит от *степен 3-4* са повишени.

РІСО 4

Различни клинични изпитвания за авансирал КХ изследват различни имуноонкологични комбинирани лечения за първа линия, но оптимален избор не е идентифициран. Систематичен и метаанализ използва бази данни от PubMed, Embase и Cochrane Library с първична крайна цел ОП, ПБП, СОО и свързани с лечение странични събития (СС), за да сравни имунни чекпойнт инхибитори (ИЧПИ), комбинирани с ХТ, и самостоятелна ХТ. Установени са общо 5 фаза III РКП, включващи 3163 пациенти. Достоверно подобрене на ОП (HR 0.69; 95%CI 0.62-0.76, $p < 0.001$, $I^2 = 0.0\%$), ПБП (HR 0.62; 95%CI 0.55-0.70, $p < 0.001$, $I^2 = 46.6\%$) и СОО (RR 1.41; 95%CI 1.23-1.62, $p < 0.001$, $I^2 = 73.7\%$) е наблюдавано, когато към ХТ е добавен PD-1-инхибитор. *Toripalimab* плюс ХТ постига най-добра ОП в сравнение с всяко друго изследвано лечение (HR 0.58; 95%CI 0.43-0.78). Най-дълга ПБП е установена при комбинация *sintilimab* плюс ХТ и *camrelizumab* плюс ХТ (HR 0.56; 95%CI 0.46-0.68). Пациенти, лекувани с *nivolumab* плюс ХТ, получават най-добра СОО в сравнение с други комбинации (RR 1.73; 95%CI 1.40-2.14). Химиотерапия плюс *camrelizumab* и ХТ плюс *pembrolizumab* водят до относително по-ниска честота на СС от *степен ≥ 3* в сравнение с други ком-

бинирани режими на имунотерапия.

Подгрупов анализ предполага достоверно предимство за ОП при групи с положителен PD-L1 туморен скор (TPS) $\geq 10\%$ и по-дълга ПБП в групи с комбиниран положителен скор (CPS) ≥ 10 . Авторите заключават, че на първа линия при авансирал КХ приложение на PD-1-инхибитори, комбинирани с ХТ, демонстрира по-добри резултати за преживяемост от ХТ, с по-висока, но контролирана токсичност. *Toripalimab* плюс ХТ показва най-висока полза за ОП спрямо самостоятелна ХТ, докато *sintilimab* плюс ХТ и *camrelizumab* плюс ХТ генерират най-добра ПБП. Най-високото подобрене на СОО е установено при пациенти, получаващи *nivolumab* плюс ХТ. ⁴

РІСО 5

Няколко РКП изследват режими, базирани на имунотерапия, срещу самостоятелна ХТ при пациенти с авансирал ПКХ. Проведен е систематичен и метаанализ на ефикасност и активност на PDL-1-блокада с акцент върху стойност на комбиниран положителен скор (CPS) на PD-L1-рецептор. ⁶ Избрани са РКП, изследващи лечение със или без ИЧПИ за авансирал ПКХ. Показателите HR и 95%CI са използвани за сравняване на ефект от лечение за ОП и туморен отговор, съответно за режими, базирани на имунотерапия, в сравнение със стандартна ХТ, като цяло, и според географски регион или линия на лечение. Проведен е подгрупов анализ, сравняващ пациенти със CPS ≥ 10 или < 10 и доказателствата са оценени чрез тест за взаимо-

действие. Включени са общо 5257 пациенти от 10 РКП. Резултатите за ОП при схеми, базирани на имунотерапия, са с HR 0.71 (95%CI 0.66-0.76, $p < 0.01$, $I^2 = 0\%$) в сравнение със самостоятелна ХТ. Резултатите са сходни при изпитвания за първа (HR 0.70; 95%CI 0.64-0.77, $p < 0.01$), втора или следваща линия (HR 0.71; 95%CI 0.65-0.79, $p < 0.01$, $I^2 = 0\%$). За показателите ПБП и СОО стойностите на HR са съотв. 0.78 (95%CI 0.66-0.93, $I^2 = 87\%$) и 1.50 (95%CI 1.22-1.83, $I^2 = 80\%$). За ОП при лечение, базирано на имунотерапия, показателят HR е 0.60 (95%CI 0.51-0.70, $I^2 = 0\%$) за CPS ≥ 10 срещу 0.83 (95%CI 0.69-1.00, $I^2 = 39\%$) за CPS < 10 ($p = 0.009$).

Ефектът от имунотерапия при пациенти с PD-L1 TPS $\geq 1\%$ се различава значимо от този, наблюдаван в подгрупа с PD-L1 TPS $< 1\%$ ($p = 0.01$). В подгрупата на PD-L1 TPS $\geq 1\%$ показателят HR за ОП е 0.61 (95%CI 0.53-0.71, $p < 0.01$) срещу 0.82 (95%CI 0.69-0.97, $p = 0.02$) в подгрупата с PD-L1 TPS $< 1\%$. Ефектът е независим от географски регион (Азия срещу останалия свят): отчита се подобрене на ОП както в азиатската (HR 0.69; 95%CI 0.63-0.75, $p < 0.01$), така и в подгрупата на останалия свят (HR 0.79; 95%CI 0.64-0.98, $p = 0.03$). Авторите заключават, че ИЧПИ демонстрират постоянна полза за снижение на риск от смърт при пациенти с ПКХ, която зависи от PDL1 CPS статус. В подгрупа със CPS < 10 са необходими допълнителни изследвания на биомаркери.

В друг метаанализ на проучвания от първа линия, които оценяват резултата от TPS (CheckMate-648 и ESCORT-1st), не е наблюдавана значима

полза за ОП при имунохимиотерапия в сравнение с ХТ в подгрупа пациенти, които имат резултат на TPS < 1% (HR 0.91; 95%CI 0.74-1.12, $p = 0.38$) в сравнение с ХТ.⁷ В сборния анализ на проучвания от първа линия, които оценяват позитивен CPS (KEYNOTE-590 и ORIENT-15), се наблюдава умерена полза върху ОП за имунохимиотерапия в сравнение с ХТ в подгрупа с комбиниран CPS < 10 (HR 0.77; 95%CI 0.62-0.94, $p = 0.01$).

Констатациите предполагат липса на полза за преживяемост от схеми, базирани на ИЧПИ, при лечение от първа линия в сравнение със самостоятелна ХТ в подгрупа с TPS под 1%. Анализът за чувствителност показва, че общите резултати остават относително стабилни по отношение на качество на изследване и важни изходни характеристики, липса на хетерогенност по отношение на данни за ОП и висока по отношение на ПБП и СОО.

РИСО 6

Проведен е метаанализ за сравнителна оценка на ефикасност и безопасност на различни ИЧПИ при пациенти с авансирал или метастатичен ПКХ.⁶ Резултатите включват ОП, ПБП, СОО и нежелани събития. Оценени са 7 различни лечения на първа линия (*nivolumab* плюс ХТ, *nivolumab*

плюс *Ipilimumab*, *camrelizumab* плюс ХТ, *pembrolizumab* плюс ХТ, *toripalimab* плюс ХТ, *sintilimab* плюс ХТ и самостоятелна ХТ). Проучване KEYNOTE-590 включва пациенти с авансирал или метастатичен КХ или КГЕВ, но са извлечени и публикувани данни само за пациенти с ПКХ. В мрежови метаанализ е установено, че ИЧПИ показват достоверни ползи за ОП и ПБП спрямо ХТ, с изключение на *nivolumab* плюс ХТ за ПБП (HR 0.82; 95%CI 0.64-1.04). *Toripalimab* и *camrelizumab* плюс ХТ показват най-добри резултати по отношение на ОП (HR 61%) и ПБП (HR 37%) на първа линия лечение. Токсичността, свързана с имунотерапия, е управляема при всички клинични изпитвания. *Camrelizumab* и *nivolumab* имат по-малко нежелани реакции от *степен* 3. Авторите заключават, че *toripalimab* и *camrelizumab* плюс ХТ са с най-добри показатели за ОП и ПБП при лечение от първа линия на пациенти с авансирал или метастатичен ПКХ. Токсичността на имунотерапията е различна от конвенционалната химиотерапия, но е управляема.⁶

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p>РICO 1 За лечение на авансирал или метастатичен карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да използват системна химиотерапия и/или таргетна терапия за подобряване на обща преживяемост и качество на живот [високо качество на доказателства].</p> <p>РICO 5 За системна терапия на авансирал или метастатичен плоскоклетъчен карцином на хранопровод с PD-L1 CPS \geq 10 клиницистите трябва да прилагат имунни чекпойнт инхибитори вместо химиотерапия с цел подобряване на обща преживяемост и намаляване на риск от смърт, независимо от географски регион и терапевтична линия [високо качество на доказателства].</p> <p>РICO 6 За първа линия при пациенти с авансирал или метастичен плоскоклетъчен карцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат комбинирани имунохимиотерапевтични режими с чекпойнт инхибиторите <i>nivolumab</i> плюс <i>ipilimumab</i>, <i>oripalimab</i>, <i>camrelizumab</i>, <i>toripalimab</i> и <i>camrelizumab</i> с цел подобряване на обща преживяемост и преживяемост без прогресия [високо качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>РICO 2 За първа линия системно лечение на авансирал или метастатичен карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите биха могли да предпочитат флуоропиримидин- базирани дублети (с <i>oxaliplatin</i>, <i>irinotecan</i> или таксан) и триплет FOfT пред <i>cisplatin</i>-базиран дублет, антрациклин-базиран триплет и режим TCF поради оптимални ефикасност и токсичност [умерено качество на доказателства].</p>

СЛАБА

РІСО 3

За първа линия системна терапия при авансирал или метастатичен карцином на хранопровод клиницистите биха могли да предпочитат триплетен химиотерапевтичен режим пред дублет, но с ограничена полза за преживяемост и повишен риск за тромбоза, инфекция и мукозит от *степен 3-4* [умерено качество на доказателства].

РІСО 4

За първа линия системна терапия на авансирал или метастатичен карцином на хранопровод клиницистите биха могли да обсъждат използване на комбинация на PD-1-инхибитори с химиотерапия с цел по-добри резултати за преживяемост [високо качество на доказателства].



- *Индивидуализираният избор на системна терапия при локално авансирал или метастатичен карцином на хранопровод и гастроэзофагеална връзка зависи от три ключови променливи: хистология на тумора, биомаркери и общо състояние на пациента.*
- *Оценката на биомаркери трябва да включва най-малко изследване на PD-L1, HER2 и dMMR (високо ниво на микростелитна нестабилност [MSI-H]). Мултигенни панелни тестове (MGPT) могат да се извършват при пациенти, които имат потенциал да се възползват от налични таргетни терапии.*
- *Аденокарциномът и плоскоклетъчните тумори на хранопровод имат еднакъв отговор към комбинирана химиотерапия.*
- *Преди започване на флуоропиримидин-базирана терапия пациентите трябва да бъдат изследвани за DPYD дефицит.*
- *Комбинирана химиоимунотерапия е стандарт за лечение от първа линия на пациенти с неоперабилен плоскоклетъчен карцином на хранопровод и неоперабилен или метастатичен аденокарцином на хранопровод и гастроэзофагеална връзка, определен с биомаркери.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Janmaat V.T, Steyerberg E.W, Van der Gaast A, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11 (11): CD004063. DOI: 10.1002/14651858.CD004063.pub4
2. Ter Veer E, Mohammad NH, Van Valkenhoef G et al. The efficacy and safety of first-line chemotherapy in advanced esophagogastric cancer: A network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 (10). doi: 10.1093/jnci/djw166
3. Mohammad HN, Ter Veer E, Ngai L, et al. Optimal first-line chemotherapeutic treatment in patients with locally advanced or metastatic esophagogastric carcinoma: Triplet versus doublet chemotherapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev* 2015; 34 (3): 429-441. doi: 10.1007/s1. doi: 10.1007/s10555-015-9576-y
4. Li Zi-Chun, Sun Yu-Ting, Lai Ming-Yu, et al. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2022; 109. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108790
5. Leone AG, Petrelli F, Ghidini A, et al. Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score. *ESMO Open* 2022; 7 (1). doi: 10.1016/j.esmooop.2021.100380
6. Gao T-T, Shan J-H, Yang Y-X, et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapy for patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2022; 22 (1): 992. doi: 10.1186/s12885-022-10086-5
7. Wei Ting Yap D, Leone AG, Wong NZH, et al. Effectiveness of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. A meta-analysis including low PD-L1 subgroups. *JAMA Oncol* 2023; 9 (2): 215-224. doi:10.1001/jamaoncol.2022.5816

5. 4. ВТОРА И ПОСЛЕДВАЩИ ЛИНИИ СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛА ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Наталия ЧИЛИНГИРОВА, Ася КОНСУЛОВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При авансирал или метастатичен плоскоклетъчен карцином на хранопровод (ПКХ), прогресирал след първа линия системно лечение, монотерапия със PD-1-инхибитори, сравнена с химиотерапия (ХТ), демонстрира ли превъзходство по отношение на преживяемост и безопасност?

PICO 2. При авансирал или метастатичен КХ и на гастрозофагеална връзка (КГЕВ) втора и последваща линия химиотерапия, сравнена с най-добри поддържащи грижи (НДПГ), демонстрира ли полза за преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Систематичен и метаанализ на клинична ефикасност и терапевтична безопасност на PD-1-инхибитори във втора линия на лечение при пациенти с авансирал ПКХ интерпретира данни от 5 многоцентрови рандомизирани клинични проучвания с 1970 пациенти. ¹ Обобщен анализ разкрива, че PD-1-инхибитори водят до по-добра обща преживяемост (ОП) и степен на обективен отговор (СОО) в сравнение с ХТ, като се наблюдава достоверно удължена ОП при пациенти с положителен PD-L1-статус. Имунотерапията се асоциира с по-ниска честота на нежелани лекарствени реакции (НЛР) от *сте-*

пен 3-5. Не е регистрирана статистическа разлика между групи с PD-1-инхибитор и ХТ по отношение на преживяемост без прогресия (ПБП), степен на контрол на болестта (СКБ) и честотата на НЛР от всякаква степен. Употреба на PD-1-инхибитори не удължава достоверно ОП при пациенти с негативен PD-L1-статус. Приложение на имунотерапия на втора линия снижава риска от смърт с 27% спрямо конвенционална ХТ (HR 0.73; $p < 0.001$).

Резултатите за ОП са в съответствие с тези, докладвани в предишни рандомизирани клинични проучвания ^{2,3}, с изключение на проучване KEYNOTE-181 (*pembrolizumab*) ⁶, което не отговаря на първичната край-

на цел за ОП. Публикуваните досега проучвания съобщават за различни данни за СОО: в проучване KEYNOTE-181 (*pembrolizumab*), ESCORT (*camrelizumab*) и RATIONALE (*tislelizumab*) в групата с PD-1-инхибитор показателят е значимо по-висок от този в групата на ХТ^{7,8}, но е сходен с този в група с ХТ от проучване ATTRACTION-3 (*nivolumab*) и ORIENT-2 (*sintilimab*). Този анализ показва, че пациенти с PD-1-блокада демонстрират обективен отговор 1.89 пъти по-висок от тези, лекувани с ХТ. Показателите ПБП и СКБ не са подобрени с PD-1-инхибитори на втора линия в сравнение с ХТ и подобен резултат е открит в изследвания върху други видове рак.⁷⁻⁹ Възможно обяснение е, че лечебните ефекти от имунотерапия може да се нуждаят от повече време, за да станат очевидни, но остават по-трайни в сравнение с ХТ.¹⁰

Многобройни проучвания изследват потенциално приложими биомаркери за избор на подходящи пациенти за имунотерапия. Проучванията KEYNOTE-181, ATTRACTION-3, ESCORT¹¹ и метаанализ¹² на 8 рандомизирани контролирани проучвания разкриват, че нивото на PD-L1-експресия не е определящо за полза за ОП. Прогностичните роли на PD-L1-статус остават противоречиви. Метаанализ потвърждава, че този показател със сигурност може да бъде биомаркер за избор на по-подходящи пациенти. Това е в съответствие с одобрение за втора линия монотерапия с *pembrolizumab* при рецидивиращ, локално авансирал или метастатичен ПКХ, експе-

сиращ PD-L1. Между петте PD-1- инхибитора, включени в метаанализа, *camrelizumab* е с най-висока честота на НЛР (89%), а *sintilimab* е с най-ниска (54.5%). Най-чести НЛР на *pembrolizumab*, *nivolumab* и *camrelizumab* са съотв. умора (11.8%), обрив (11%) и кожна капилярна ендотелна пролиферация (79.8%). Хипотиреоидизъм е втори по честота в групите на *pembrolizumab* и *camrelizumab*, но не е чест в групата на *nivolumab*. Въпреки това, общата честота на НЛР от степен 3-5 на петте лекарства е сходна и варира от 19% до 22.2%. Заключениеето на авторите е, че PD-1-инхибиторите имат благоприятен профил на безопасност, в съответствие с предишни проучвания при други видове тумори.¹³ Метаанализът има ограничения: първо, броят на включени проучвания е относително малък, само 5 рандомизирани проучвания с ограничен брой пациенти; второ, експресията на PD-L1 е количествено определена със CPS в проучване KEYNOTE-181 и RATIONALE 302, докато другите три проучвания използват TPS, като по този начин се демонстрира значима хетерогенност; трето, две включени проучвания все още не са финално публикувани, което също увеличава хетерогенността.

PICO 2

Оптимална втора и трета линия ХТ и таргетна терапия за пациенти с напреднал КХ все още е въпрос на дебати. Метаанализ на данни от 3 големи проучвания представят *Janowitz et al.*¹⁴ Идентифицирани са общо 410 пациенти със стомашен карцином (n = 301), КГЕВ (n = 76) или аденокарцином



на хранопровод (АКХ) ($n = 33$). Общо 154 пациенти получават монотерапия с *docetaxel* и 84 пациенти са на монотерапия с *irinotecan*. Химиотерапията значимо намалява риска от смърт (HR 0.63; 95%CI 0.51-0.77, $p < 0.0001$). Този ефект се наблюдава при лечение с *docetaxel* (HR 0.71; 95%CI 0.56-0.89, $p = 0.003$) и *irinotecan* (HR 0.49; 95%CI 0.36-0.67, $p < 0.001$). Ползата за обща преживяемост (ОП) е най-голяма при пациенти, прогресирали 3-6 месеца след първа линия ХТ (HR 0.39; 95%CI 0.26-0.59, $p < 0.0001$). Общо състояние PS срещу PS 2 (HR 0.66; 95%CI 0.46-0.94, $p = 0.02$), локално авансирала болест срещу метастатична (HR 0.41; 95%CI 0.25- 0.67, $p = 0.0004$) и по-напреднала възраст (HR 0.94 за 5 години; 95%CI 0.90-0.99, $p = 0.01$) са значими предиктори за подобрена ОП. Прогресията на болестта по време на лечение от първа линия (HR 1.24; 95%CI 0.96-1.59) или в рамките на първите 3 месеца след завършване му (HR 1.42; 95%CI 1.09-1.83) са предиктори за повишен риск от смърт в сравнение с прогресия между 3 и 6 месеца ($p = 0.03$). Свързаните със здравето резултати от качество на живот (КнЖ) са докладвани само в едно от трите проучвания, което изключва метаанализ на тези параметри. Метаанализът на данни на ниво пациент практически потвърждава, че ХТ на втора линия води до достоверно по-добра ОП в сравнение с НДПГ при пациенти с рефрактерен на платина и флуоропириимидин стомашен карцином и КХ.

Метаанализът на *ter Veer et al.* 15 включва 28 проучвания с 4810 пациенти. Втора линия монотерапия с таксан или *irinotecan* показва подобрена преживяемост в сравнение с НДПГ (HR 0.65; 95%CI 0.53-0.79). Средното увеличение на преживяемостта варира от 1.4 до 2.7 месеца сред отделни проучвания. Режимы на база на таксан и *irinotecan* показват еднаква полза за преживяемост. Дублетна ХТ таксан/*irinotecan* плюс платина и флуоропириимидин не се различава по отношение на преживяемост, но показва повишена токсичност спрямо монотерапия с таксан или *irinotecan*. Сравнени с НДПГ, *ramucirumab* на втора линия и *everolimus* и *regorafenib* на втора или трета линия показват ограничено подобрение на средна преживяемост, вариращо от 1.1 до 1.4 месеца, и увеличение на преживяемост без прогресия (ПБП), вариращо от 0.3 до 1.6 месеца. *Apatinib* на трета или последваща линия показва повишена полза за преживяемост спрямо НДПГ (HR 0.50; 95%CI 0.32-0.79). Средното увеличение на преживяемостта варира от 1.8 до 2.3 месеца. В сравнение със самостоятелен таксан, преживяемостта е по-добра за втора линия с *ramucirumab* плюс таксан (HR 0.81; 95%CI 0.68-0.96) и *olaparib* плюс таксан (HR 0.56; 95%CI 0.35-0.87), със средно повишение на преживяемост съотв. 2.2 и 4.8 месеца. Таргетни медикаментите (в монотерапия или в комбинация с ХТ) показват повишена токсичност в сравнение с НДПГ и самостоятелно приложение на ХТ. Този анализ показва, че *ramucirumab* плюс таксан е предпочитано лечение от втора линия. Моно-

терапията с таксан или *irinotecan* е алтернатива, въпреки че абсолютната полза за преживяемост е ограничена. При лечение от трета линия се предпочитат монотерапията с *apatinib*.

В проучването от 2019 г. *Nishida et al.* оценяват безопасност и ефикасност на комбинирана терапия със S-1 (*trifluridine/tipiracil*), *oxaliplatin* и *leucovorin* при пациенти с напреднал ПКХ.¹⁶ Включени са 10 неоперабилни или рецидивирали пациенти, които преди това са лекувани с повече от два

режима. От осемте случая с мерими лезии са наблюдавани двама с частичен отговор (25%) и двама със стабилна болест (25%). Степента на контрол на болестта (СКБ) е 50%, а средната ПБП и ОП са съответно 5.0 и 9.3 месеца. Основни чести НЛР са общо неразположение (60%), намален апетит (50%) и периферна невропатия (40%). Може да се приеме, че терапия със S-1 показва обещаваща антигуморна активност с приемлива токсичност дори за претретирани пациенти с авансирал КХ.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При авансирал или метастатичен плоскоклетъчен карцином на хранопровод, прогресирал след първа линия системно лечение, клиницистите трябва да обсъждат с предимство монотерапия с PD-1-инхибитор пред химиотерапия, независимо от PD-L1-статус [умерено качество на доказателства].

РІСО 2

При авансирал или метастатичен карцином на хранопровод и на гастроезофагеална връзка, прогресирал на първа линия системна терапия, клиницистите трябва да обсъждат субсеквенции с *ramucirumab* плюс таксан или *trifluridine/tipiracil* (при аденокарцином), *apatinib* (при плоскоклетъчен карцином) и монотерапия с таксан или *irinotecan*, независимо от хистологичен тип [високо качество на доказателства].



- **Въпреки ограничената полза за преживяемост, втора и последваща линия химиотерапия, сравнени с най-добри поддържащи грижи, следва да се имат предвид в последващото терапевтично поведение при пациентите при авансирал или метастатичен карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка.**
- **Комбинирана химиотерапия няма роля при лечение на втора линия поради липса на ефикасност.**
- **Монотерапия с таксан или *irinotecan* може да бъде алтернатива за пациенти с лош пърформанс статус PS 2, които не отговарят на условия за *gatisigumab* плюс таксан, или за пациенти с PS 0-1, които предпочитат монотерапия.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Zhu X, Shanzhou Q, Li D, et al. PD-1 inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *BMC Cancer* 2021; 21: 1195. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08958-3>
2. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20 (11): 1506-1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6
3. Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCOR): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21 (6): 832-842. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30110-8
4. Xu J, Li Y, Fan Q, et al. Sintilimab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma refractory to previous chemotherapy: A randomized, open-label phase II trial (ORIENT-2). *Nat Commun* 2022; 13 (1): 857. doi: 10.1038/s41467-022-28408-3
5. Ajani J, El Hajbi F, Cunningham D, et al. O-15 randomized, phase 3 study of second-line tislelizumab vs chemotherapy in advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302) in the overall population and Europe/North America subgroup. *Ann Oncol* 2021; 32: S225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.807>
6. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of Pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38 (35): 4138-4148. doi: 10.1200/JCO.20.01888
7. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: Results of > 2 years of follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30 (6): 970-976. doi: 10.1093/annonc/mdz127
8. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (17): 1627-1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643

9. Liang H, Liu Z, Cai X, et al. PD-(L)1 inhibitors vs. chemotherapy vs. their combination in front-line treatment for NSCLC: An indirect comparison. *Int J Cancer* 2019; 145 (11): 3011-3021. doi: 10.1002/ijc.32366
10. Borcoman E, Nandikolla A, Long G, et al. Patterns of response and progression to immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; 38: 169-178. doi: 10.1200/EDBK_200643
11. 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 (10302): 759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4
12. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ* 2018; 362: k3529. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3529>
13. Shi Y, Duan J, Guan Q, et al. Effectivity and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors for different level of PD-L1-positive, advanced NSCLC: A meta-analysis of 4939 patients from randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* 2020; 84: 106452. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106452
14. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshal A, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: A meta-analysis of patient-level data. *British Journal of Cancer* 2016; 114: 381-387. doi: 10.1038/bjc.2015.452
15. ter Veer E, Mohamad NH, van Valkenhoef G, et al. Second- and third-line systemic therapy in patients with advanced esophagogastric cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Metastasis Rew* 2016; 35 (3): 439-456. doi: 1007/s10555-016-9632-2
16. Nishida N, Yamsaki M, Odagiri K, et al. Combination therapy with S-1, oxaliplatin and leucovorin in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *In Vivo* 2019; 33: 2249-2254. doi:10.21873/invivo.11730

6 | Лъчелечение



6

ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

6. 1. ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ

Татяна ХАДЖИЕВА, Марчела КОЛЕВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При потенциално резектабилен плоскоклетъчен карцином на хранопровод (ПКХ) дефинитивно лъчехимиолечение (ЛХЛ), сравнено с езофагектомия, демонстрира ли полза за онкологични резултати и качество на живот?

PICO 2. При пациенти с ПКХ, лекуван с дефинитивно ЛХЛ, облъчване на метастатични лимфни възли, сравнено с елективно облъчване на лимфни възли, демонстрира ли сравними полза за преживяемост и токсичност?

PICO 3. При нерезектабилен ПКХ ескалация на дозата за дефинитивно ЛХЛ до 61.6 Gy, сравнена с дози 41.4-50.1 Gy, демонстрира ли полза за обща преживяемост и локорегионален контрол?

PICO 4. При пациенти с ПКХ дефинитивно лъчехимиолечение с *paclitaxel* и *carboplatin* (TP), сравнено с *cisplatin* и *5-fluorouracil* (5-FU), демонстрира ли клинична полза за преживяемост, общ отговор и токсичност?

PICO 5. При дефинитивно ЛХЛ за неоперабилен КХ добавяне на системна таргетна или имунотерапия демонстрира ли онкологични ползи за преживяемост и токсичност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**PICO 1**

Метаанализ на 2071 болни, от които 869 с проведено дефинитивно ЛХЛ и 1202 – с хирургия в 13 рандомизирани и нерандомизирани проучвания (основно в азиатска популация), показва, че двата метода са еднакво ефективни и резултатите в стадий I-III за 2-годишна (OR 1.199; 95%CI 0.922-1.560, $p = 0.177$) и 5-годишна преживяемост (OR 0.947; 95%CI 0.628-1.429, $p = 0.796$) са еднакви. ¹ Пациенти с лимфни метастази имат по-добра, но статистически незначима 5-годишна преживяемост след дефинитивно ЛХЛ (OR 0.226; 95%CI 0.044-1.169, $p = 0.076$). Европейски пациенти (в две проучвания) имат по-лоша прогноза след дефинитивно ЛХЛ от тези след операция (OR 1.522; 95%CI 1.035-2.238, $p = 0.033$). Препоръчва се дефинитивно ЛХЛ при стадий cT2 N0 с висок риск (LVI, тумор ≥ 3 cm, G3), cT1b–cT2, N+ или cT3–cT4a, при цервикален хранопровод, аргументиращи се с алтернативна мутилираща операция, наречена фаринго-ларинго-езофагектомия. Противопоказания за дефинитивно ЛХЛ са инфилтрация на големи съдове, трахея, сърце, където се подпочита неoadювантна химиотерапия (ХТ). Авторите съобщават, че е възможна известна хетерогенност на анализа, особено по отношение на хирургичните данни (*Begg's test* $p = 0.161$, *Egger's test* $p = 0.236$)

В друг систематичен и метаанализ от 2023 г., направен по метода PRISMA върху 22 проспективни проучвания с 1222 пациенти със средно проследяване от 34.0 месеца ($n = 1181$; 95%CI 26.4-36.0), се докладва 1-, 3-, и 5-годишна обща преживяемост (ОП) съотв. в 77.9% (95% CI 73.9-82.2), 48.4% (95% CI 43.2-54.3) и 35.3% (95% CI 29.7-41.9). Средна ОП е 33.4 месеца (95% CI 25.8-42.2). Обобщената преживяемост без болест (ПББ) ($n = 595$) на 1-ва, 3-та и 5-та година е съотв. 64.1% (95% CI 57.9-71.0), 38.0% (95% CI 33.3-45.5) и 29.8% (95% CI 23.9-37.1). Авторите заключават, че дефинитивното ЛХЛ е първа линия лечение при цервикален ПКХ. ²⁰

PICO 2

Въпросът се разисква главно в азиатската литература. Четири метаанализа, базирани на PubMed, Embase и Google Scholar, включващи от 7 до 20 публикации, сравняват облъчване само на метастатични лимфни възли с елективно облъчване на регионални лимфни възли при проведено дефинитивно ЛХЛ. ²⁻⁵ Всички те показват липса на разлика за локални рецидиви, сходна 1-, 2- и 3-годишна ОП (OR 1.004, $p = 0.980$; OR 1.15, $p = 0.594$; OR 0.918, $p = 0.679$) и сигнификантно намалена токсичност с остри езофажити (OR 2.30, $p = 0.001$) и късни пулмонити (OR 2.52, $p = 0.04$). Еднаква е честотата в двете групи на миелосупресия от *степен* ≥ 3 . ² *Egger's* анализ докладва симетричен funnel plot ($p > 0.05$), което показва ниска хетерогенност.

РІСО 3

В различни рандомизирани проучвания дозите при дефинитивно ЛХЛ варират от 41.4 до 50.4 Gy/28 фракции. В национално допитване, проведено от ASTRO, най често прилагана доза е 50 Gy.⁶ Насоки на Китайското дружество въз основа на национална база данни препоръчват като най-често използвани 40-41.4, 45, 50.4 и 54 Gy.⁷ Холандско проучване CROSS⁸ и китайско проучване NEOCRTEC5010⁹ прилагат по-ниска доза (41.4 Gy/23 фракции или 40 Gy/20 фракции), със стойности на пълна ремисия над 40% и R0-резекции > 90%, доказвайки, че ЛХЛ от 40 Gy ефективно унищожава туморните клетки. Европейско проучване върху 260 пациенти, лекувани от 2012 г. до 2018 г. заключава, че ескалация на дозата до 61.6 Gy не подобрява локалния туморен контрол в сравнение с 50.4 Gy както за плоскоклетъчен, така и за аденокарцином.¹⁰

Налице са 4 метаанализа, проведени в период 2015-2020 г., които документират повишена полза от ескалация на дозата с модерна лъчетерапевтична апаратура.¹¹⁻¹⁴ Данните са противоречиви, като някои автори подчертават, че проучванията в метаанализите са хетерогенни и трябва да се подложат на метарегресионен анализ. Като контрааргумент *Chow R, et al.* извършват анализ на данни от метаанализ от 2023 г. и показват, че при селектиране на проучвания върху ЛХЛ при ПКХ липсва ефект от по-висока доза за ОП (ниска хетерогенност $I^2 < 50$).¹⁶ Към тези заключения се присъ-

едняват и две китайски рандомизирани проучвания върху 331 болни от 22 китайски болници, лекувани от 2013 г. до 2017 г., заедно с проучване ESO Shanghai 1, които показват липса на ефект от по-висока доза и по-тежки радиационни пневмонити.^{17,18}

РІСО 4

Метаанализ от 2019 г. включва 3912 болни от 31 проучвания, които сравняват режимите при дефинитивно ЛХЛ и неoadювантно ЛХЛ от 2000 г. до 2016 г. от Азия, Америка и Европа.¹⁹ Качеството на проучванията са с оценка от 6-9, т.е. са със средно и високо качество. Направен е отделен метаанализ за ПКХ. Девет проучвания сравняват таксан с платина и платина с 5-FU и едно проучване сравнява таксан с 5-FU и платина с 5-FU. Таксан-базирано дефинитивно ЛХЛ води до по-добър непосредствен клиничен отговор (OR 0.57; 95%CI 0.38-0.85, $p = 0.006$), степен на общ отговор (COO) (OR 0.58; 95%CI 0.42-0.79, $p = 0.0005$), степен на контрол на болестта (СКБ) (OR 0.49; 95%CI 0.29-0.893, $p = 0.008$), преживяемост без болест (ПББ) (HR 0.74; 95%CI 0.64-0.85, $p = 0.0001$) и обща преживяемост (ОП) (HR 0.73; 95%CI 0.63- 0.85, $p = 0.0001$). Обаче таксан-базирано дефинитивно ЛХЛ причинява по-често левкопения от степен 3 и 4 (OR1.80; 95%CI 1.30-2.49, $p = 0.0004$) и пневмонит (OR 2.32; 95%CI 1.23-4.38, $p = 0.009$). Няма разлика в смъртност, дължаща се на лечение, в двете групи (OR 0.73; 95%CI 0.38-1.40, $p = 0.34$). Отчита се незначима хетерогенност с $I^2=0-34\%$.

РІСО 5

В три метаанализа се оценява полза от включване на таргетни агенти (*cetuximab* и *erlotinib*) към дефинитивно ЛХЛ.^{21 23} От включени 10 фаза III проучвания се отбелязва статистически значима полза за преживяемост без рецидив (ПБР), но няма статистическа значимост за ОП. Установява се ОП при 84.5% от пациентите на първа година и 68.3% на втора година след провеждане на дефинитивно ЛХЛ в комбинация с имунотерапия. При добавяне на *cetuximab* към комбинация *cisplatin* + *capecitabine* се отбелязва полза както за ОП, така и за ПБР и локален контрол (HR 0.53). Полза от

добавяне на *cetuximab* е най-отчетлива при тумори в стадий Т3 и Т4 и при плоскоклетъчна хистология. При проследяване на странични ефекти с най-голям дял се отбелязват лимфорея и езофагит ($p = 0.05$), но с висока хетерогенност ($I^2 = 66\%$), като не са в достоверно по-голям дял спрямо самостоятелно дефинитивно ЛХЛ. Анализираниите проучвания с имунни чекпойнт инхибитори включват *nivolumab*, *durvalumab*, *pembrolizumab*, *atezolizumab* и *camrelizumab*. Другите странични ефекти са свързани главно с имунотерапия: гадене в 22.6% ($I^2 = 0\%$), констипация в 16.7% ($I^2 = 0\%$), диария в 0.9% ($I^2 = 33\%$) и хипотиреоидизъм в 9.7% ($I^2 = 0\%$).²²

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**РІСО 1**

При потенциално резектабилен плоскоклетъчен карцином на цервикален хранопровод клиницистите трябва да предпочитат дефинитивно лъчехимиолечение пред езофагектомия [високо качество на доказателства].

СИЛНА**РІСО 2**

При пациенти с плоскоклетъчен карцином на хранопровод, показан за дефинитивно лъчехимиолечение, клиницистите трябва да предпочитат облъчване на тумор и метастатични лимфни басейни пред елективно облъчване на тумор и регионални лимфни басейни поради сходна онкологична полза и по-ниска ранна и късна токсичност [високо качество на доказателства].

СИЛНА	<p>РІСО 3</p> <p>За дефинитивно лъчехимиолечение на пациенти с плоскоклетъчен карцином на хранопровод клиницистите трябва да препоръчват дози от 41.4 до 50.4 Gy пред ескалация до 60 Gy поради сходна ефективност и по-ниска токсичност [високо качество на доказателства].</p> <p>РІСО 4</p> <p>За дефинитивно лъчехимиолечение на плоскоклетъчен карцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат химиотерапевтичен режим, включващ <i>paclitaxel</i> с <i>carboplatin</i>, пред комбинации с <i>cisplatin</i> и <i>5-fluorouracil</i> поради по-добри онкологични резултати, въпреки по-висока токсичност [високо качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>РІСО 5</p> <p>При пациенти, провеждащи дефинитивно лъчехимиолечение за неоперабилен карцином на хранопровод, клиницистите биха могли да обсъждат добавяне на имунотерапия и таргетна терапия с цел подобряване на преживяемост без рецидив, но с повишена токсичност, особено при плоскоклетъчен карцином сТ3-Т4 [умерено качество на доказателства].</p>



- Дефинитивно лъчехимиолечение трябва да се извършва в рамките на мултидисциплинарен подход в институции с експертиза в тази област.
- Препоръчителна възраст за лъчехимиолечение е под 80 години.



- **Определяне на т.нар. туморен обем (GTV) трябва да се базира на хибридни образи от ендоскопска ехография, компютър-томография, магнитнорезонансна томография, ПЕТ/КТ и по- възможност с маркери, поставени в тумора. Ръководство на ASTRO описва подробно очертаване на туморни обеми, регионални лимфни вериги и органи под риск (виж референция 2). Обхващане само на метастатични зони (IFR) се препоръчва в повечето практики в света. При тумори cT4 преди лъчехимиолечение се налага стентирание, а при cT4b с инвазия на трахея, големи съдове, приешени и сърце не се препоръчва лъчехимиолечение, а самостоятелна химиотерапия.**
- **Прилагат се дози не по-високи от 50 Gy. При големи обеми може да се обсъжда прилагане на техника с едновременен буст в туморните зони. Желателно е да се избягва временно прекъсване на облъчването поради реакции, а да се прилага агресивно менажиране с антиеметици, антиацидни и антидиарични препарати.**
- **Изборът на дози и приложение на противоракови лекарства за менажиране на токсичност зависи от хранителен статус, коморбидност и възраст.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Ma M-W, Gao X-S, Gu X-B, et al. The role of definitive chemoradiotherapy versus surgery as initial treatments for potentially resectable esophageal cancer. *World J Surg Onc* 2018; 16: 172 <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1470-y>
2. Cheng Y, Jing S, Zhu L, et al. Comparison of elective nodal irradiation and involved-field irradiation in esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis *J Radiat Res.* 2018; 59 (5): 604-615. doi: 10.1093/jrr/rry055
3. Du D, Song J, Liang N, et al. Concurrent chemoradiotherapy with elective lymph node irradiation for esophageal cancer: A systemic review and pooled analysis of the literature. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-9. doi: 10.1111/dote.12471
4. Zhu H, Pan W, Chen Y, et al. What is the optimal radiotherapy target size for non-operable esophageal cancer? A meta-analysis. *Oncol Res Treat* 2019; 42 (9): 470-479. doi: 10.1159/000501594
5. Li M, Zhang X, Zhao F, et al. Involved-field radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: Theory and practice. *Radiat Oncol* 2016; 11: 18. doi: 10.1186/s13014-016-0589-7
6. Elliott DA, Nabavizadeh N, Kusano AS, et al. Locally advanced esophageal chemoradiation therapy practice patterns: Results from a national survey of ASTRO members. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: S219. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.528
7. Li BS. Chinese Guidelines for Radiotherapy of Esophageal Cancer. *Int Oncol* 2019; 46 (7): 385-398. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.07.001



8. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: The randomized controlled CROSS trial. *J Clin Oncol* 2021; 39 (18): 1995-2004. doi: 10.1200/JCO.20.03614
9. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Long-term efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: The NEOCRTEC5010 randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2021; 156 (8): 721-729. doi: 10.1001/jamasurg.2021.2373
10. Hulshof MCCM, Geijsen ED, Rozema T, et al. Randomized study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol* 202; 39 (25): 2816-2824. doi: 10.1200/JCO.20.03697
11. Luo HS, Huang HC, Lin LX. Effect of modern high-dose versus standard-dose radiation in definitive concurrent chemo- radiotherapy on outcome of esophageal squamous cell cancer: A meta-analysis. *Radiat Oncol* 2019; 14 (1): 178. doi: 10.1186/s13014-019-1386-x
12. Song T, Liang X, Fang M, et al. High-dose versus conventional-dose irradiation in cisplatin-based definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: A systematic review and pooled analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15 (10): 1157-1169. doi: 10.1586/14737140.2015.1074041
13. Chen Y, Zhu HP, Wang T, et al. What is the optimal radiation dose for non-operable esophageal cancer? Dissecting the evidence in a meta analysis. *Oncotarget* 2017; 8 (51): 89095-89107. doi: 10.18632/oncotarget.18760
14. Luo HS, Huang HC, Lin LX. Effect of modern high-dose versus standard-dose radiation in definitive concurrent chemo- radiotherapy on outcome of esophageal squamous cell cancer: A meta-analysis. *Radiat Oncol* 2019; 14 (1): 178. doi: 10.1186/s13014-019-1386-x
15. Wang X, Bai H, Li R, et al. High versus standard radiation dose of definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiother Oncol* 2023; 180: 109463. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109463
16. Chow R, Lock M, Lee SL, et al. Esophageal cancer radiotherapy dose escalation meta regression commentary: High vs. low radiation dose of concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma with modern radiotherapy techniques: A meta-analysis. *Front Oncol Sec Radiation Oncology* 2021; 11: 700300. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.700300
17. Xu Y, Dong B, Zhu W, Li J, et al. Phase III multicenter randomized clinical trial of 60 Gy versus 50 Gy radiation dose in concurrent chemoradiotherapy for inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022; 28: 1792-1799. 10.1158/1078-0432.Ccr-21-3843
18. Zhu H, Rivin Del Campo E, Ye J, et al. Involved-field irradiation in definitive chemoradiotherapy for locoregional esophageal squamous cell carcinoma: Results from the ESO-shanghai 1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 110 (5): 1396-1406. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.053
19. Wang T, Yu J, Liu M, Chen Y, et al. The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies. *Drug Des Devel Ther* 2019; 5 (13): 539-553. doi: 10.2147/DDDT.S189514. PMID: 30787595; PMCID: PMC6368118
20. De Virgilio A, Costantino A, Festa BM, et al. Oncological outcomes of squamous cell carcinoma of the cervical esophagus treated with definitive (chemo-)radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149: 1029-1041. https://doi.org/10.1007/s00432-022-03965-8
21. Liu P, Wang G-F, Peng H, et al. Effectiveness and safety of targeted agents combined with chemoradiotherapy for the treatment of esophageal cancer: A network meta-analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 621917. doi: 10.3389/fonc. 2021.621917
22. Wu J, Deng R, Ni T, et al. Efficacy and safety of radiotherapy/chemoradiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors for locally advanced stages of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 887525. doi: 10.3389/fonc.2022.88752512: 887525
23. Zhu H, Shen J, Sobeih ME, et al. Radiotherapy in non-surgical management of esophageal cancer in the era of immuno- oncology: A narrative review. *Precis Cancer Med* 2023; 6 :8. doi: 10.21037/pcm-22-43

6. 2. ПРЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ

Татяна ХАДЖИЕВА, Марчела КОЛЕВА

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с резектабилен плоскоклетъчен карцином на хранопровод (ПКХ) предоперативно лъчехимиолечение (ЛХЛ), сравнено със самостоятелна предоперативна химиотерапия (ХТ) или самостоятелна хирургия, демонстрира ли онкологична полза за преживяемост, рецидив и токсичност?

PICO 2. При резектабилен ПКХ с клиничен пълен отговор (сCR) след предоперативно ЛХЛ последваща хирургия, сравнена с проследяване, демонстрира ли полза за обща преживяемост (ОП) и преживяемост без болест (ПББ)?

PICO 3. При пациенти с плоскоклетъчен карцином на хранопровод предоперативно ЛХЛ с дози 41.4-50.4 Gy, сравнени с по-високи дози от 60 Gy, демонстрира ли сравнима онкологична полза и по-ниска токсичност?

PICO 4. При плоскоклетъчен карцином на хранопровод предоперативно ЛХЛ с режим *paclitaxel* и *carboplatin* (TP), сравнен с *cisplatin* и *5-fluorouracil* (PF), демонстрира ли онкологична полза?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**PICO 1**

Метаанализи показват, че предоперативно ЛХЛ води до по-добри резултати от предоперативна ХТ или операция.^{1,2} Най-подробният метаанализ е с метод *Baysian* и обсъжда 29 проучвания с 5212 болни, лекувани в периода 1992-2018 г. 3 В най-голямата група от 16 проучвания с 2774 болни

категорично се доказва превъзходство на предоперативно ЛХЛ в сравнение със самостоятелна хирургия (HR 0.75; 95%CI 0.66-0.86). Предимство се демонстрира дори с по-стари техники и с по-големи лъчеви обеми.³ Рандомизирани проучвания сравняват предоперативна ХТ с операция и показват по-висока обща преживяемост (ОП). Прилагане на предоперативно ЛХЛ е

стандартно поведение при локално авансирал КХ поради повишена честота на R0-резекции в сравнение с резултати от самостоятелна хирургия или предоперативна ХТ (OR 4.71; 95%CI 1.98-11.24, $I^2 = 0\%$). В две проучвания предоперативно ЛХЛ демонстрира статистическа достоверна разлика в ОП срещу самостоятелна предоперативна ХТ (HR 0.78; 95%CI 0.63-0.96).³

РІСО 2

Според ръководство на NCCN липсва консенсус дали тримодален подход е по-добър от ЛХЛ без операция при резектабилен ПКХ.⁴ В клиничната практика не всички пациенти с предоперативно ЛХЛ завършват с хирургия поради лош пърформанс статус (PS), отказ от операция или неочаквано регистриране на далечни метастази. Рандомизирано проучване с 431 болни оценява ЛХЛ с езофагектомия срещу самостоятелно ЛХЛ при пациенти с локализиран КХ.⁵ С умерено качество на доказателства е установено, че провеждане на операция след ЛХЛ намалява достоверно локалните рецидиви (HR 0.55; 95%CI 0.39-0.76, $p = 0.0004$). С високо качество на доказателства се установява риск от по-висока токсичност, свързана с ЛХЛ (RR 5.11; 95%CI 1.74-15.02, $p = 0.003$) и липса на по-висока ОП (HR 0.99; 95%CI 0.79-1.24, $p = 0.92$).⁵ Jeong *et al.* показват, че пациенти с ПКХ след ЛХЛ и хирургия, оценени с пълен патологичен отговор (MPR), имат по-висока 2-годишна ОП и преживяемост без болест (ПББ).⁶ Китайски метаанализ обобщава, че добавяне на езофагектомия след cCR от предоперативно

ЛХЛ срещу самостоятелно предоперативно ЛХЛ показва предимство само в 2-годишните ПББ и ОП ($I^2 = 65.3$, $p = 0.056$). Тази разлика се изравнява в 5-годишна ПББ и ОП ($I^2 = 76.7$). Egger-анализ за отклонение показва, че всички значими разлики са с $p > 0.775$. Подлежат на обсъждане методите за оценка и прогноза на cCR след ЛХЛ.

РІСО 3

Липсват систематичен и/или метаанализ. В различни рандомизирани проучвания дозите за предоперативно ЛХЛ варират от 41.4 до 50.4 Gy/28 фракции (NCCN).⁴ В национално допитване, проведено от Американското дружество по радиационна онкология (ASTRO), най-често прилагана доза е 50 Gy.⁹ Нидерландско проучване CROSS¹⁰ и китайско NEOCRTEC 5010 прилагат по-ниска доза (41.4 Gy/23 фракции или 40 Gy/20 фракции)¹¹, постигайки стойности на пълна ремисия над 40% и R0-резекции – 90%, доказвайки, че дози от 40 Gy ефективно унищожават туморните клетки. Все още няма доказателства, че прилагане на по-висока доза над 52-54 Gy чрез едновременен буст с модерни техники (IMRT) води до по-добри резултати. Авторите цитират проучвания, които доказват, че дози около 60 Gy не водят до по-добри резултати.¹²

РІСО 4

Автори от Азия считат, че най-ефективна комбинация за химиотерапевтичен (Х) режим в ЛХЛ не е известна. Метаанализ от 2019 г. включва

3912 болни от 31 проучвания от Азия, Европа и Америка, които сравняват режими на ХТ както при дефинитивно ЛХЛ, така и при предоперативно ЛХЛ от 2000 г. до 2016 г. Направен е отделен метаанализ за ПКХ. Таксан-базирано предоперативно ЛХЛ води до по-пълнен патохистологичен отговор (HR 0.45; 95%CI 0.21-0.94, $p = 0.03$, $I^2 = 28\%$) и по-високи ПББ (HR 0.58; 95%CI 0.43-0.80, $p = 0.0008$, $I^2 = 28\%$) и ОП (HR 0.50; 95%CI 0.37-0.68, $p < 0.0001$, I^2

= 0%), без разлика в R0-резекции (OR 1.31; 95%CI 0.50-3.42, $p = 0.58$, $I^2 = 56\%$). Няма разлика в R0-резекции (OR 1.31; 95%CI 0.50-3.42, $p = 0.58$) между таксан-базирана ХТ и тази, базирана на флуорпиримидини. Документира се по-висока честота на левкопения от степен 3/4 (OR 35.00; 95%CI 2.01-610.34, $p = 0.01$), неутропения (OR 33.71; 95%CI 9.58-118.7, $p = 0.002$) и диария (OR 10.76; 95%CI 1.86-62.07, $p = 0.008$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При пациенти с плоскоклетъчен карцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат предоперативно лъчехимиолечение пред предоперативна химиотерапия и операция, както и пред самостоятелна хирургия поради по-висок процент на R0-резекция, по-нисък процент локални рецидиви и по-висока обща преживяемост [високо качество на доказателства].

РІСО 2

При пациенти с резектабилен плоскоклетъчен карцином и клинична пълна ремисия след предоперативно лъчехимиолечение клиницистите трябва да обсъждат със сравнима ефективност хирургия или проследяване [високо качество на доказателства].

РІСО 3

За предоперативно лъчехимиолечение при пациенти с плоскоклетъчен карцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат дози от 41.4-50.4 Gy пред по-високи дози около 60 Gy със сходни резултати и по-ниска токсичност [ниско качество на доказателства].

СИЛНА

РІСО 4

За предоперативно лъчехимиолечение при плоскоклетъчен карцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат режим с *paclitaxel* и *carboplatin* (TP) пред *cisplatin* и *5-fluorouracil* (PF) поради по-добри онкологични резултати, въпреки по-висока токсичност [високо качество на доказателства].



- ▣ Предоперативно лъчехимиолечение следва да се провежда в институции с експертиза в тази област и с възможност за управление на токсичност, поддържане на качество на живот и превенция на ранни и късни усложнения.
- ▣ Препоръчителният интервал между предоперативно лъчехимиолечение и операция е в рамките на 6-8 седмици.
- ▣ Препоръчителна възраст за предоперативно лъчехимиолечение е под 80 години.
- ▣ Желателно е да се избягва прекъсване на фракционирание на облъчването поради реакции, а да се прилага агресивно менажиране (антиеметици, антиацидни, антидиарични препарати).
- ▣ Избор, дози, приложение и менажиране на токсичност на химиотерапевтични агенти за предоперативно лъчехимиолечение зависи от хранителен статус, коморбидност и възраст.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Sjoquist K, Burmeister B, Smither M, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12 (7): 681-692. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70142-5
2. Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: Systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013; 49 (15): 3149-3158. doi: 10.1016/j.ejca.2013.05.029
3. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, et al. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma: A network meta-analysis. *Ann Surg* 2017; 265 (3): 481-491. doi: 10.1097/SLA.0000000000001905
4. Jani J, D'Amico T, Bentrem D, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 17 (7): 855-883. doi: 10.6004/jnccn.2019.0033

5. Vellayappan B, Soon Y, Ku G, et al. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8 :CD010511. doi: 10.1002/14651858.CD010511
6. Jeong Y, Kim J, Kim S, et al. Role of surgical resection in complete responders on FDG-PET after chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2014; 109 (5): 472-477. doi: 10.1002/jso.23514
7. Wang J, Qin J, Jing S, Liu Q, et al. Clinical complete response after chemoradiotherapy for carcinoma of thoracic esophagus: Is esophagectomy always necessary? A systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer* 2018; 9 (12): 1638-1647. doi: 10.1111/1759-7714.12874
8. Levinsky N, Wima K, Morris M, et al. Outcome of delayed versus timely esophagectomy after chemoradiation for esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 159 (6): 2555-2566. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.169
9. Elliott D, Nabavizadeh N, Kusano A, et al. Locally advanced esophageal chemoradiation therapy practice patterns: Results from a national survey of ASTRO members. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: S219. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.528
10. Eyck B, Jan B, van Lanschot M, et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: The randomized controlled CROSS trial. *J Clin Oncol* 2021; 39 (18): 1995-2004. doi: 10.1200/JCO.20.03614
11. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. AME Thoracic Surgery Collaborative Group. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): A phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (27): 2796-2803. doi: 10.1200/JCO.2018.79.1483
12. Innocente R, Navarra F, Petri R, et al. Feasibility and oncological outcome of preoperative chemoradiation with IMRT dose intensification for locally advanced esophageal and gastroesophageal cancer. *Front Oncol* 2021; 11: 626275. doi: 10.3389/fonc.2021.626275
13. Wang T, Yu J, Liu M, Chen Y, et al. The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: A meta-analysis of clinical studies. *Drug Des Devel Ther* 2019; (5): 13: 539-553. doi: 10.2147/DDDT.S189514. PMID: 30787595; PMCID: PMC6368118

6. 3. ПРЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМ

Ася КОНСУЛОВА, Калоян ЙОРДАНОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с резектабилен аденокарцином на хранопровод (АКХ) и гастроезофагеална връзка (КГЕВ) периоперативно лъчехимиолечение (ЛХЛ), сравнено със самостоятелна хирургия, подобрява ли онкологичните резултати?

PICO 2. При пациенти с резектабилен аденокарцином на гастроезофагеална връзка (КГЕВ) приложение на периоперативно ЛХЛ, сравнено с предоперативна химиотерапия (ХТ), демонстрира ли сравними резултати за локорегионален контрол, патологичен пълен отговор (pCR) и преживяемост?

PICO 3. При пациенти с резектабилен аденокарцином на ГЕВ периоперативна химиотерапия (ХТ), сравнена със самостоятелна хирургия, демонстрира ли полза за степен на лечебна резекция (САР) и преживяемост?

PICO 4. При пациенти с резектабилен аденокарцином на ГЕВ прилагане на периоперативна ХТ, сравнена с предоперативно ЛХЛ, демонстрират ли сравними резултати за преживяемост и честота на pCR?

PICO 5. При пациенти с резектабилен карцином на хранопровод, планирани за предоперативно ЛХЛ, ескалация на дозата от 41.4 Gy в 23 фракции до 50.4 Gy в 28 фракции демонстрира ли полза за pCR и преживяемост?

PICO 6. При пациенти с резектабилен аденокарцином на хранопровод провеждане на предоперативна ХТ или ЛХЛ, сравнени със самостоятелна хирургия, демонстрират ли сравними резултати за обща преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Метаанализ на 14 проспективни рандомизирани клинични проучвания

(РКП) при 1422 пациенти с резектабилен аденокарцином на дистален хранопровод, ГЕВ и стомах докладва подобряване на обща преживяемост (ОП)

с 19% при пациенти, провели начално химиотерапия или периперативно ЛХЛ спрямо самостоятелна хирургия (HR 0.81; 95%CI 0.73-0.89, $p < 0.0001$) при липса на значима хетерогенност ($I^2 = 10$).¹ Провеждано е системно лечение с платина-съдържащи и антрациклин-несъдържащи режими.

В друг метаанализ на 6168 пациенти с резектабилен АКХ и КГЕВ най-значима полза от добавяне на предоперативно лечение има периперативното ЛХЛ: води до удължаване на ОП и снижение на риск от смърт с 24% срещу самостоятелна хирургия (HR 0.76; 95%CI 0.67-0.85).³

PICO 2

Систематичен и метаанализ на 22 клинични проучвания с общо 18260 пациенти с аденокарцином на ГЕВ докладва, че периперативно ЛХЛ не намалява значимо риска от смърт в сравнение със самостоятелна ХТ (HR 0.95; 95%CI 0.84-1.07, $p = 0.41$), но има позитивно влияние върху риска от рецидив (HR 0.85; 95%CI 0.75-0.97, $p = 0.01$) и покачва с 2.8% шанса за постигане на pCR (95%CI 2.27-3.47, $p < 0.001$), снижавайки риска за локорегионален (OR 0.6; 95%CI 0.39-0.91, $p = 0.01$), но не и за далечен рецидив на болестта (OR 0.81; 95%CI 0.59-1.11, $p = 0.19$).²

Друг метаанализ на 6 клинични проучвания при 866 пациенти с АКХ и КГЕВ докладва удължаване на 3-годишна ОП с 11.58% при провеждане на периперативно ЛХЛ спрямо предоперативна ХТ (51.26 срещу 39.68%) при значима степен на хетерогенност (RR 0.78; 95%CI 0.62-0.98, $p = 0.03$,

$I^2 = 51\%$). Докладвани са данни и за 5-годишна ОП в три от проучванията при общо 351 пациенти, при които провеждане на периперативно ЛХЛ я увеличава с 11%, при липса на хетерогенност (35.56 срещу 24.56%; RR 0.69, 95%CI 0.50-0.96, $p = 0.03$, $I^2 = 0\%$). Подобрена е и честотата на постигане на R0-резекция (RR 0.85; 95%CI 0.77-0.93, $p < 0.0006$) и на pCR (RR 0.23; 95%CI 0.09-0.57, $p = 0.001$) при липса на разлика в периперативна смъртност (RR 1.85; 95%CI 0.93-3.65, $p = 0.08$). Следоперативни усложнения (белодробни и сърдечносъдови) и изпускане на анастомоза са по-чести в групата с периперативно ЛХЛ.

Различни резултати са докладвани в трети метаанализ на 3 рандомизирани клинични проучвания (РКП) при 325 пациенти с АКХ, при които провеждане на периперативно ЛХЛ или предоперативна ХТ има сходна 3-годишна ОП при значима хетерогенност на резултатите (46.3 срещу 41.0%; RR 1.13; 95%CI 0.88-1.45, $p = 0.34$, $I^2 = 55.6\%$), но води до покачване на честота на постигане на pCR (RR 4.69; 95%CI 1.92-11.45, $p = 0.001$, $I^2 = 0.0\%$) и на R0-резекция (RR 1.18; 95%CI 1.07-1.30, $p = 0.001$, $I^2 = 0.0\%$).⁵

PICO 3

Метаанализ на 2422 пациенти с аденокарцином на ГЕВ от 14 РКП докладва за удължаване на ОП с 19% при добавяне на периперативна ХТ или периперативно ЛХЛ (23 срещу 32 %; HR 0.81; 95%CI 0.73-0.89, $p < 0.0001$) в сравнение със самостоятелна хирургия при липса на значима хетероген-

ност ($I^2 = 0.1$). Удължава се и преживяемостта без болест (ПББ), както и честотата на постигане на R0-резекция.¹

Проспективно клинично проучване при 224 пациенти с аденокарцином на ГЕВ докладва статистически значимо удължаване на 5-годишна ОП с 14% от добавяне на перооперативна ХТ с *cisplatin* и *5-fluorouracil* (38% срещу 24%; HR 0.69; 95%CI 0.50-0.95, $p = 0.02$), както и удължаване на 5-годишната ПББ с 15% (34% срещу 19%; HR 0.65; 95%CI 0.48-0.89, $p = 0.003$). Допълнително, предоперативно провеждане на 2-3 цикъла ХТ покачва постигането на R0-резекция с 11% спрямо самостоятелна хирургия (84% срещу 73%; $p = 0.04$) при сходни нива на следоперативна честота на усложнения.¹²

PICO 4

Метаанализ на 4983 пациенти с резектабилен АКХ и КГЕВ от 13 РКП сравнява два терапевтични подхода – неoadювантно приложение на химиотерапия с режима FLOT (*fluorouracil*, *leucovorin*, *oxaliplatin* и *docetaxel*) спрямо лъчехимиолечение CROSS (5 седмични цикъла *carboplatin*, *paclitaxel* с едновременно лъчелечение 41 Gy). При сравнение на двата подхода (FLOT срещу CROSS) не се постига статистически значима разлика в ОП (HR 0.76; 95%CI 0.35-1.60).¹⁴

Систематичен и метаанализ на 29 клинични проучвания (18 рандомизирани и 11 ретроспективни) при 5026 пациенти с АКХ сравнява честота на постигане на pCR след провеждане на неoadювантна ХТ – 8 проучвания с

1004 пациенти с таксан-съдържащи режими FLOT или DCF, а в останалите 11 проучвания с общо 1688 пациенти е провеждана антрациклин-съдържаща ХТ – ECF или ECX. Допълнителен анализ е направен и на 1022 пациенти от 9 проучвания, при които е прилагано ЛХЛ. Честотата на постигане на pCR варира между 3.3% до 54% за FLOT/DCF, 0% до 31% за ECF/ECX и 9.09% до 40% за пациенти на ЛХЛ. Анализ за директно сравнение между двата хиотерапевтични режима показва по-висока честота на постигане на pCR за таксан-съдържащи режими FLOT/DCF (HR 0.148; 95%CI 0.080, $p = 0.259$) срещу антрациклин-съдържащи ECF/ECX (HR 0.074; 95%CI 0.042-0.129). Най-висока честота на pCR е докладвана в групата пациенти, лекувани с ЛХЛ (HR 0.250; 95%CI 0.202-0.306). Въпреки че и двата режима имат добра корелация, все пак е налична степен на хетерогенност, която не може да се отчете.¹⁵

PICO 5

Липсват систематичен и/или метаанализ. Ретроспективен анализ на 176 пациенти с резектабилен КХ, лекувани в Нидерландия за периода 2008-2014 г. чрез интензифициране на неoadювантно лечение с 6 цикъла *carboplatin* (AUC 2 mg/mL/min) и *paclitaxel* (50 mg/m²) с едновременно лъчелечение (50.4 Gy, приложени в 28 фракции с ДОД 1.8 Gy), с последваща хирургия (езофагектомия), са сравнени със стандарт на лечение – 5 цикъла с *carboplatin* и *paclitaxel* с едновременно лъчелечение (41.4 Gy).¹⁰ При про-

следяване от 29.3 месеца хирургия е проведена при 73% със средна ПББ от 22.5 месеца, 3- и 5-годишна преживяемост без прогресия (ПБП) съответно 42% и 36% и ОП съответно 47% и 38%. Постигнат е рСР в 35%. Странични събития от степен 3 и повече (основно хематологични) са регистрирани при 58% от пациентите с интензифициран режим.

РІСО 6

Метаанализ на рандомизирани проучвания с 1934 пациенти сравнява преживяемост и смъртност от добавяне на предоперативно АХЛ (1209 пациенти) и самостоятелна ХТ (1724 пациенти) спрямо самостоятелна хирургия.

Добавяне на предоперативно АХЛ срещу самостоятелна хирургия

води до увеличаване на 2-годишна ОП с 13% (HR 0.81; 95%CI 0.70-0.93, $p = 0.002$), като ползата е налична и за двата хистологични подвида – за ПКХ (HR 0.84; 95%CI 0.71-0.99, $p = 0.04$) и за АКХ (HR 0.75; 95%CI 0.59-0.95, $p = 0.02$). Добавяне на предоперативна ХТ увеличава честотата на 2-годишна ОП със 7% (HR 0.90; 95%CI 0.81-1.00, $p = 0.05$), като значимо намаляване на смъртността по всички причини е наблюдавана само за групата пациенти с АКХ (HR 0.78; 95%CI 0.64-0.95, $p = 0.014$), но не и за пациенти с ПКХ (HR 0.88; 95%CI 0.75-1.03, $p = 0.12$). Липсват доказателства за хетерогенност между групите или времевите тенденции ($p = 0.1$).¹⁶

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При пациенти с аденокарцином на хранопровод и гастроэзофагеална връзка клиницистите трябва да предпочитат провеждане на периперативно лъчехимиолечение с платина-съдържащ и антрациклин-несъдържащ режим пред начална хирургия с цел подобряване на преживяемост и честота на R0-резекция [високо качество на доказателства].

РІСО 2

При пациенти с резектабилен аденокарцином на хранопровод и гастроэзофагеална връзка клиницистите трябва да обсъждат провеждане на периперативно системно лечение, със или без добавяне на предоперативно лъчелечение [високо качество на доказателства].

СИЛНА	<p>РІСО 3</p> <p>При пациенти с аденокарцином на гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да обсъждат периперативна химиотерапия с цел подобряване на преживяемост и честота на постигане на R0-резекция [високо качество на доказателства].</p>
	<p>РІСО 4</p> <p>При пациенти с резектабилен аденокарцином на гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да обсъждат със сравнима ефективност предоперативно приложение на таксан-съдържаща химиотерапия или лъчехимиолечение [високо качество на доказателства].</p>
	<p>РІСО 6</p> <p>При пациенти с резектабилен аденокарцином на гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да обсъждат със сходна ефективност добавяне на предоперативна химиотерапия или лъчехимиолечение [високо качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>РІСО 5</p> <p>При пациенти с резектабилен карцином на хранопровод, лекувани с предоперативно лъчехимиолечение, клиницистите не трябва да прилагат рутинно интензифициране на лъчетерапевтичната доза [много ниско качество на доказателства].</p>



- *Предоперативно лъчехимиолечение следва да се провежда в институции с експертиза в тази област и с възможност за управление на токсичност, поддържане на качество на живот и превенция на ранни и късни усложнения.*
- *Препоръчителен интервал между предоперативно лъчехимиолечение и хирургия е в рамките на 4-8 седмици.*
- *Желателно е да се избягва прекъсване на фракционирание на облъчването поради реакции, а да се прилага агресивно менажиране (антиеметици, антиацидни, антидиарични препарати).*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 31 (5):CD008107. doi: 10.1002/14651858.CD008107.pub2
2. Petrelli F, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2019; 22 (2): 245-254. doi: 10.1007/s10120-018-0901-3
3. Yuan M, Bao Y, Ma Z, et al. The optimal treatment for resectable esophageal cancer: A network meta-analysis of 6168 patients. *Front Oncol* 2021; 11: 628706. doi: 10.3389/fonc.2021.628706
4. Zhao X, Ren Y, Hu Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: A meta-analysis based on clinical trials. *PLoS One* 2018; 13 (8): e0202185. doi: 10.1371/journal.pone.0202185
5. Deng H-Y, Wang W-P, Wang Y-C, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy? A comprehensive systematic review and meta-analysis of the options for neoadjuvant therapy for treating oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51 (3): 421-431. doi: 10.1093/ejcts/ezw315
6. Ronellenfitsch U, Friederichs J, Grilli M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus chemotherapy for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction (AEG): Systematic review with individual participant data (IPD) network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; (5): CD014748. doi: 10.1002/14651858.CD014748
7. Fan N, Wang Z, Zhou C, et al. Comparison of outcomes between neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer: A network meta-analysis. *E Clinical Medicine* 2021; 42: 101183. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101183
8. Cheng J, Cai M, Shuai X, et al. Multimodal treatments for resectable esophagogastric junction cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1-1. doi: 10.1177/1758835919838963
9. Anderegg MCJ, van der Sluis PC, Ruurda JP, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus perioperative chemotherapy for patients with resectable esophageal or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (8): 2282-2290. DOI: 10.1245/s10434-017-5827-1
10. Boers J, Joldersma A, van Dalsen AD, et al. Intensified neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with potentially resectable esophageal cancer: A retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 520-528. doi: 10.1245/s10434-019-08114-z
11. Kang J, Chang JY, Sun X, et al. Role of postoperative concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: A meta-analysis of 2165 patients. *J Cancer* 2018; 9 (3): 584-593. doi: 10.7150/jca.20940
12. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29 (13): 1715-1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597
13. Meng X, Wang L, Zhao Y, et al. Neoadjuvant chemoradiation treatment for resectable esophagogastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer* 2019; 10 (1): 192-204. doi: 10.7150/jca.25915
14. van den Ende T, Hulshof MCCM, van Berge Henegouven MI, et al. Gastro-oesophageal junction: to FLOT or to CROSS? *Acta Oncol* 2020; 59 (2): 233-223. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1698765>
15. Chidambaram S, Soundrajah V, Maynard N, et al. Evaluation of tumor regression by neoadjuvant chemotherapy regimens for esophageal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2023; 36 (2): doac058. doi: 10.1093/dote/doac058
16. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: A meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8 (3): 226-234. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70039-6

6. 4. СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМ

Ася КОНСУЛОВА, Каляян ЙОРДАНОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с аденокарцином на хранопровод (АКХ) следоперативно лъчехимиолечение (ЛХЛ), сравнено с наблюдение, демонстрира ли онкологична полза за степен на локорегионален контрол и преживяемост?

PICO 2. При резектабилен АКХ приложение на следоперативно ЛХЛ, сравнено с предоперативно ЛХЛ, демонстрира ли сравними резултати за преживяемост?

PICO 3. При АКХ след хирургия модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ), сравнено с конформално лъчелечение (КЛЛ), демонстрира ли полза за обща преживяемост (ОП) и по-ниски дози в околни критични здрави органи?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Метаанализ от 2018 г. потвърждава значима полза на следоперативно ЛХЛ за обща преживяемост (ОП), подобрен локален контрол, но не и на далечното метастазиране.¹ Включени са 13 рандомизирани проучвания с 2165 пациенти и показателите OR и 95%CI за едногодишна, 3-годишна и 5-годишна ОП са съответно 1.66 (1.30-2.11), 1.50 (1.24-1.81) и 1.54 (1.22-1.94). Локални рецидиви са много по-малко в групата със следоперативно ЛХЛ (OR 0.58; 95%CI 0.46-0.72), но няма значима разлика в далечното метаста-

зиране (OR 0.94; 95%CI 0.68-1.30). Не е открита съществена хетерогенност сред включени проучвания и за анализ е приет модел на фиксирани ефекти.

Друг метаанализ, включващ 9 проучвания с 1650 пациенти, демонстрира полза на следоперативно ЛХЛ за ОП при болни с положителни лимфни възли: за едногодишна (RR 0.55; 95%CI 0.37-0.82, $p = 0.003$), 3-годишна (RR 0.71; 95%CI 0.61-0.83, $p < 0.0001$) и 5-годишна преживяемост (RR 0.86; 95%CI 0.78-0.94, $p = 0.0007$). Липсва съществена хетерогенност чрез funnel plots анализ.²

PICO 2

Метаанализ на 1601 пациенти (763 с предоперативно ЛХЛ и 838 със следоперативно ЛХЛ) показва по-добра ОП (HR 1.18; 95%CI 1.03-1.35) и по-голяма преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 1.24; 95%CI 1.05-1.46) в групата с предоперативно ЛХЛ.³ По отношение на токсичност процентът на периоперативни усложнения е по-висок в групата с предоперативно ЛХЛ (OR 1.67; 95%CI 1.09-2.56). Анализът за хетерогенност показва липса на значимо отклонение в публикациите ($p = 0.361$ за тест на *Egger*).

Друг метаанализ на 26 проучвания с 6168 пациенти показва сходна ефективност на следоперативно и предоперативно ЛХЛ, но статистическата достоверност е гранична (HR 0.73; 95%CI 0.50-1.09) поради по-малък брой пациенти, непровели неoadювантна терапия.⁴ Тест *funnel plot* не показва никакъв очевиден риск от отклонение на публикациите поради симетрично разпределение.

PICO 3

Метаанализ сравнява МИЛЛ и 3D КЛЛ, включвайки 7 рандомизирани проучвания, и показва редукция на средни дози в бял дроб и сърце, без разлика в максимална доза в гръбначен мозък, по-добра ОП и еднаква честота на пулмонити и езофагити.⁵ При бял дроб лъчелечение с 3D КЛЛ води до включване на по-големи обеми, сравнено с МИЛЛ – за V20 (MVD 5.42; 95%CI 3.54-7.30, $p < 0.001$) и за V30 (MDV 3.85; 95%CI 2.47-5.22, $p < 0.001$). По отношение на сърце 3D КЛЛ също води до включване на по-големи обеми (MVD 4.78; 95%CI 0.88-8.68, $p = 0.002$). По отношение на доза в гръбначен мозък няма разлика между двете техники (MVD 1.82; 95%CI -1.87-5.50, $p = 0.33$, $I^2 = 92\%$). Общата преживяемост (ОП) при лекувани с 3D КЛЛ е по-ниска, в сравнение с групата с МИЛЛ (OR 0.68; 95%CI 0.52-0.90, $p = 0.007$), без сигнификантна хетерогенност ($I^2 = 0\%$, $p = 0.90$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**СИЛНА****PICO 1**

При пациенти с резециран локално авансирал аденокарцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат следоперативно лъчехимиолечение пред наблюдение [високо качество на доказателства].

СИЛНА

RICO 2

При резектабилен аденокарцином на хранопровод клиницистите трябва да предпочитат предоперативно пред следоперативно лъчехимиолечение с цел подобряване на преживяемост [умерено качество на доказателства].

RICO 3

При аденокарцином на хранопровод след хирургия клиницистите трябва да предпочитат модулирано по интензитет лъчелечение пред 3D конформално лъчелечение с цел подобрене на преживяемост [високо качество на доказателства].



- Следоперативно лъчехимиолечение при пациенти с аденокарцином на хранопровод се препоръчва при $pN+$, нерадикална операция и при непроведено предоперативно лечение.
- Модулираното по интензитет лъчелечение се препоръчва като техника на избор с цел минимизиране на дозата в околните здрави тъкани.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Kang J, Chang JY, Sun X, et al. Role of postoperative concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: A meta-analysis of 2165 patients. *J Cancer* 2018; 9 (3): 584-593. doi: 10.7150/jca.20940
2. Luo H, Cui Y, Zhang JG, et al. Meta-analysis of survival benefit with postoperative chemoradiotherapy in patients of lymph node positive esophageal carcinoma. *Clin Translat Oncol* 2018; 20: 889-898. doi.org/10.1007/s12094-017-1803-2
3. Zhang L, Wang Y, Xia W, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Esophagus* 2021; 4: 5. http://dx.doi.org/10.21037/aoe-20-46
4. Yuan M, Bao Y, Ma Z, et al. The optimal treatment for resectable esophageal cancer: A network meta-analysis of 6168 patients. *Radiation Oncology* 2021; 11. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.628706
5. Xu D, Li G, Li H, Jia F. Comparison of IMRT versus 3D-CRT in the treatment of esophagus cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96 (31): e7685. doi: 10.1097/MD.00000000000007685. PMID: 28767597; PMCID: PMC5626151

6. 5. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКОРЕГИОНАЛЕН РЕЦИДИВ И ОЛИГОМЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ*Камен НЕДЕВ***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При локорегионален рецидив на карцином на хранопровод (КХ) след дефинитивно хирургично лечение спасително лъчелечение (ЛЛ) или лъчехимиолечение (ЛХЛ) демонстрират ли ефективност за преживяемост и безопасност?

PICO 2. При пациенти с локорегионален рецидив на КХ след дефинитивно хирургично лечение спасително ЛХЛ, сравнено със самостоятелно спасително лъчелечение (ЛЛ), демонстрира ли полза за преживяемост?

PICO 3. При спасително ЛХЛ на пациенти с локорегионален рецидив на КХ показателите обем и локализация на рецидив, време до прогресия и общо състояние демонстрират ли прогностична стойност?

PICO 4. При локорегионален рецидив на плоскоклетъчен карцином на хранопровод след дефинитивно ЛХЛ или хирургия приложение на повторно облъчване демонстрира ли полза за преживяемост и безопасност?

PICO 5. При пациенти с олигометастатичен КХ и гастрозофагеална връзка (КГЕВ) стереотактично лъчелечение (СЛЛ), сравнено със самостоятелно системно антитуморно лечение, демонстрира ли полза за преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**PICO 1**

В систематичен и метаанализ на 3 проспективни и 27 ретроспективни проучвания за клинична ефективност и безопасност на спасително лъчелечение (ЛЛ) и лъчехимиолечение (ЛХЛ) при локорегионален рецидив

след хирургия на КХ авторите отбелязват отличен профил на токсичност и безопасност. По-висока токсичност от *степен 3* се среща под 10%, с изключение на левкопения и неутропения, в по-голяма честота при комбинация с химиотерапия (ХТ). Докладвана смъртност вследствие на кървене, пер-

форация или фистула е под 5%. Докладвани са едногодишна, 3-годишна и 5-годишна обща преживяемост (ОП) съответно от 67.9% (95%СІ 62-74.4), 35.9% (95%СІ 29.5-43.7) и 30.6% (95%СІ 24.7-37.9). Авторите изчисляват средна преживяемост от 25.44 месеца (95%СІ 20.91-30.49). Хетерогенността между проучванията е оценена като умерена ($I^2 = 44.46\%$, $p < 0.001$).¹

Във фаза II проспективно проучване на *Jingu et al.* са докладвани 3- и 5-годишна ОП съответно от 38.4% и 27.0% и средна преживяемост 21 месеца.² В проспективно проучване на *Chen et al.* са постигнати още по-окуражаващи резултати за едно-, 2- и 3-годишна преживяемост след спасително ЛХЛ съответно 78.5, 59.7 и 49.7%.³

В друг метаанализ се изчислява обобщена 3-годишна преживяемост от 39.5% и средна преживяемост от 24.5 месеца, което е сравнимо с докладваните в анализи 38.7% тригодишна ОП при пациенти, преминали спасителна хирургия след дефинитивно ЛХЛ.⁴

РІСО 2

Липсват систематичен и/или метаанализ. Анализирайки радиосенсибилизация и ефект върху микрометастази при съчетаване с ХТ, се отбелязват противоречиви резултати от ретроспективни проучвания, макар повечето от тях да отчетат полза за пациенти, лекуваните с ЛХЛ.¹ В единственото проспективно сравнение на спасително ЛЛ срещу спакително ЛХЛ *Ma et al.* докладват предимство в 3-годишна преживяемост – 46.9% с ЛХЛ, сравнено с 28.6% със самостоятелно ЛЛ.⁵

РІСО 3

В най-голямото проучване, включено в метаанализ на *Yamashita et al.*, се докладват 3-годишна ОП, локален контрол и преживяемост без прогресия (ПБП), съответно 36.7%, 45.1% и 24.1%. В мултивариационен анализ се открива, че едновременно ЛХЛ (HR 0.40, $p = 0.000018$), ПБП > 12 месеца (HR 0.60, $p = 0.0027$) и размер на лимфни метастази ≤ 22 mm (HR 0.65, $p = 0.012$) са факторите със сигнификантно влияние върху преживяемост.⁶

РІСО 4

Систематичен и метаанализ на 9 азиатски ретроспективни проучвания с умерено и ниско качество разглежда безопасност и ефективност на повторно облъчване при 573 пациента, като спасителна опция след радикално лечение, включващо ЛЛ. Средната ОП и преживяемост без рецидив (ПБР) на пациенти след реоблъчване са съответно 13.94 (95%СІ 4.18-46.51, $p < 0.001$) и 11.01 месеца (95%СІ 5.99-20.22, $p < 0.001$). Токсичност от *степен* ≥ 3 , като перфорация (21%; 95%СІ 11-31, $p < 0.001$), фистула (30%; 95%СІ 2-58, $p = 0.038$) и пневмонит (4%; 95%СІ 2-6, $p < 0.001$) са сигнификантно по-чести при реоблъчване. Обединените честоти на пълен отговор и локален рецидив след реоблъчване са съответно 54% (95%СІ 21- 88). Отчетена е сигнификантна хетерогенност по отношение на пълен контрол ($I^2 = 60.7\%$, $p = 0.079$), но липсват доказателства за хетерогенност при локалните ререцидиви ($I^2 = 0.0\%$, $p = 0.496$). Авторите отбелязват по-голяма полза от реоблъчване при

болни с по-висок риск и изтъкват относителната му безопасност, въпреки ниско качество на доказателства.⁷

РІСО 5

Систематичен и метаанализ на 97 ретроспективни проучвания (7 изследователски протокола и 2 проспективни проучвания) дефинира олигометастатичен гастроезофагеален карцином като ограничен в един орган с до три метастази или една нерегионална лимфна метастаза. На базата на 6 нерандомизирани проучвания с мултивариационен анализ и 8 нерандомизирани проучвания без мултивариационен анализ авторите установяват, че локално лечение на метастази, включително със СЛЛ, е свързано с подобрена ОП в сравнение със самостоятелна системна химиотерапия – съотв.

HR 0.47 (95%CI 0.30-0.74) и HR 0.36 (95%CI 0.22-0.58). Наблюдавана е значителна хетерогенност между тези проучвания (съотв. $I^2 = 84\%$ и $I^2 = 75\%$). Същата полза по отношение на ОП е наблюдавана при 5 нерандомизирани проучвания с мултивариационен анализ и 4 нерандомизирани проучвания без мултивариационен анализ при чернодробни метастази от олигометастатичен гастроезофагеален карцином – съотв. HR 0.39 (95%CI 0.22-0.59) и HR 0.33 (95% CI 0.24-0.46). Липсва значима хетерогенност между проучванията (съотв. $I^2 = 0\%$ и $I^2 = 56\%$). Всичките проучвания са категоризирани от авторите като високорискови за отклонение поради липса на рандомизация, оценка на пърформънс статус, HER2- и MSI-статус.⁸

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА


РІСО 1

При пациенти с локорегионален рецидив на карцином на хранопровод след дефинитивно хирургично лечение клиницистите трябва да обсъждат спасително лъчелечение или лъчехимиолечение [умерено качество на доказателства].

РІСО 2

При пациенти с локорегионален рецидив на карцином на хранопровод след проведено дефинитивно хирургично лечение клиницистите трябва да предпочитат спасително лъчехимиолечение пред спасително лъчелечение [ниско качество на доказателства].

<p>СИЛНА</p>	<p>РІСО 3 При спасително лъчехимиолечение на пациенти с локорегионален рецидив на карцином на хранопровод клиницистите трябва да използват като прогностични маркери обем и локализация на рецидив, време до прогресия и пърформанс статус [ниско качество на доказателства].</p> <p>РІСО 5 При пациенти с олигометастатичен карцином на хранопровод и гастрозофагеална връзка клиницистите трябва да обсъждат стереотактично лъчелечение на метастази [умерено качество на доказателства].</p>
<p>СЛАБА</p>	<p>РІСО 4 При локорегионален рецидив на плоскоклетъчен карцином на хранопровод и проведено облъчване в дефинитивен или предоперативен план клиницистите биха могли да обсъждат повторно облъчване при пациенти с висок риск [ниско качество на доказателства].</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Техниката на модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT) с образ-направлявано лъчелечение (IGRT) е “златен стандарт” при лъчелечение на карцином на гастрозофагеална връзка.</i> ■ <i>Симулация с 4D протокол е от полза за оценка на степен на движение на лезиите в дистален хранопровод и гастрозофагеална връзка.</i> ■ <i>Орален и/или интравенозен контраст и фюжън с ПЕТ/КТ повишава точността при контуриране на клиничния мишенен обем.</i> ■ <i>Съществува консенсусно ръководство за IMRT-контуриране при карцином на гастрозофагеална връзка.</i> ■ <i>Туморен обем (GTV) се определя от данни на ендоскопска ехография, компютър-томография, магнитнорезонансна томография и/или ПЕТ/КТ, а клиничен мишенен обем – с добавяне на осигурителна зона от 4-5 cm краниокаудално и 1 cm радиерно. Симултaнен интегриран буст в GTV е техника за ескалация на дозата.</i>
---	---

ИЗТОЧНИЦИ

1. Mummudi N, Jiwnani S, Niyogi D, et al. Salvage radiotherapy for postoperative locoregional failure in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2022; 35 (3): doab020. doi: 10.1093/dote/doab020. PMID: 33912933
2. Jingu K, Matsushita H, Takeda K, et al. Long-term results of radiotherapy combined with nedaplatin and 5-fluorouracil for postoperative loco-regional recurrent esophageal cancer: Update on a phase II study. *BMC Cancer* 2012; 12: 542. doi: 10.1186/1471-2407-12-542. PMID: 23171077; PMCID: PMC3518148
3. Chen B, Li Q, Li Q, et al. Weekly chemotherapy of 5-fluorouracil plus cisplatin concurrent with radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma patients with postoperative locoregional recurrence: Results from a phase ii study. *Oncologist* 2020; 308-e625. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0931. Epub 2019 Dec 27. PMID: 31880371; PMCID: PMC7160409
4. Faiz Z, Dijksterhuis W, Burgerhof J, et al. A meta-analysis on salvage surgery as a potentially curative procedure in patients with isolated local recurrent or persistent esophageal cancer after chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45 (6): 931-940. doi: 10.1016/j.ejso.2018.11.002. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30447937
5. Ma DY, Tan BX, Liu M, et al. Concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy for postoperative recurrence of mediastinal lymph node metastases in patients with esophageal squamous cell carcinoma: A phase 2 single-institution study. *Radiat Oncol* 2014; 9: 28. doi: 10.1186/1748-717X-9-28. PMID: 24438695; PMCID: PMC3927657
6. Yamashita H, Jingu K, Niibe Y, et al. Definitive salvage radiation therapy and chemoradiation therapy for lymph node oligo-recurrence of esophageal cancer: A Japanese multi-institutional study of 237 patients. *Radiat Oncol* 2017; 12 (1): 38. doi: 10.1186/s13014-017-0780-5. PMID: 28219406; PMCID: PMC5319190
7. Lan K, Chen J. Efficacy and safety of re-irradiation for locoregional esophageal squamous cell carcinoma recurrence after radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2022; 17 (1): 61. doi: 10.1186/s13014-022-02019-0. PMID: 35346285; PMCID: PMC8962014
8. Kroese T, van Laarhoven H, Nilsson M. Definition of oligometastatic esophagogastric cancer and impact of local oligometastasis-directed treatment: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2022; 166: 254-269. doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.018. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35339868

7 Най-добри поддържащи грижи



7

НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ

7. 1. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

Радослав МАНГАДЖИЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с дисфагия от авансирал или метастатичен карцином на хранопровод (КХ) и гастроезофагеална връзка (КГЕВ) кои интервенции демонстрират оптимална ефективност и безопасност за контрол на симптома?

PICO 2. При пациенти с дисфагия от авансирал или метастатичен КХ и КГЕВ антирефлуксни стентове, сравнени със саморазширяващи се метални стентове (СРМС), демонстрират ли сравними резултати за предотвратяване на киселинен рефлукс, ефикасност и безопасност?

PICO 3. При пациенти с дисфагия от КХ и КГЕВ комбинирани на стентирани с активно противотуморно лечение, сравнено със самостоятелно стентирани, демонстрира ли предимство за облекчаване на симптоми, ефикасност и безопасност?

PICO 4. При пациенти с дисфагия от КХ и КГЕВ поставяне на покрит полиуретанов двоен стент (NiTi-S стент), сравнен с обикновен метален стент (покрит или непокрит), демонстрира ли превъзходство за контрол на симптоми, ефикасност, миграция и тъканно врастване/свръхрастеж?

PICO 5. При пациенти с дисфагия от авансирал или метастатичен КХ и КГЕВ комбинация от стентирани и палиативно лъчелечение (ЛЛ), сравнена със самостоятелно стентирани, демонстрира ли предимства за контрол на симптоми, обща преживяемост и миграция на стента?

PICO 6. При пациенти с дисфагия от авансирал или метастатичен КХ и КГЕВ поставяне на радиоактивен, сравнен с обикновен стент, демонстрира ли предимство за контрол на симптоми, преживяемост и усложнения?

PICO 7. При пациенти с КХ и КГЕВ ранно включване на най-добри поддържащи грижи подобрява ли симптоми и качество на живот (КнЖ)?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**PICO 1**

Въпреки многото видове интервенции, оптималната за облекчаване на дисфагия остава неясна. В актуализиран систематичен анализ от 2014 г. са търсени данни в Cochrane (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE и CINAHL, плюс доклади от големи конференции (до януари 2014 г.).¹ Включени са само рандомизирани контролирани проучвания (РКП), в които пациенти с неоперабилен първичен КХ са подложени на палиативно лечение. Анализирани са различни интервенции, като твърд пластмасов стент, поставяне на саморазширяващ се метален стент (СРМС), брахитерапия, перкутанно лъчелечение (ЛЛ), химиотерапия (ХТ), езофагеален байпас, химическа и термична аблационна терапия – всички сравнени едно спрямо друго или в комбинация. Първична цел е подобрене на дисфагия, а вторичните включват повторна дисфагия, технически успех, свързан с процедурата, смъртност, 30-дневна смъртност, неблагоприятни ефекти и качество на живот (КнЖ). Събирането и анализът на данни са извършени в съответствие с методите на Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Review Group. Включени са 3684 пациенти от 53 проучвания. Резултатите показват, че поставяне на СРМС е по-безопасно и по-ефективно от пластмасов стент. Термична и химическа аблативна терапия осигурява сравнимо облекчаване на дисфагия, но изисква повторни интервенции и корелира с повече нежелани ефекти. Ан-

тирефлуксни стентове осигуряват сравнимо облекчаване на дисфагия с конвенционални метални стентове. Някои антирефлуксни стентове намаляват гастроезофагеалния рефлукс и усложненията. Новоразработени двуслойни стентове от нитинол (Niti-S) са за предпочитане поради по-дълго време на преживяемост и по-малко усложнения в сравнение с обикновени стентове. Брахитерапия може да бъде подходяща алтернатива на СРМС за осигуряване на преживяемост и евентуално по-добро КнЖ и може да осигури по-добри резултати, когато се комбинира с аргон-плазмена коагулация или перкутанно ЛЛ. Авторите заключават, че поставяне на СРМС е безопасно, ефективно и по-бързо средство за облекчаване на дисфагия в сравнение с други модалности. Въпреки това, интралуминална високодозова брахитерапия е подходяща алтернатива и може да осигури допълнителна полза за преживяемост с по-добро КнЖ. Някои антирефлуксни стентове и стентове с нов дизайн водят до по-дълго преживяване и по-малко усложнения в сравнение с конвенционални. Комбинациите от брахитерапия с поставяне на СРМС или ЛЛ са за предпочитане поради намаляване на риска от повторни интервенции. Поставяне на твърди пластмасови стентове, самостоятелна дилатация или в комбинация с други модалности и самостоятелна ХТ не се препоръчват поради висока честота на забавени усложнения и повтаряща се дисфагии. Само 25 от проучванията, включени в този анализ, могат да бъдат класифи-

цирани като висококачествени. Липсата на стандартизация на резултатите от докладването в проучванията, оценяващи палиация на дисфагия при КХ, изключва адекватно сравнение чрез метаанализ ($\text{Chi}^2 = 15.97$, $\text{df} = 6$, $I^2 = 62.4\%$). Повечето проучвания не описват методите, използвани за активно търсене, и докладване на резултатите за КнЖ и нежелани ефекти от използваните интервенции; това ограничава надеждността на докладваните доказателства в този анализ.

РІСО 2

Приложение на СРМС е основен палиативен метод за контрол на дисфагия при неоперабилен КХ. Метаанализ сравнява стандартни и антирефлуксни стентове по отношение на ефикасност за предотвратяване на киселинен рефлукс, безопасност и усложнения.² Включени са 8 РКП за сравняване на сборни резултати от общо 395 пациенти. Първичните цели включват подобрене на симптоми на рефлукс и оценка за дисфагия, а вторичните включват усложнения от миграция на стент, оклузия и кървене. Сравнен със стандартен, антирефлуксният стент показва тенденция към намаляване на дисфагията, без да достига статистическа значимост (SMD -0.33; 95%CI -0.71-0.05), $p = 0.09$, $I^2 = 3.7\%$). Липсва статистическа разлика по отношение на гастроезофагеален рефлукс (ГЕР) между двата вида стентове (SMD -0.17; 95%CI -0.78-0.45, $p = 0.008$, $I^2 = 74\%$). В сравнение със стандартен антирефлуксният стент не показва разлика в риска от миграция (SMD 1.37;

95%CI 0.66-2.83, $p = 0.40$, $I^2 = 0\%$), кървене (SMD 1.43; 95%CI 0.40-5.13, $p = 0.59$, $I^2 = 0\%$) и обструкция (OR 1.66; 95%CI 0.60-4.60, $p = 0.33$, $I^2 = 0\%$). Авторите заключават, че традиционният саморазширяващ се стандартен стент и антирефлуксният стент с клапа са подобни по отношение на резултати и усложнения. Отчита се ниска хетерогенност при анализ на данни за миграция на стента, кървене и обструкция и висока по отношение на гастроезофагеален рефлукс.

РІСО 3

Систематичен и метаанализ сравнява ефикасност и безопасност на самостоятелно поставяне на стент срещу стентирание в комбинация с всяко активно противотуморно лечение за КХ.³ Сравнени са пациенти, получаващи самостоятелно поставяне на стент (контролна група) с пациенти, получаващи онкологична терапия в допълнение (група на интервенция). За средна степен на дисфагия преди стентирание са изчислени средни разлики (WMD), а за усложнения на стентирание са изчислени съотношения на риска (RR); и двата параметъра са интерпретирани с 95%CI. Когато е възможно, са извършени подгрупови анализи от проучвания с облъчващи стентове като интервенция. Чрез систематичен анализ са интерпретирани преживяемост, късна дисфагия, перфорация на хранопровод и медицински разходи. В крайния анализ са включени 17 проучвания с 1177 пациенти с КХ, съответно 629 в контролна и 548 в интервенционна групи. Не е открита достоверна

разлика в усложненията на стентирането между двете групи – WMD 0.03 (95%CI 0.11-0.05, $I^2 = 0.0\%$) и WMD 0.08 (95%CI 0.01-0.17, $I^2 = 0.0\%$). При 13 проучвания се съобщава за средна преживяемост, а 8 установяват, че комбинирана терапия води до значимо по-дълга продължителност на живот. В останалите 5 проучвания липсва разлика в преживяемост между двете групи. Освен това се установява, че допълнително лечение може да бъде по-ефективно за дългосрочно облекчаване на дисфагия, отколкото самостоятелно стентиране. Заключениеето на авторите е, че стентове с облъчване могат да удължат преживяемостта, а стентиране в комбинация с онкологично лечение не повишава риска от усложнения в сравнение със самостоятелно стентиране. Въпреки това са необходими допълнителни проучвания.³

РІСО 4

Систематичен и метаанализ изследва ефикасност на двуслоен покрит стент при лечение на злокачествени езофагеални обструкции.⁴ Търсени са данни в PubMed (Medline), EMBASE, AMED, Scopus и онлайн за проучвания относно NiTi-S стент. Включени са всички проучвания, отчитащи резултатите от палиативно лечение на дисфагия, дължаща се на хистологично потвърдена злокачествена езофагеална обструкция, чрез NiTi-S стент. Идентифицирани са 6 клинични проучвания с общо 250 пациенти. Резултатите показват, че общият технически успех при поставяне на стент е 97.2% (95%CI 94.8-98.9, $I^2 = 5.8\%$). Общият дял на усложнения е 27.6% (95%CI

20.7-35.2, $I^2 = 41.9\%$). Претегленото подобрене на дисфагия по скала от 0-5 точкова система е -2.00 (95%CI -2.29 – -1.72, $I^2 = 87\%$). Дистална миграция на стен е документирана в 10 от 250 изследвани случая, а общата степен на миграция е 4.7% (95%CI 2.5-7.7, $I^2 = 0\%$).

Туморен свръхрастеж е докладван в 34 от 250 случая с общ процент от 11.2% (95%CI 3.7-22.1, $I^2 = 82.2\%$). Липсва асиметрия на диаграмата, предполагаща отклонение на публикацията ($Q 0.39$, $p = 0.78$). При анализ на чувствителност всички резултати са до голяма степен сходни между модели с фиксирани и произволни ефекти. Авторите заключават, че NiTi-S стент осигурява незабавно облекчаване на злокачествена дисфагия с ниски нива на миграция и свръхрастеж на тумор. Основно ограничение на метаанализа е малък брой идентифицирани проучвания и относително малък брой общи пациенти. Налице е известна хетерогенност между проучванията, която може да компрометира вътрешната валидност, но има добро съотношение между моделите на случайни и фиксирани ефекти, което подчертава външната валидност на резултатите. С изключение на едно рандомизирано проучване, няма други сравнителни изпитвания, които да позволяват сравнение на различни дизайни на стентове. Броят на проучванията и размерът на извадката са твърде малки, за да поддържат допълнителни сравнения на подгрупи или други регресионни анализи. Данните от метаанализа подчертават обещаващи резултати от NiTi-S стент със значимо и незабавно облек-

чаване на дисфагия, ниски нива на миграция и по-ниска степен на повторна обструкция поради по-малко тъканно врастване/свърхростеж. Авторите считат, че NiTi-S стент съчетава предимствата както на обикновен покрит, така и на непокрит метален езофагеален стент.

РІСО 5

Систематичен и метаанализ сравнява облекчаване на дисфагия при пациенти с авансирал КХ, лекувани със самостоятелно стентирание или с комбинация от стентирание и палиативно ЛЛ.⁵ Търсено е в база данни на PubMed, Wan Fang, Cochrane Library, Embase и Web of Science. Първичните крайни цели включват средна ОП и резултати за дисфагия, а вторични крайни цели са кървене, миграция на стент и болка. Резултатите (първични и вторични) са обединени с помощта на модел с произволен ефект или модел с фиксирани ефекти. Включени са 9 проучвания с общо 851 пациенти, от които 412 са в група със самостоятелно стентирание, а 439 са в група на палиативно ЛЛ след стентирание. Резултатите показват, че в групата с палиативно ЛЛ след стентирание са налице достоверно по-добри ефекти за дисфагия (SMD -0.77; 95%CI -1.02 – -0.51, $I^2 = 40.3\%$, $p = 0.170$) и средна ОП (SMD 1.70; 95%CI 0.67-2.72). Допълнително липсват значими разлики между двете групи по отношение на случаи на кървене ($I^2 = 27.6\%$, $p = 0.246$), болка ($I^2 = 42.1\%$, $p = 0.141$) и миграция на стент ($I^2 = 0.0\%$, $p = 0.908$). Заключението на авторите е, че пациенти с дисфагия от авансирал КХ могат да

имат допълнителна полза от палиативно ЛЛ след стентирание по отношение на средна ОП и резултати за дисфагия. Въпреки това, липсва значимо предимство за случаи на кървене, болка и миграцията на стента. Установена е значителна хетерогенност сред шестте проучвания ($I^2 = 95.5\%$, $p < 0.001$).

РІСО 6

Систематичен и метаанализ оценява ефикасност на радиоактивен стент при неоперабилен КХ в сравнение с конвенционално стентирание.⁶ Систематичните търсения на PubMed и Web of science са датирани от тяхното начало до 25 януари 2016 г. Резултатите са сравнени за постимплантационна преживяемост, облекчаване на дисфагия и усложнения, свързани с имплантиране. Включени са 6 проучвания с 539 пациенти. При всички е използван стент с радиоактивни йодни перли като радиоактивен източник. Резултатите показват обща претеглена средна разлика за преживяемост между двете групи от 2.734 месеца (95%CI 1.710-3.775; $Z = 5.21$, $p = 0.001$). Степента на преживяемост на първи, трети и шести месец е по-висока при радиоактивен, отколкото при конвенционален стент, съотв. OR 3.216 (95%CI 1.293-7.999, $Z = 2.51$, $p = 0.012$), OR 3.095 (95%CI 1.908-5.020, $Z = 4.58$, $p = 0.000$) и OR 7.503 (95%CI 2.206-25.516; $Z = 3.23$, $p = 0.001$). Обединеният показател OR е 0.464 (95%CI 0.328-0.655; $Z = 4.35$, $p = 0.000$) между двете групи. За облекчаване на дисфагия двата стента имат добър ефект над симп-

томите, но радиоактивният стент показва по-добър ефект при проследяване на трети и шести месеца след имплантиране. За усложнения, свързани с имплантиране, не са открити значими разлики между двата стента по отношение на силна гръдна болка (30.0% срещу 35.7%; OR 0.765, 95%CI 0.490-1.196), гастроезофагеален рефлукс (18.6% срещу 16.1%; OR 1.188, 95%CI 0.453-3.115), треска (12.1% срещу 12.1%; OR 1.014, 95%CI 0.332-3.097), кървене (16.7% срещу 14.2%; OR 1.201, 95%CI 0.645-2.236), перфорация или фистула (6.1% срещу 9.0%; OR 0.658, 95%CI 0.291-1.486), пневмония (10.7% срещу 14.1%; OR 0.724, 95%CI 0.343-1.526), миграция на стент (7.0% срещу 10.2%; OR 0.651, 95%CI 0.220-1.924) и рестеноза (22% срещу 20.6%; OR 1.228, 95%CI 0.674-2.239). Заключението на авторите е, че поставяне на радиоактивен стент притежава потенциални ползи за палиативно лечение на пациенти с неоперабилен КХ, удължава преживяемостта и периода на облекчаване на дисфагията без повече усложнения. Това заключение обаче трябва да бъде потвърдено от повече проучвания.⁶ Ограничения в този метаанализ са брой на включени проучвания, всички проведени в Китай, и използван Engauge Digitizer за извличане на данни от криви за преживяемост, което може да доведе до неточен резултат. Открита е хетерогенност и отклонение в част от публикаците.

PICO 7

Липсват систематичен и/или метаанализ. Според наративен анализ⁷ пациенти с диагностициран аденокарцином или плоскоклетъчен КХ имат многобройни и сложни симптоми, включително болка, дисфагия, недохранване и психологически симптоми, дължащи се на местоположението на тумора и от прилаганото лечение. Тези болни се възползват от цялостен подход за ефективна подкрепа на техните физически, емоционални и духовни нужди. През последните години палиативните грижи стават по-широко достъпни за пациенти с КХ и това е от полза предвид тежестта на симптомите и сложността на нуждите. Доставчиците на първични онкологични грижи трябва да осигурят основни палиативни грижи, включително повлияване на симптоми и ясна комуникация, а специалистите по палиативни грижи трябва да осигурят допълнителна подкрепа за разширяване на грижите на клиниките и лечение на напреднали и сложни физически и психологически симптоми, както и ангажиране в предварително планиране на грижи. Цитираният наративен преглед очертава ключови компоненти на висококачествени палиативни грижи, включително планиране на грижи, лечение на симптоми (дисфагия, болка, гадене, повръщане) и психосоциална подкрепа.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

За контрол на дисфагия при авансирал или метастаичен карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да използват саморазширяващ се метален стент (комбиниран или не с брахитерапия или химиотерапия) с цел облекчаване на симптоми и снижение на риск от повторни интервенции. Алтернативно трябва да се обсъждат антирефлуксни стентове и стентове с нов дизайн с цел по-дълга преживяемост и редукция на усложнения [умерено качество на доказателства].

PICO 3

За контрол на дисфагия при пациенти с карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да използват поставяне на стент в комбинация с активно противотуморно лечение с цел подобряване на преживяемост, без повишен риск от усложнения [ниско качество на доказателства].

PICO 4

За контрол на дисфагия при пациенти с карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да използват NiTi-S стент с цел бързо облекчаване на симптоми, ниски нива на миграция и повторна обструкция поради тъканно врастване/свърхрастеж [умерено качество на доказателства].

PICO 7

За подобрене на симптоми и качеството на живот при пациенти с карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да насочват пациентите към специализирани най-добри поддържащи грижи [много ниско качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 2

За контрол на дисфагия при пациенти с авансирал или метастатичен карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите биха могли да използват антирефлуксни стентове с клапа или саморазширяващи се метални стентове с еднаква ефективност по отношение на резултати и усложнения [умерено качество на доказателства].

PICO 5

За контрол на дисфагия при пациенти с авансирал или метастатичен карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите биха могли да обсъждат комбинация от стентирание и палиативно лъчелечение с цел подобряване на преживяемост, без ефект върху болка, кървене и миграция на стент [умерено качество на доказателства].

PICO 6

За контрол на дисфагия при пациенти с авансирал или метастатичен карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите биха могли да използват радиоактивен стент с цел удължаване на преживяемост и период на облекчаване на симптоми [умерено качество на доказателства].



■ *За контрол на дисфагия при карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка не се препоръчват дилатация, лазерна терапия и фотодинамична терапия поради ограничена ефикасност на дилатацията, нежелани реакции при лазерна терапия, разходи и нежелани събития при фотодинамична терапия.*



- **Поставяне на покрити саморазширяващи се метални стентове е най-често срещано ендоскопско лечение за палиация на дисфагия. Предпочитат се при пациенти с кратка продължителност на живот поради незабавно облекчаване на симптомите. Свързват се със значителни симптоми на рефлукс и относителни резултати върху качеството на живот. Рискът от неблагоприятни събития се увеличава с времето заради възможна миграция или свръхрастеж на тъкан, изискващи допълнителни интервенции.**
- **Езофагеална брахитерация или перкутанно лъчелечение могат да се обсъждат при пациенти с по-голяма очаквана продължителност на живот и леки до умерени симптоми.**
- **Химиотерапията подобрява дисфагията в рамките на няколко седмици; повечето пациенти обаче се нуждаят от друга форма на палиация.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Dai Y, Li C, Xie Y, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014 (10): CD005048. doi: 10.1002/14651858.CD005048.pub4
2. Pandit S, Samant H, Morris J, Alexander SJ. Efficacy and safety of standard and anti-reflux self-expanding metal stent: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastrointest Endosc* 2019; 11 (4): 271-280. doi: 10.4253/wjge.v11.i4.271
3. Tinusz B, Soós A, Hegyi P, et al. Efficacy and safety of stenting and additional oncological treatment versus stenting alone in unresectable esophageal cancer: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncology* 2020; 147: 169-177. doi: 10/1016/j.radonc.2020.05.015
4. Hussain Z, Diamantopoulos A, Krokidis M, Katsanos K. Double-layered covered stent for the treatment of malignant oesophageal obstructions: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (34): 7841-7850. PMID: 27678367. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7841
5. Xu Z, Liu H, Li S, et al. Palliative radiotherapy combined with stent insertion to relieve dysphagia in advanced esophageal carcinoma patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 986828. doi:10.3389/fonc.2022.986828
6. Chen HL, Shen W-Q, Liu K, et al. Radioactive self-expanding stents for palliative management of unresectable esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2017; 30 (5): 1-16. doi: 10.1093/dote/dow010
7. Guyer DL, Almhanna K, McKee KY. Palliative care for patients with esophageal cancer: A narrative review. *Ann Transl Med* 2020; 8 (17): 1103. doi: 10.21037/atm-20-3676

7. 2. ОЦЕНКА И КОНТРОЛ НА МАЛНУТРИЦИЯ

Николай ЙОРДАНОВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с карцином на хранопровод (КХ) индекс на гериатричен хранителен риск (GNRI) притежава ли прогностична стойност за дългосрочна преживяемост?

PICO 2. При пациенти с резектабилен КХ оценка на контролен хранителен статус (CONUT) демонстрира ли стойност на независим прогностичен маркер?

PICO 3. При резектабилен КХ предоперативна хипералиментация корелира ли със следоперативна заболяемост и смъртност?

PICO 4. При резектабилен КХ предоперативно приложение на въглехидрати корелира ли с първични и вторични хирургични резултати?

PICO 5. При пациенти, оперирани по повод КХ, ранно ентерално хранене, сравнено с парентерално хранене, демонстрира ли предимства за снижение на честота на следоперативни усложнения?

PICO 6. При следоперативни пациенти с КХ домашно ентерално хранене (ДЕХ), сравнено с нормална орална диета, демонстрира ли превъзходство за подобрене на хранителен статус, качество на живот, умора и честота на постоперативна пневмония?

PICO 7. При пациенти с резектабилен КХ и неoadювантна терапия хранителна подкрепа с перкутанна ендоскопска гастростома (ПЕГ) демонстрира ли безопасност и подобрене на хирургични резултати?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Недохранването често води до лоша прогноза на пациенти с КХ. Индексът на гериатричен хранителен риск (GNRI) се приема като обективен

рисков индекс, свързан с недохранване при възрастни пациенти. За да се изследва влиянието на GNRI върху дългосрочен резултат за преживяемост на пациенти с КХ, е извършен метаанализ на публикувани проучвания в Web

of Science, Medline, Embase и Cochrane Library.¹ Авторите оценяват какви са връзките между прогноза на болни с КХ и GNRI чрез обединяване на коефициент на риск (HR) и прилежащите им доверителни интервали (95%CI). Методиката на моделиране (фиксиран или случаен) е избрана според хетерогенността на проучванията. В метаанализа са включени 11 проучвания с 1785 пациенти, които отговарят на предварително зададени критерии. Сравняват се две групи болни: с ниско (GNRI < 92) и с високо ниво на GNRI (GNRI > 98). Обобщените резултати показват, че по-нисък GNRI има негативно въздействие върху обща преживяемост (ОП) (HR 1.75; 95%CI 1.45-2.10, $p < 0.01$; $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.511$) и карцином-специфична преживяемост (КСП) (HR 1.77; 95%CI 1.19-2.62, $p < 0.01$; $I^2 = 0\%$, $p = 0.636$). Резултатите показват, че по-нисък GNRI корелира с по-лоша прогноза по отношение на обща преживяемост (ОП). Съобщава се, че голяма част от проучванията са направени главно сред азиатски пациенти. Като резултат от проведения метаанализ авторите правят следните изводи: по-нисък GNRI може да служи като потенциален предиктор за по-лоша прогноза на пациенти с ЕК; необходими са повече добре проектирани рандомизирани контролирани проучвания (РКП), за да се потвърдят направените заключения.

PICO 2

В систематичен и метаанализ, публикуван през 2020 г., авторите изследват връзка между стойност (бал) на измерен контролен храни-

телен статус (CONUT) и риск от малнутриция с крайни резултати при пациенти с КХ, при които е проведено оперативно лечение (езофагектомия).² Извършен е систематичен анализ на публикувана към декември 2019 г. литература в пет база данни (Embase, Medline Ovid, Web of Science, Cochrane CENTRAL и Google scholar), за да се проучи влиянието на изчисления CONUT бал, след което е извършен метаанализ на дългосрочните резултати.

Идентифицирани са 6 ретроспективни проучвания, отговарящи на условията, и още 5 проучвания с общо 952 пациенти. Метаанализът установява, че висок CONUT резултат е достоверно свързан с по-лоша ОП (HR 2.51; 95%CI 1.75-3.60, $p < 0.001$) при липса на хетерогенност ($I^2 = 0\%$, $p = 0.62$, $n = 804$). В допълнение са установени и връзки между висок CONUT резултат и влошена карцином-специфична преживяемост (КСП) (HR 2.60; 95%CI 1.53-4.41, $p < 0.001$; $I^2 = 26\%$, $p = 0.25$, $n = 521$) и влошена преживяемост без рецидив (ПБР) (HR 2.08; 95%CI 1.39-3.12, $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$, $p = 0.88$, $n = 326$). В резултат на проведения метаанализ авторите заключават, че резултатът, изчислен по CONUT, може да бъде използван като независим маркер, свързан с прогноза при пациенти, подложени на езофагектомия. Въпреки това е необходимо извършване на допълнителни изследвания, за да се изясни връзката на CONUT бала с постоперативните резултати при пациенти с КХ.

РІСО 3

В метаанализ, публикуван през 2022 г., *Cao Y, et al.* изследват ефективност и ефикасност на предоперативно хранене и влиянието му върху следоперативна заболяемост и смъртност при пациенти с резектабилен КХ. ³ Проведено е системно търсене в Medline, Embase, Cochrane и бази данни с клинични изпитвания, проведени до декември 2019 г.

Включени са рандомизирани контролирани проучвания (РКП) и наблюдателни проучвания, сравняващи следоперативни резултати между пациенти с КХ със и без предоперативна хранителна подкрепа. Приложен е модел на случайни променливи при оценка на първични (общ процент на усложнения, вътреболнична смъртност) и вторични резултати (степен на инфекциозни усложнения, процент на изпускане на анастомоза, продължителност на следоперативен болничен престой). Направен е и подгрупов анализ само на резултати от РКП. Избрани са общо 15 проучвания, включващи 1864 участници. Цялостният метаанализ показва, че подобро предоперативно хранене може да намали инфекциозните усложнения (OR 0.51; 95%CI 0.26-0.98, $I^2 = 48\%$) и да редуцира продължителността на болничен престой (MD -2.10 дни; 95%CI -3.72 – -0.47, $I^2 = 78\%$) след извършена езофагектомия. Не е установена статистически значима разлика в честота на общи усложнения (OR 0.76; 95%CI 0.52-1.11, $I^2 = 32\%$), вътреболнична смъртност (OR 1.03; 95%CI 0.41-2.61, $I^2 = 12\%$) и дехисценция на анастомоза (OR 1.05; 95%CI

0.69-1.58, $I^2 = 0\%$). Авторите правят заключение, че предоперативна хипералиментация е безопасна при болни с КХ и се наблюдават ползи, свързани с намаляване на честота на инфекциозни усложнения и продължителност на болничен престой. Желателно е да се проведат рандомизирани проучвания в контекста на хранителна подкрепа по време на неoadювантна терапия.

РІСО 4

В метаанализ се изследва ефектът от предоперативно приемане на въглехидрати въз основа на изход от оперативно лечение при възрастни пациенти, обект на планово хирургично лечение. ⁶ Авторите включват 43 клинични проучвания с общо 3110 участници. Анализират се следните групи пациенти: две групи, приемащи ниски дози (10-44 g) и високи дози (над 45 g) въглехидрати предоперативно, както и две групи, гладуващи предоперативно – приемащи плацебо течности и вода. Сравнен с предоперативно гладуване, приемът на въглехидрати намалява болничния престой с 0.4 (95%CI 0.03-0.7) при нисковъглехидратната група и с 0.2 (95%CI 0.2-0.4) при високовъглехидратната група. Не се установяват статистически значими различия в съкращаване на време на болничен престой в групите, приемащи вода или плацебо. В следоперативния период липсва статистически значима разлика в процента на усложнения ($p > 0.05$; I^2 0.3 до 0.96) или в повечето от вторичните резултати. Авторите заключават, че предоперативно приемане на въглехидрати (до 4 часа преди планова оперативна интервен-

ция) намалява незначимо болничния престой в сравнение с прием на вода и/или предоперативно гладуване.

PICO 5

В систематичен и метаанализ на релевантни РКП авторите сравняват ефикасност на ранно постоперативно ентерално (ЕХ) срещу парентерално (ПХ) хранене при пациенти, претърпели хирургична интервенция по повод КХ.⁵ Проведено е компютризирано търсене в база данните PubMed, Medline, Embase, The Cochrane Library, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database, VIP и China Biology Medicine disc (CBMdisc) до април 2018 г. с цел идентифициране на РКП, които оценяват ефикасност на ЕХ срещу ПХ. Идентифицирани са 30 РКП с 3969 участници.

Резултатите показват, че има значима разлика между ЕХ и ПХ за развитие на постоперативна фистула на анастомозата (OR 0.67; 95%CI 0.45-0.99, $p = 0.04$, $I^2 = 0\%$), честотата на следоперативни белодробни инфекции (OR 0.42; 95%CI 0.32-0.55, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$), следоперативни нива на серумен албумин (MD 0.78; 95%CI 0.51-1.06, $p < 0.00001$, $I^2 = 38\%$), време на първо следоперативно анално изхождане (MD -23.16; 95%CI -25.16 – -21.16, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$) и честота на следоперативни инфекции на оперативния разрез (RR 0.36; 95%CI 0.21-0.64, $p = 0.0005$, $I^2 = 0\%$). Авторите заключават, че сравнено с ПХ, ранното ЕХ може достоверно да намали честотата на го-

леми следоперативни усложнения и да съкрати значимо времето на първото анално изпускане след операция. В допълнение, ЕХ превъзхожда ПХ по отношение на подобряване на хранителния статус, увеличаване на теглото на болния и води до намаляване на разходите за лечение и честотата на нежелани странични ефекти.

PICO 6

Систематичен и метаанализ на 4 проучвания интерпретира безопасност и ефект на ДЕХ (през сонда или през гастростомна тръба) в сравнение с нормална орална диета (НОД) при следоперативни пациенти с КХ.⁶ Проучени са база данни от EMBASE, Medline, Web of Science и Cochrane Library за статии в англоезични списания. Ефектът на интервенцията се изразява с помощта на съотношение на риска (RR) за дихотомични резултати и средни разлики (MD) за непрекъснати измервания на резултати, с доверителни интервали (95%CI). Измервани са X^2 и тест I^2 за изследване на хетерогенност между проучванията. Сравнена с НОД, ДЕХ има благоприятно въздействие върху следоперативния индекс на телесна маса (BMI) (WMD 0.70; 95%CI 0.09-1.30, $p = 0.02$), чиста телесна маса (LBM) (WMD 0.76; 95%CI 0.04-1.48, $p = 0.04$) и индекс на апендикуларна скелетна мускулна маса (мускулната маса на крайници) (ASMI) (WMD 0.30; 95%CI 0.02-0.58, $p = 0.03$). Пърформанс статус (PS) (WMD 9.26; 95%CI 8.00-10.53, $p < 0.001$), ежедневна функционална годност (WMD 9.96; 95%CI 8.11-11.82, $p < 0.001$) и социална

активност (WMD 8.51; 95%CI 3.48-13.54, $p = 0.001$) в групата с ДЕХ са подобри от тези с НОД на трети месец. Допълнително ДЕХ намалява умората на пациентите (WMD -12.73; 95%CI -14.8 – -10.66, $p < 0.001$) и честотата на постоперативна пневмония (RR 0.53; 95%CI 0.34-0.81, $p = 0.004$). Липсва значима разлика в серумни нива на албумин между групите с ДЕХ и НОД (WMD 0.05; 95%CI -0,03-0.13, $p = 0.20$). Авторите заключават, че ДЕХ подобрява хранителния статус и качеството на живот (КнЖ) при следоперативни пациенти с КХ и намалява умората и честотата на следоперативна пневмония. Като цяло, резултатите от този анализ има следните ограничения: всички включени проучвания са от Китай и е ограничен броят пациенти в проучванията (само 314).

Малък брой проучвания анализират въздействието на ДЕХ върху дългосрочни резултати като обща преживяемост, преживяемост без прогресия, преживяемост без рецидив и преживяемост без болест. Необходими са по-добре проведени проучвания с голям размер на извадката, за да се потвърди и актуализира направеното заключение.

В метаанализ на 30 рандомизирани контролирани проучвания, публикуван през 2020 г., се сравнява влияние на ранно ентéralно хранене (ЕХ) и парентерално хранене (ПХ) върху следоперативната ефикасност при КХ.⁵ От двама независими изследователи са проучвани база данни от PubMed, Medline, Embase, The Cochrane Library, Web of Science, China National

Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database, VIP, China Biology Medicine disc (CBMdisc) до април 2018 г.; включени са общо 3 969 пациенти. Резултатите показват, че има значима разлика между ЕХ и ПХ при възникване на постоперативни фистули на анастомози (OR 0.67; 95%CI 0.45-0.99, $p = 0.04$, $I^2 = 0\%$), следоперативни белодробни инфекции (OR 0.42; 95%CI 0.32-0.55, $p < 0.0001$, $I^2 = 0\%$), следоперативни нива на албумин (MD 0.78; 95%CI 0.51-1.06, $p < 0.00001$), време на първа физиологична дефекация след операция (MD -23.16; 95%CI 25.16-21.16, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$) и следоперативна инфекция на разреза (RR 0.36; 95%CI 0.21-0.64, $p = 0.0005$, $I^2 = 0\%$). Авторите правят заключения, че ранно ЕХ може достоверно да намали честотата на големи следоперативни усложнения и да съкрати времето до първа нормална дефекация следоперативно; допълнително, ЕХ превъзхожда ПХ за подобряване на хранителния статус, увеличаване на теллото и намаляване на разходите и страничните ефекти.

PICO 7

Метаанализ на Fang HC, et al. извършва селекция на публикувани до 2021 г. медицински база данни от рандомизирани и нерандомизирани клинични проучвания, сравняващи следоперативни резултати при група с КХ и ПЕГ с цел хранителна подкрепа при неoadювантна терапия срещу група без поставяне на ПЕГ (не-ПЕГ).⁷ Авторите идентифицират и анализират 4 ретроспективни проучвания с общ брой от 1027 пациенти. Честотата на

изпускане на анастомоза (OR 1.12; 95%CI 0.60-2.08, $p = 0.73$), развитие на стриктури на анастомоза OR 0.70; 95%CI 0.31-1.55, $p = 0.38$), заболяемост (OR 1.12; 95%CI 0.44-2.84, $p = 0.82$), честота на белодробни усложнения (OR 0.44; 95%CI 0.17-1.19, $p = 0.11$), инфекция на рана (OR 1.03; 95%CI 0.38-2.79, $p = 0.96$) и болничен престой (OR 0.12; 95%CI 0.207-0.447, $Q = 0.430$, $I^2 = 0\%$, $p = 0.512$) не са статистически значими между двете групи. Времето за операция е значително по-кратко в ПЕГ групата (OR 0.391; 95%CI 0.063-0.720) ($n = 213$). Резултатите не показват хетерогенност на включените проучвания ($Q = 0.192$, $I^2 = 0\%$, $p = 0.662$). Постоперативната смъртност в ПЕГ групата е

4.2%, а за не-ПЕГ е 4.6%, без статистически значима разлика (OR 1.02; 95%CI 0.20-5.27, $p = 0.98$) при значителна хетерогенност сред проучванията ($p = 0.03$, $I^2 = 63\%$). Авторите заключават, че предоперативна ПЕГ при пациенти с резектабилен КХ е безопасна процедура без неблагоприятен ефект върху конструкцията на стомашната тръба и анастомозата, която може да бъде селективно поставена при пациенти с изразена загуба на тегло и недохранване или с риск от развитие на недохранване по време на неoadювантна терапия.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 5

При пациенти, оперирани за карцином на хранопровод, клиницистите трябва да предпочитат прилагане на ранно постоперативно ентерално хранене пред парентерално хранене с цел намаляване на честота на инсуфициенция на анастомоза, белодробни инфекции и инфекции на оперативния цикатрикс и по-ранно възстановяване на чревния пасаж [високо качество на доказателства].

РІСО 6

При пациенти след оперативно лечение за карцином на хранопровод клиницистите трябва да прилагат ранно ентерално хранене с цел подобрене на следоперативни резултати, по-бързо възстановяване и по-добро качество на живот [високо качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 1

При пациенти с карцином на хранопровод клиницистите биха могли да използват измерване на гериатричен хранителен индекс (GNRI) като прогностичен маркер за очаквана дългосрочна обща и карцином-специфична преживяемост [умерено качество на доказателства].

PICO 2

При пациенти с карцином на хранопровод клиницистите биха могли да използват измерване на контролен хранителен статус по CONUT като независим прогностичен фактор преди езофагектомия [умерено качество на доказателства].

PICO 3

При резектабилен карцином на хранопровод клиницистите биха могли да прилагат предоперативна хипералиментация с цел редукция на следоперативни инфекциозни усложнения и болничен престой [умерено качество на доказателства].

PICO 4

Преди провеждане на планово оперативно лечение при болни с карцином на хранопровод клиницистите биха могли да обсъждат прием на въглехидрати в ниска доза (10-45 g) 4 часа преди оперативно лечение без значим ефект върху продължителност на болничен престой [ниско качество на доказателства].

PICO 7

При избрани пациенти с резектабилен карцином на хранопровод с недохранване, загуба на тегло или очаквана малнутриция от предстояща неoadювантна терапия клиницистите биха могли да прилагат хранителна подкрепа с перкутанна ендоскопска гастростома [умерено качество на доказателства].



- Като лесни и общо достъпни прогностични показатели за обща дългосрочна и карцином-специфична преживяемост при пациенти с карцином на хранопровод клиницистите могат да използват в своята ежедневна практика индекс на гериатричен хранителен риск (GNRI) и/или контролен хранителен статус (CONUT), като последният може да се използва и като прогностичен фактор при пациенти след езофагектомия.
- С цел намаляване на болничния престой и честотата на следоперативни усложнения при пациенти с карцином на хранопровод клиницистите могат да прилагат предоперативна хипералиментация.
- Желателно е клиницистите да прилагат ранно следоперативно ентерално захранване на пациенти, оперирани по повод карцином на хранопровод, посредством назогастрална сонда или предоперативно инсталирана на перкутанна ендоскопска гастростома с цел подобряване на следоперативните резултати, по-бързо възстановяване и по-добро качество на живот.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Zhou J, Fang P, Li X, et al. Prognostic therapy after neoadjuvant therapy for esophageal cancer who needs it value of geriatric nutritional risk index in esophageal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2022; 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.831283>
2. Takagi K, Buettner S, Ijzermans JNM, et al. Systematic review on the controlling nutritional status (CONUT) score in patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. *Anticancer Res* 2020; 40: 5343-5349. doi: 10.21873/anticancer.1454
3. Cao Y, Han D, Zhou X, et al. Effects of preoperative nutrition on postoperative outcomes in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2022; 35 (3): doab028. doi: 10.1093/dote/doab028
4. Amer MA, Smith MD, Herbison GP, et al. Network meta-analysis of the effect of preoperative carbohydrate loading on recovery after elective surgery. *Br J Surg* 2017; 104 (3): 187-197. doi: 10.1002/bjs.10408
5. Liu X, Gao L, Zhou D, et al. Impact of early enteral versus parenteral nutrition on postoperative efficacy of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Chinese J Clin Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 12: 1341-1347. ID: wpr- 837681
6. Zhang C, Hu L-W, Qiang Y, et al. Home enteral nutrition for patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2022; 9: 895422. doi: 10.3389/fnut.2022.895422
7. Fang HC, Farah MH, Shiue SJ, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy prior to esophagectomy for esophageal cancer – A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 16 (2): 155-162. doi: 10.1080/17474124.2022.2027754

7. 3. ПАЛИАТИВНО ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ И БРАХИТЕРАПИЯ

Камен НЕДЕВ

ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. При пациенти с дисфагия от неоперабилен карцином на хранопровод (КХ) и гастроезофагеална връзка (КГЕВ) палиативно лъчелечение (ЛЛ) или брахитерапия след стентирание, сравнени със самостоятелно стентирание, демонстрират ли полза за обща преживяемост (ОП), време до рестеноза и контрол на дисфагия?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Систематичен и метаанализ върху 9 проучвания с 851 болни с дисфагия от некурабилен КХ сравнява ефективност на самостоятелно стентирание със съчетанието му с палиативно ЛЛ. ¹ Резултатите показват значимо подобрене на ОП при прилагане на ЛЛ след поставяне на стент (SMD 1.70; 95%CI 0.67-2.72) в 6 от проучванията. Отчита се и сигнификатна хетерогенност ($I^2 = 95.5\%$, $p < 0.001$). В 4 проучвания с докладвана оценка на дисфагия се отчита сигнификантно по-добро повлияване в групата със стент и палиативно ЛЛ (SMD 0.77; 95% CI 1.02 -0.51). Не е наблюдавана сигнификантна полза по отношение на събития, свързани с кървене, болка и миграция на стент при провеждане на палиативно ЛЛ след стентирание.

В друг метаанализ върху 17 проучвания с 1177 стентирани болни се докладва удължена ОП при пациенти с радиоактивен стент спрямо стандартен стент, без провеждане на противотуморно лечение. ² Поради големи вариации в дизайна на проучванията, характеристиките на пациентите и крайните цели авторите оценяват качеството на доказателствата като много ниско.

В метаанализ на 6 проспективни рандомизирани проучвания, сравняващи 194 болни с малигнена езофагиална обструкция, стентирани с радиоактивен стент, срещу 209 с конвенционален стент, *Yang et al.* докладват сигнификантно удължено време до рестеноза ($p < 0.00001$) и преживяемост ($p < 0.00001$). ³

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При пациенти с дисфагия от неоперабилен карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка клиницистите трябва да обсъждат провеждане на брахитерапия, едновременно със стентирание [умерено качество на доказателства].



- *Прилагане на перкутанно лъчелечение след поставяне на саморазширяващ се стент удължава периода на облекчение на симптоми и подобрява обща преживяемост, но при повишаване на риск за сериозна токсичност, перфорация или фистула.*
- *Брахитерапия с висока мощност на дозата след поставяне на саморазширяващ се стент може да се приложи при невъзможност за поставяне на ¹²⁵I покрит стент.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Xu Z, Liu H, Li S, et al. Palliative radiotherapy combined with stent insertion to relieve dysphagia in advanced esophageal carcinoma patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 986828. doi: 10.3389/fonc.2022.986828
2. Tinusz B, Soós A, Hegyi P, et al. Efficacy and safety of stenting and additional oncological treatment versus stenting alone in unresectable esophageal cancer: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol* 2020; 147: 169-177. doi: 10.1016/j.radonc.2020.05.015
3. Yang ZM, Geng HT, Wu H. Radioactive stent for malignant esophageal obstruction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2021; 3 1(7): 783-789. doi: 10.1089/lap.2020.0666
4. Fuccio L, Mandolesi D, Farioli A, et al. Brachytherapy for the palliation of dysphagia owing to esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Radiother Oncol* 2017; 122 (3): 332-339. doi: 10.1016/j.radonc.2016.12.034

© Александър Кацаров, Ася Консулова, Васил Михайлов, Весела Иванова, Веселка Стойнова, Галина Кирова, Георги Балаценко, Даниел Костов, Димитър Калев, Драга Тончева, Елена Пиперкова, Иван Иванов, Ирена Костадинова, Калоян Йорданов, Камен Недев, Лидия Чавдарова, Маргарита Генова, Марчела Колева, Милка Георгиева, Наталия Младенова, Наталия Чилингирова, Никола Владов, Николай Белев, Николай Йорданов, Петко Карагъзов, Радослав Костадинов, Радослав Мангалджиев, Свитлана Бачурска, Татяна Хаджиева, Цветан Тричков, Цветан Минчев, Юлия Калчева – автори, 2023

© Димитър КАЛЕВ – редактор, 2023

© Арт Трейсър ООД – издател, 2023

<https://conference-more.bjcn.bg/> – официален сайт на СОНМ-МОРЕ 2023

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА

клинично ръководство, основано на доказателства

Графично оформление: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД, Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2023

ISBN 978-619-7094-70-1





AstraZeneca



Bristol Myers Squibb



Pierre Fabre



MSD



Pfizer



Roche