



# УЧЕБНА КНИГА 2021

текстове за  
продължаващо  
медицинско  
обучение

ПОВЕДЕНИЕ  
ПРИ ПАНКРЕАСЕН  
ДУКТАЛЕН  
АДЕНОКАРЦИНОМ



# **ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ**

---

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ





УЧЕБНА  
КНИГА  
2021

**ПОВЕДЕНИЕ ПРИ  
ПАНКРЕАСЕН  
ДУКТАЛЕН  
АДЕНОКАРЦИНОМ**

---

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО  
МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

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



**АРТ ТРЕЙСЪР**

Варна, 2021



Версия на учебната книга може да бъде изтеглена от официалния сайт на *MOPE* и от приложението *MOPE онкологични ръководства*

© Александър Кацаров, Асен Дудов, Ася Консулова, Васил Михайлов, Веселина Колева, Димитрия Вълчева, Драга Тончева, Желязко Арабаджиев, Захари Захариев, Иван Василевски, Ивелин Такоров, Ирена Костадинова, Камен Недев, Марчела Колева, Милена Станева, Милка Георгиева, Наталия Чилингинова, Никола Владов, Николай Белев, Николай Йорданов, Павел Бочев, Петко Карагъзов, Полина Дамянова, Радослав Мангалджиев, Радослав Петков, Савелина Поповска, Светлана Христова, Соня Сергиева, Татяна Хаджиева, Цветан Тричков, Цветелина Конджова – автори, 2021

© Димитър Калев – съставител и редактор, 2021

© АРТ ТРЕЙСЪР – издател, 2021

ISBN ISBN 978-619-7094-59-6

[www.more-conference.com](http://www.more-conference.com) – официален сайт на *MOPE 2021*

Под егидата на  
Община Варна











## ВЪВЕДЕНИЕ

Тази книга е част от работата на експертния борд за поведение при панкреасен дуктален аденокарцином *MOPE 2021*. Структурирана е като сборник от статии в стил State of the Art. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология, и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва 22 статии върху най-съвременните диагностични и терапевтични модели при панкреасен дуктален аденокарцином. Всички авторски текстове провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с дефинирани степени на препоръчителност. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюнктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен образователна, текстовете притежават и възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазване респект към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на Дванадесетата национална конференция *MOPE 2021* е работена и се публикува паралелно с Националното ръководство за поведение при панкреасен дуктален аденокарцином и в известен смисъл обогатява неговото съдържание. И двата документа добавят към българската клинична онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

доц. д-р Димитър Калев  
*Председател на Организационен комитет MOPE 2021*



////////////////////////////////////

**ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН  
АДЕНОКАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

**чл. кор. проф. д-р Драга Тончева, дбн**

Медицински университет, София, Катедра по медицинска генетика  
Българска академия на науките



# ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

*ил. кор. проф. д-р Драга Тончева, дбн*

Медицински университет, София, Катедра по медицинска генетика  
Българска академия на науките

## ОБЗОР

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) е генетично хетерогенен и агресивен злокачествен тумор с лоша прогноза. Подобно на други карциноми, той възникват спонтанно, а малка част от пациентите имат наследствена и фамилна предразположеност. Новите геномни технологии за секвениране допринасят за по-добро характеризиране на геномния пейзаж на ПДАК, на прекурсорни лезии, на метастатичен карцином и свободно циркулираща ДНК (ctDNA), както и до задълбочаване на познанията за генетичните промени, които водят до туморогенеза. Четири ключови гени, съдържащи патогенни мутации (*KRAS*, *p16*, *TP53* и *SMAD4*), се срещат в повечето ПДАК, съвместно с няколко други генетични фактори и епигенетични модификации. Специфични герминативни мутации в *BRCA1*, *BRCA2*, *PRSS1* и *MMR* гени, свързани с корекция на нуклеотидни несъответствия, допринасят за развитие на ПДАК и за характеризирането на туморни субтипове. Доказано е, че молекулната патогенеза на ПДАК се определя от последователни, кумулативни генетични дефекти. Задълбоченото опознаване на туморната генетика и онкологичните пътища може да подобри молекулната диагноза, да прецизира прогнозата и да определи таргетна терапия в отделни случаи.

В тази обзорна статия отразява съвременните представи за геномните пейзажи на ПДАК в тумори и ctDNA, на наследствените ракови синдроми, които предразполагат към рак на панкреаса.

## Увод

Молекулното профилиране на панкреасния дуктален аденокарцином (ПДАК) се извършва чрез определяне на геномни, транскриптомни и протеомни характеристики на тумора. Геномният пейзаж на ПДАК може да бъде описан на три нива – патогенни мутации в клетки на първичен тумор, в рецидиви-

рац тумор, в свободно циркулираща туморна ДНК (ctDNA) и герминативни мутации в периферна кръв. През последното десетилетие международни изследователски екипи извършиха мащабни изследвания и категоризираха генетични варианти в туморния геном, свързани както с различни карциноми, така и сходни варианти между различни тумори. Резултатите от тези изследвания разкриват

разнообразен геномен пейзаж на туморите и определени различия в молекулната патогенеза на раковите заболявания.

## Геномен пейзаж на ПДАК

Патохистологични проучвания, съчетани с геномни анализи, разшириха познанията за молекулната патогенеза на ПДАК и ролята на генетичния пейзаж за превръщането на нормални клетки в прекурсорните лезии, инвазивни тумори и метастази. По правило панкреасните тумори показва значителен брой соматични мутации, част от които се срещат при много пациенти с различни ракови болести, докато други са по-малко чести и отразяват генетична хетерогенност на мутационния пейзаж, специфичен за ПДАК тумор.

Понастоящем ПДАК-и се разделя на четири подтипа по геномна характеристика: (1) стабилни (20%); (2) локално пренаредени (30%); (3) разпръснати (36%) и (4) нестабилни (14%). Пациентите с нестабилни туморни геноми биха могли да се възползват от лекарства като инхибитори на платина и поли (ADP-рибоза) полимераза (PARP).

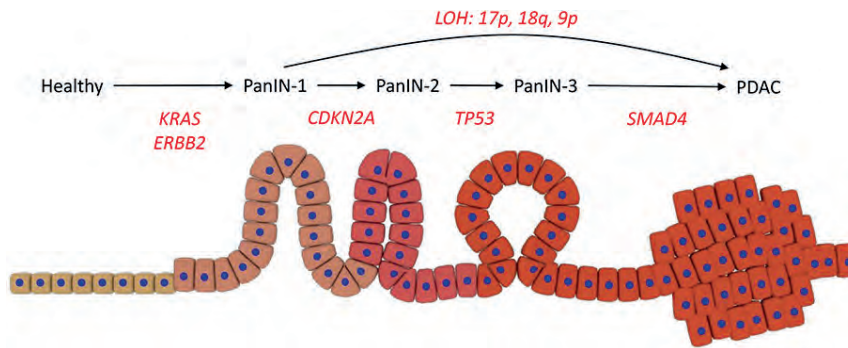
**Мутации в кодиращи гени.** Секвенирането на цели екзоми разкри средно 48 соматични мутации на тумор, които нарушават 12 сигнални пътища и водят до развитие на прекурсорни лезии. Подобно на молекулната патогенеза при тумори на гърда, ограничен брой молекулни дефекти характеризират карциномите на панкреаса, номинирани на базата на техните транскриптоми или на техния хромозомен структурен вариант.<sup>1,2</sup> С малки изключения, мутации в четири гени се натрупват в повечето ПДАК-и. Активиращи мутации в *KRAS*-онкоген, последвани от инактивиращи мутации на три туморни супресорни гени (*CDKN2A/p16*, *TP53* и *SMAD4*), нарушават функцията на специфични сигнални пътища и иницират възникване или еволюция на рака.

По правило ПДАК се развива в резултат на основни генетични промени в активиращи гени, описани с модела на множество удари (multi-hit model). Първият генетичен удар се дължи на *KRAS*-мутация, която играе ключова роля в развитието на ПДАК. Това е най-често мутиралният онкоген. Около 95% от ПДАК имат *KRAS*-мутация при дълбоко секвениране на гена. *KRAS*-протоонкогенът кодира малка молекула GTP-ase, която преобразува рецептора за растежен фактор, локализиран върху клетъчната повърхност. Патогенни мутации в *KRAS* нарушават активността на GTP-ase и поддържат активна *KRAS*, водеща до постоянно стимулиране на сигнални пътища надолу по веригата като PI3K/AKT/mTOR и RAF/MAP киназни пътища. Тяхното активиране води до неконтролирана клетъчна пролиферация, ангиогенеза, потискане на апоптоза и избягване на имунния отговор. Тумори с *g1b* тип *KRAS* имат алтернативни генни мутации, активиращи RAS/MAPK сигнални пътища или повишени нива на фосфорилиране на протеини, свързани с mTOR пътя, който би могъл да бъде терапевтична цел. Патогенни мутации в *ERBB2*-гена свърхекспресират рецептора на тирозин-киназата (ErbB2). Активиращите мутации в *KRAS* и *ERBB2* водят до прогресия на клетките към PanIN-1 (Pancreatic intraepithelial neoplasia, прекурсорни лезии).<sup>3</sup>

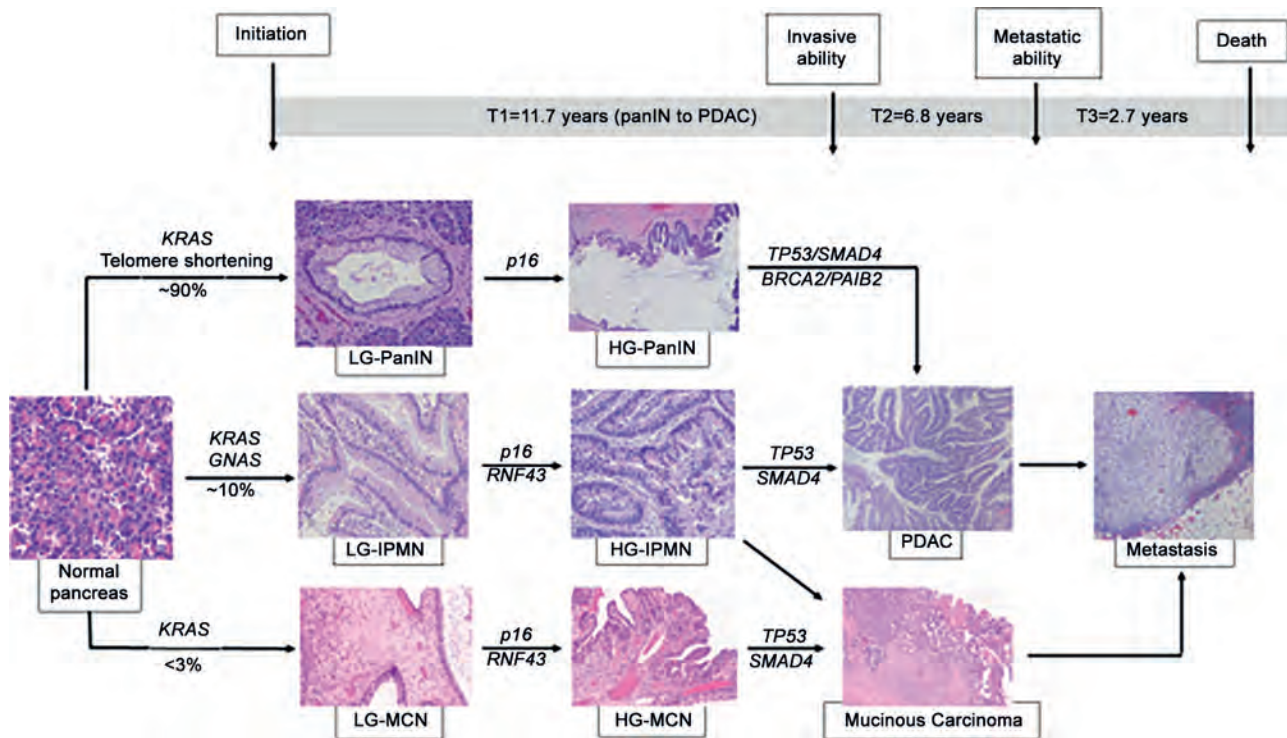
Вторият генетичен удар върху оцелели клетки, носители на първостепенни мутации в *KRAS* и *ERBB2*, настъпва при метилиране на промотора на тумор-супресорния ген *CDKN2A/p16* и инактивиране на гена в около 95% от ПДАК. Инактивирането на протеин p16 води до неконтролирана прогресия на клетъчния цикъл през G1/S контролния пункт (синтез на ДНК), свързано с преход от PanIN-1 към следващ туморен фенотип PanIN-2. Герминативна мутация на *CDKN2A* ген се наблюдава при фамилен синд-



# ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ



Фигура 1. Основни соматични мутации, водещи до ПДАК<sup>4</sup>



Фигура 2. Морфологични и генетични характеристики на ПДАК в различни времеви интервали на развитие от прекурсорни лезии към инвазивни тумори, метастази и терминален стадий<sup>5</sup>

ром на атипична множествена мол меланома, предразполагаща към развитие на ПДАК.

Третият силен генетичен удар върху клетки, съдържащи предходни дефекти, се дължи на патогенни инактивиращи мутации в тумор-супресорните гени *TP53* в 75% от ПДАК. Генният продукт е протеин p53. Той е главния пазител на генома, спира клетъчния цикъл при регистриран дефект, осигурява време за възстановяване на ДНК

и индуцира апоптоза при невъзможност за реконструкция на ДНК-увреждане. Инактивирането на p53 със загуба на функция позволява нерегулиран G1/S клетъчен цикъл. Мутантни p53 протеини не само губят тумор-супресорна функция, но също така може да получат нови проонкогенни функции, насърчаващи клетъчната пролиферация, оцеляването, ангиогенезата и метастазите, свързан с прехода към PanIN-3

Четвъртият генетичен удар се получава при акумулиране на инактивиращи мутации в *SMAD4* и загуба на кодирания от него Smad4-протеин, който функционира наолю по веригата на трансформиращия растежен фактор-бета (TGF- $\beta$ ) сигнален път. Загубата на Smad4 отключва прогресията на карцинома, финализира развитието на неопластични лезии и отключват ракова ПДАК патология. Генът е инактивиран при приблизително 50% от туморите. Мутациите са регистрирани като късно събитие по време на туморна прогресия, не присъстват в нискокостепенни PanIN или IPMN и определят по висок риск за метастази и по-лоша прогноза. PanIN-1 туморният фенотип може да премине директно към ПДАК по алтернативен механизъм чрез загуба на хетерозиготност (LOH). Загубата на хетерозиготност в 17p, 18q и 9p възниква при делеция на едно копие на гена, води до нестабилност на второто копие и до възникване на онкогенни мутации, свързани с прогресия на PanIN-1 директно към ПДАК (Фиг. 1). Прогнозите за времето на трансформация на PanIN в инвазивен карцином, развитие на метастатичен субклон в карцинома и туморна прогресия, водеща до смърт на пациента, са средно съответно 11.7, 6.8 и 2.7 години (Фиг. 2).<sup>5</sup>

По принцип IPMN (Intraductal papillary mucinous neoplasm) се характеризира, както с генетични промени, специфични за PanIN, така и с други дефекти – инактивиращи мутации в тумор-супресорния ген *RNF43* (75%) и активиращи мутации в *GNAS*-онкогена (60%). *RNF43*-генът кодира ring finger protein 43, който функционира като убиквитин-лигаза и се свързва с клетъчна пролиферация. Генът има променена активност при 6.13% от пациентите с ПДАК. Ген *GNAS* кодира протеина аденилил циклаза. Активиращи мутация в него причиняват повишена активност на ензима и клетъчна пролиферация. Следователно не е изненадващо,

че пациенти с моногенен рядък синдром на *McCune-Albright* (MAS), характерен с активиращи мутации в *GNAS*-гена, имат повишен риск за IPMN. Муцинозните кистозни новообразования (MCN) са най-рядко срещаните макроскопични лезии в панкреаса, които могат да доведат до ПДАК.

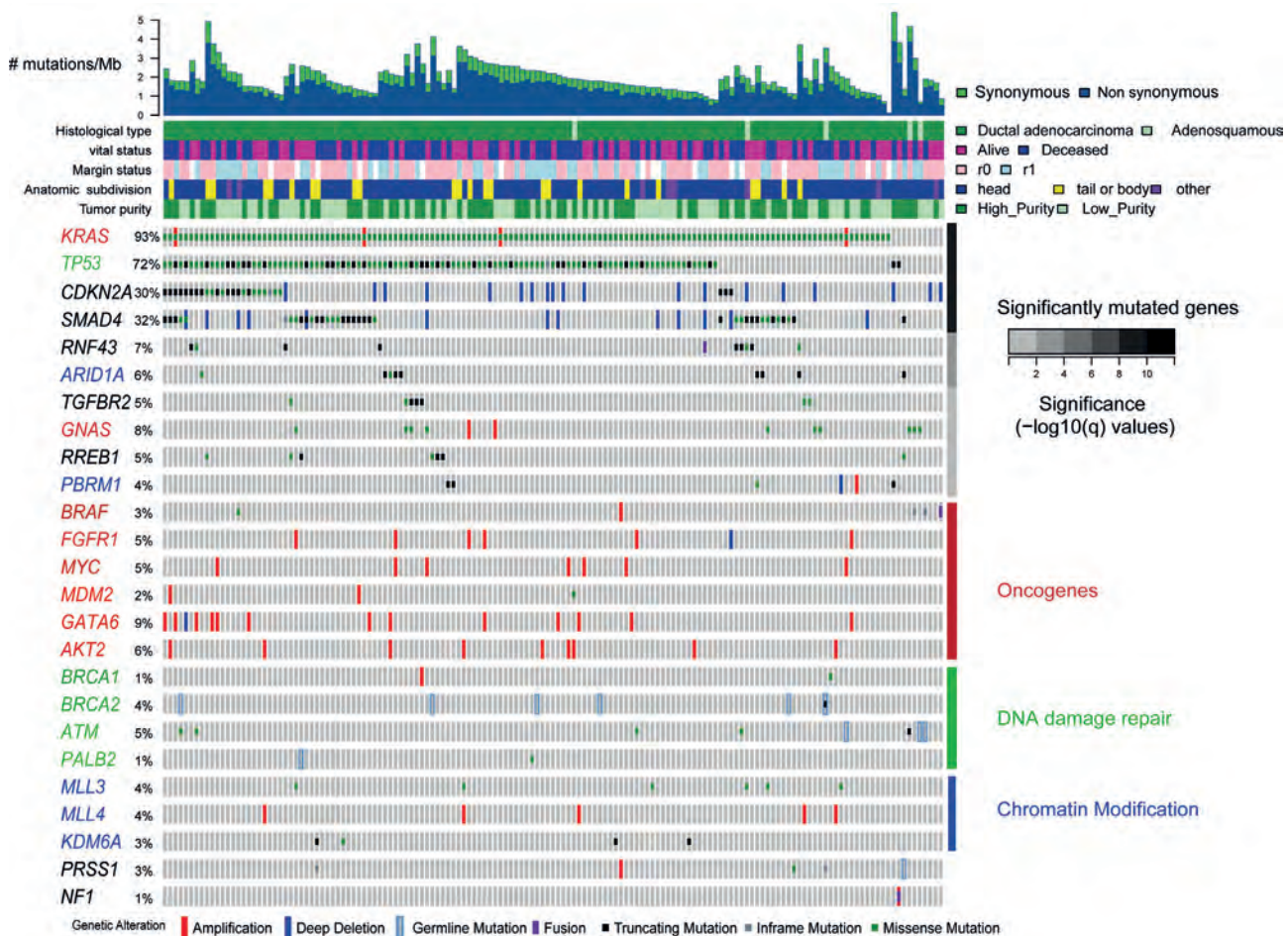
При пациенти с резекция за ПДАК прогнозата зависи от типа на мутациите в основните гени, асоциирани с тумора. Носители на мутации в *KRAS* и *TP53* имат средна обща преживяемост (ОП) 38.8 срещу 91.0 месеца при див тип мутации в тези гени ( $p = 0.043$ ). Най-лоша прогноза имат пациенти с *KRAS* туморна мутация в кодон 12 на гена G12D – 31.6 срещу 39.2 месеца при други *KRAS*-мутации ( $p = 0.012$ ). При пациенти с *TP53*-мутации ОП е 37.4 срещу 65.0 месеца ( $p = 0.035$ ), като тя е най-лоша при загуба на хетерозиготност в гена (LOH) – 33.9 срещу 39.6 месеца при други мутации ( $p = 0.02$ ). При *TP53*-мутации в райони с LOH прогнозата е най-лоша и ОП е 26.6 срещу 39.2 месеца.<sup>6</sup> При пациенти с дефицит на гени за хомоложна рекомбинация (HRD) прогнозата е благоприятна.

В постгеномната ера новите технологии допринесоха за по-детайлна характеристика на геномните нарушения, свързани с туморогенеза. При секвениране на цели екзоми на всички гени (WES) с много високо средно покритие (над 4000) са определени SNV (единични нуклеотидни варианти), indels (делеции/инсерции) и копийни вариации. Мутациите най-често засягат активността на гените *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4*, *RNF43*, *ARID1A*, *TGF $\beta$ R2*, *GNAS*, *RREB1* и *PBRM1* (Фиг. 3).

Според най-новата WHO класификация са определени 8 варианта на ПДАК със специфични хистоморфологични признаци и съответни генетични характеристики (Табл. 1).<sup>7</sup>

**Некодиращи варианти в раковия геном на панкреаса.** Въпреки известните до-

# ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ



Фигура 3. Пейзаж на геномните промени в ПДАК<sup>3</sup>

Таблица 1. Генетични и молекулни нарушения при варианти на ПДАК

Погтип	Ген	Мутация	Кодиран протеин	Молекулни пътища
CC	<i>GNAS</i>	Соматична	Gα субединица на G-протеини	GPCR-медирана сигнализация
	<i>ATM</i>	Герминативна	Серин/треонин киназа	ДНК двубезрижно счупване
	<i>MLH1, MLH2, PMS2, MSH6</i>	Герминативна	Протеин-протеин връзки в MMR	MSI
Медуларен карцином	<i>MLH1, MLH2, PMS2, MSH6</i>	Герминативна	Протеин-протеин връзки в MMR	MSI
	<i>POLE</i>	Соматична	Каталитична субединица на ДНК полимераза	ДНК дефект
ASC	<i>UPF1</i>	Соматична	РНК хеликаза	NMD дефект
	<i>KMT2C, KMT2D, SMARCA4, KDM6, KDM3</i>		Модификатори на хроматина	Дефект на хроматинова архитектура
UDC	<i>CDH1</i>		Е-кадхерин	EMT



Подтип	Ген	Мутация	Кодиран протеин	Молекулни пътища
UCOGC	<i>SERPINA3</i>	Соматична	$\alpha$ -1 антихимотрипсин	
	<i>MAGEB4</i>	Соматична	Раков антиген	
	<i>GLI3</i>	Соматична	Транскрипционен фактор	Активиране на НН сигнализация
	<i>MEGF8</i>	Соматична		Активиране на НН сигнализация
	<i>TTN</i>	Соматична	Асамблиране и функциониране на мускули	
	<i>BRCA2</i>	Соматична	Rad51-свързващ протеин	ДНК дефект
Рабдоиден карцином	<i>SMARCB1</i>	Соматична	INI1	Модификатор на протеина (BAF complex)
Хепатоиден карцином	<i>BAP1</i>	Соматична и герминативна	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase	ДНК дефект
	<i>Notch1</i>		Мембранен рецептор	Нарушено взаимодействие клетка-клетка
SRCC				PI3K и MEK1 когнитивна активност

**Легенда:** CC, колоиден карцином; ASC, аденосквамозен карцином; UDC, недиференциран карцином; UCOGC, недиференциран карцином с остеокласт-подобни гигантски клетки; SRCC, карцином „пръстен с камък“

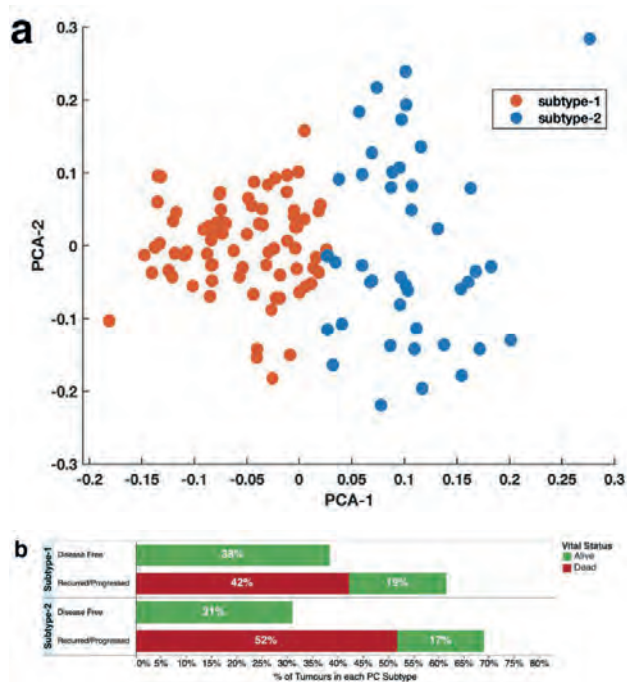
сега данни за генетични фактори, свързани с развитието и прогресията на ПДАК, много други герминативни или соматични дефекти, локализирани в некодиращи части на генома, остават неизвестни. Те определят количествени характеристики (eQTLs) на генни експресии, тъй като са локализирани в места за свързване на протеини при ДНК-транскрипция или изпълняват РНК-регулаторни функции. Интересът към тях е огромен, тъй като засега те остават в тъмния, неосветен от науката профил на туморните геноми.

Международни екипи се включиха в два международни проекта: ENCSyclopedia of DNA Elements consortium (ENCODE [www.encodeproject.org](http://www.encodeproject.org)) – за определяне на регулаторни елементи в генома и Genotype-Tissue Expression (GTEx, [www.gtexportal.org](http://www.gtexportal.org)) – за изследване на eQTLs в нормални човешки тъкани. Тези мащабни проучвания иницирираха изследвания на некодиращи регулаторни варианти при ПДАК.<sup>8,9</sup> Първоначалните изследвания установяват, че в ПДАК клетките са обогатени на соматични мутации.

Интересно е, че некодиращите варианти в регулаторни райони се отразяват върху активността на подобни сигнални пътища, които са нарушени и в резултат на кодиращи мутации. Допълнително е изяснено, че те засягат само гени, в които не са регистрирани кодиращи мутации.<sup>10</sup> Тези начални данни разкриват перспективи за бъдещи изследвания в посока на персонализирана терапия на ПДАК.

**Геномни, транскриптомни и протеомни профили на ПДАК.** Интегрираният подход за анализ на ПДАК на геномно, транскриптомно и протеомно ниво разширява значително възможностите за получаване на по-цялостна картина на молекулните механизми, лежащи в основата на възникване и прогресия на туморите. С биоинформационен анализ на данни от Cancer Genome Atlas са изследвани корелации между геномни и протеомни данни за ПДАК. На базата на протеинови туморни профили са разграничени два подтипа (подтип 1 и подтип 2) (Фиг. 4a).<sup>11</sup> Двете подгрупи имат сходно разпределение на туморите по степен (G1, G2, G3)

## ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ



**Фигура 4.** PCA-плат с два подтипа ПДАК, базирани на: (а) разлики в протеомните пейзажи и (б) агресивност на туморите<sup>11</sup>

и на пациентите по възраст, пол и диагноза диабет. Туморите от подтип 2 са по-агресивни от подтип 1 (Фиг. 4б). При сравняване на експресионните нива на протеините в двете подгрупи тумори е установено, че туморите от подтип 1 се издвояват със значително по-високи експресии на протеини, включително mTOR, E-Cadherin и Raf-pS338, а туморите от подтип 2 имат значително по-високи нива на Stathmin, Mre11 и MAP2K1. Двама подтипа се характеризират с различни молекулни процеси и нарушения на сигнални пътища – Wnt, Notch и PI3K-mTOR. Туморите от подтип 1 са значително обогатени на сигнали за тирозин-киназни събития, които са свързани предимно със сигнални пътища по веригата на ERBB2- и ERBB3-рецепторите. Допуска се, че лекарства, насочени към клас ERBB-рецептори са по-ефективни при тумори от подтип 1, отколкото подтип 2. Тумори с подтип 2 показват приоритизиране на молекулни функции с участие на раз-

лични кинази, включително ABL1-киназа, и вероятно лекарства, насочени към киназа ABL1 и други сродни кинази, ще бъдат по-ефективни при тях.<sup>11</sup>

**Епигеномни нарушения при ПДАК.** Метилиране на ДНК играе важна роля за епигенетични модификации, свързани с туморогенезата при различни болести, включително ракови заболявания. Хиперметилиране на CpG-острови и промоторни региони води до транскрипционно заглушаване на тумор-супресорни гени, а хипометилирането – до свръхекспресия на онкогени и геномна нестабилност. Анализът на метилационни профили на 167 резецирани ПДАК-и показва значително диференцирано метилиране (DM) на общо 11634 CpG места в 3522 гена. Приблизително 33% от DM-гените обратно корелират с експресията на mRNA. Доказано е, че промяна на miRNA-експресията чрез аберантно метилиране на ДНК е ранно събитие по време на ПДАК канцерогенезата.<sup>12</sup>

### Геномен пейзаж на рецидивиращ ПДАК

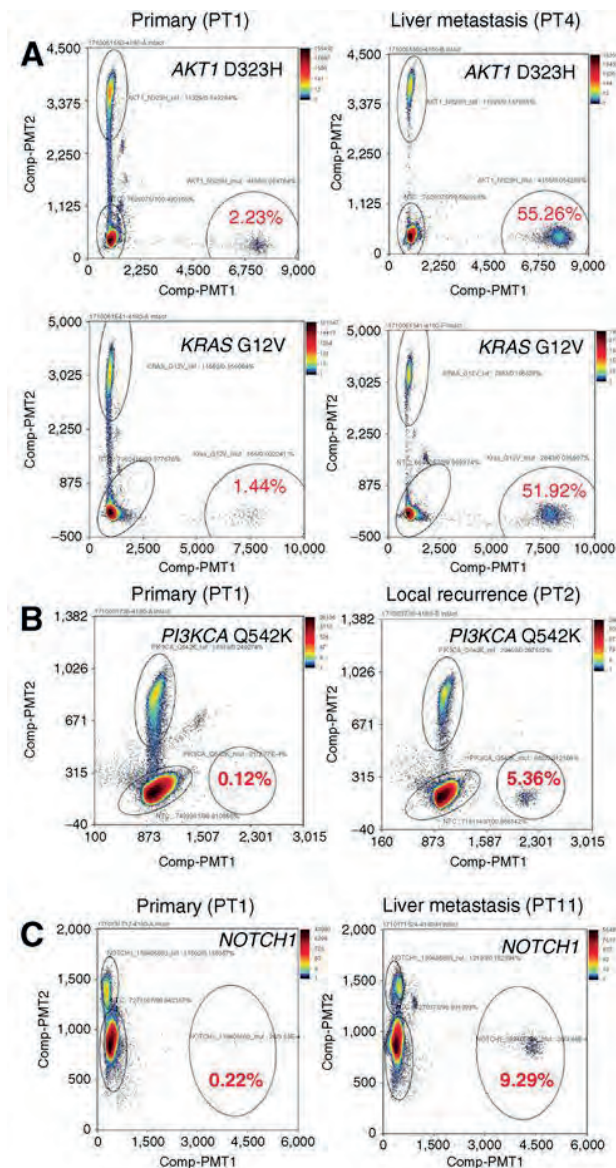
Рецидивиращият ПДАК е изследван с цялостно екзомно или таргетно секвениране на 10 резецирани първични карциномни заболявания и съответно интрапанкреатични рецидиви или далечени метастази след адювантна или платина-базирана терапия от първа линия. Конструирани са еволюционни филогении за всеки пациент.<sup>13, 14</sup> Авторите категоризират два различни еволюционни модела на промяна на ракови геноми в рецидивиращи тумори: монофилетични (първичният тумор и метастазите имат много подобни генетични нарушения и споделят общ родо-клон) и полифилетични (метастазите са по-подобни взаимно, отколкото с първичния тумор). При полифилетичния модел, метастазите вероятно произхождат от клон, който не е доловен при секвениране на първичния тумор. Установена е повишена

мутационна тежест в интрапанкреатични рецидиви или отдалечени метастази, дължаща се на генетични дефекти, които активират MAPK/ERK и PI3K/AKT сигнализиране и имат монофилетичен или полифилетичен произход.

Авторите предполагат, че соматичните промени в проби от рецидив на ПДАК отразяват клонова експанзия на съществуваща една или повече субклонални популации след селективно налягане, наложено от адювантна терапия. За тази цел техният фокус при първичен тумор и при метастази с чернодробна локализация е насочен върху определяне на мутационния спектър в следните гени: *AKT1* D323H (PAM40); *NOTCH1* с изместване на рамката (PAM41); *KRAS* (G12V); *PIK3CA* (Q542K). Мотивът е, че тези гени са подложени на функционално значими промени и теоретично биха могли да бъдат с клинично значение за ПДАК. Данните от изследване с капково цифров PCR потвърждават, че във всички случаи на рецидив тези мутации съществуват в първичния тумор при ниска честота (от 0.2% до 2%), под нивото на откриване с цялостно екзомно секвениране (WES) (Фиг. 5).

### Герминативни мутации при ПДАК

Герминативните мутации в гени, асоциирани с карциноми, са изключително интересни, тъй като определят носителите им като хора с висок риск за карцином (HRI). При диагностициране на герминативна мутация може да се предложи превенция, генетична консултация на членове на фамилията и нови терапевтични опции за носителите им. Проучвания на случаи/контроли (167/3030) показват, че 5.5% от пациентите с ПДАК имат патогенни мутации в 6 гена за предразположеност: *CDKN2A*, *TP53*, *MLH1*, *BRCA2*, *ATM* и *BRCA1*. Генните дефекти преобладават при пациенти с



Фигура 5. Разширяване на субклонове от соматични мутации в чернодробни метастази, съществуващи в първичния ПДАК с ниски алелни честоти след анализ с Droplet цифров PCR

фамилна история (7.9%) в сравнение с тези без фамилна анамнеза (5.2%). Международни проучвания определят герминативните мутации като биомаркери с диагностична и прогностична стойност при ПДАК. Списъкът на патогенните мутации в добре известните гени е разширен допълнително с дефекти в хроматин-регулирущи гени като *MLL*, *MLL2*, *MLL3* и *ARID1A*; гени, свързани

## ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

Таблица 2. Генетични рискови фактори, генетичен риск и асоциирани тумори с ПДАК

Рисков фактор	Гени	Риск	Асоциирани тумори
<i>Peutz-Jaeger</i> синдром	<i>STK11/LLDI</i>	132	Езофаг, стомах, тънки черва
Наследствен панкреатит	<i>Trypsinogen/SPINK-1</i>	53	
FAMMM	<i>P16/CDKN2A/MTS1</i>	38	Меланом
FAP	<i>APC</i>	4	Дебело черво, дуоденум, щитовидна жлеза, мозък
<i>Lynch</i> , HNPCC	<i>MSH1/2, PMS1/2, MSH6, EPCAM</i>	4	Дебело и право черво, ендометриум, яйчник
HBOC	<i>BRCA1/2, PALB2</i>	2-3	Гърда, яйчник, простата
<i>Li-Fraumeni</i>	<i>TP53</i>	?	Сарком, гърда, мозък, надбъбречна жлеза
Атаксия телеангиектазия	<i>ATM</i>	?	Левкемия, лимфом
Муковисцидоза	<i>CFTR</i>	?	
Други	<i>TET2, DNMT3A, POLN, POLQ, ASXL1, FANCG, FANCC, FANCM, RAD54L, ESCO2, BUB1B</i>	?	?

с аксони, като *ROBO1*, 2 и 3; други увреждани гени, например *ATM*, *KDM6A*, *PREX2* и *RNF4316*. За разлика от повечето тумори, пациентите с ПДАК имат по-висока честота на герминативни мутации в гени, създаващи генетично предразположение (между 10% и 20%), включително фамилен панкреасен карцином, разнообразни наследствени карциномни синдроми, като синдром на *Peutz-Jeghers*, *Li-Fraumeni* и други (Табл. 2).<sup>15</sup>

Данните от геномни изследвания на 3030 пациенти с ПДАК и референтни контроли доказват патогенни герминативни мутациите при 249 случая – 253 дефекти

в 19 от 21 кандидат гени за предразположеност. Генът *ATM* е с най-висока честота на мутации ( $n = 69$ ) (2.28%; 95%CI 1.78-2.87%). Мутации също често се наблюдават в *BRCA2* (1.95%; 95%CI 1.49-2.50%), *CHEK2* (1.09%; 95%CI 0.75-1.53%; с изключение на нискорисковият вариант p.Le157Thr missense), *BRCA1* (0.59%; 95%CI 0.35-0.94%), *PALB2* (0.40%; 95%CI 0.20-0.69%) и *CDKN2A* (0.33%; 95%CI 0.16-0.61%). Сред 59 пациенти с *BRCA2*-мутации само трима носят мутация на евреи Ашкенази с.5946delT (6174delT). По-малък брой мутации са наблюдавани в *FANCC* (0.26%; 95%CI 0.11-0.52%)



Таблица 3. Честота на мутации при пациенти с ПДАК с лична или фамилна история

Гени	№ (%) на пациенти				
	Общо изследвани (n=3030)	Лична история за други карциноми (n=513)	Фамилна история		
			ПДАК (n=343)	Карцином на гърда (n=675)	Колоректален карцином (n=513)
<i>ATM</i>	69 (2.28)	14 (2.73)	11 (3.29)	18 (2.72)	10 (1.98)
<i>BARD1</i>	4 (0.13)	0	1 (0.30)	0	0
<i>BRCA1</i>	18 (0.59)	6 (1.17)	2 (0.60)	4 (0.60)	2 (0.40)
<i>BRCA2</i>	59 (1.95)	14 (2.73)	7 (2.10)	21 (3.17)	10 (1.98)
<i>BRIP1</i>	5 (0.17)	0	1 (0.30)	0	0
<i>CDH1</i>	1 (0.03)	0	0	0	0
<i>CDKN2A</i>	10 (0.33)	2 (0.39)	5 (1.50)	2 (0.30)	2 (0.40)
<i>CHEK2</i>	33 (1.09)	9 (1.75)	8 (2.40)	11 (1.66)	5 (0.99)
<i>FANCC</i>	8 (0.26)	2 (0.39)	1 (0.30)	1 (0.15)	1 (0.20)
<i>MLH1</i>	5 (0.17)	3 (0.58)	0	1 (0.15)	3 (0.59)
<i>MRE11A</i>	2 (0.07)	0	0	1 (0.15)	0
<i>MSH2</i>	1 (0.03)	0	1 (0.30)	1 (0.15)	1 (0.20)
<i>MSH6</i>	7 (0.23)	3 (0.58)	1 (0.30)	3 (0.45)	4 (0.79)
<i>NBN</i>	4 (0.13)	1 (0.19)	1 (0.30)	1 (0.15)	1 (0.20)
<i>NF1</i>	4 (0.13)	3 (0.58)	0	1 (0.15)	1 (0.20)
<i>PALB2</i>	12 (0.40)	3 (0.58)	2 (0.60)	5 (0.76)	3 (0.59)
<i>PMS2</i>	2 (0.07)	2 (0.08)	0	1 (0.15)	2 (0.40)
<i>RAD51C</i>	3 (0.10)	0	0	0	0
<i>TP53</i>	6 (0.20)	3 (0.58)	2 (0.60)	4 (0.60)	0
Всички гени	253 (8.36)	65 (12.33)	43 (12.89)	75 (11.31)	45 (8.92)

и *TP53* (0.20%; 95%CI 0.07-0.43%). Герминативни мутации общо в *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* и *MSH6* са идентифицирани в 0.50% (95%CI 0.28-0.82%) от участниците в проучването (Табл. 3).<sup>16</sup>

При дълбоко секвениране на всички екзони на 468 свързани с карцинома гени и 88 карциномни гени за предразположеност с MSK-IMPACT платформа, включително *ARID1A*, *ATM*, *BAP1*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *FANCA*,

*FANCC*, *NBN*, *PALB2*, *RAD50*, *RAD51*, *RAD51C* и *RTEL1*, са получени данни за соматични и герминативни мутации в ДНК-и, изолирани от кръвни проби на 154 пациенти с ПДАК. Проучени са мутации в гени, свързани с хомоложна рекомбинация (HRD), за да бъде направена преценка на възможността за използване на PARP-инхибитори и платина-базирано лекарство за терапия на ПДАК. Допълнително са изследвани и MMR (mismatch repair) гените *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*.



## ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

Мутационните честоти в тази кохорта са сравнени с по-голяма група от първични и метастатични ПДАК-и ( $n = 1702$ ), секвенирани със същата MSK-IMPACT платформа.<sup>17</sup> При пациенти с резекция на ПДАК патогенните мутации в *KRAS* и *TP53* са свързани с по-лоши прогнози, докато промените в *HRD*-гените са свързани с благоприятни прогнози. Данните за варианти в *KRAS* и *TP53* и за *HRD*-гените трябва допълнително да бъдат проучени като потенциални биомаркери за прогноза и таргетни терапии.

### Геномен пейзаж на ПДАК в циркулиращи туморни клетки

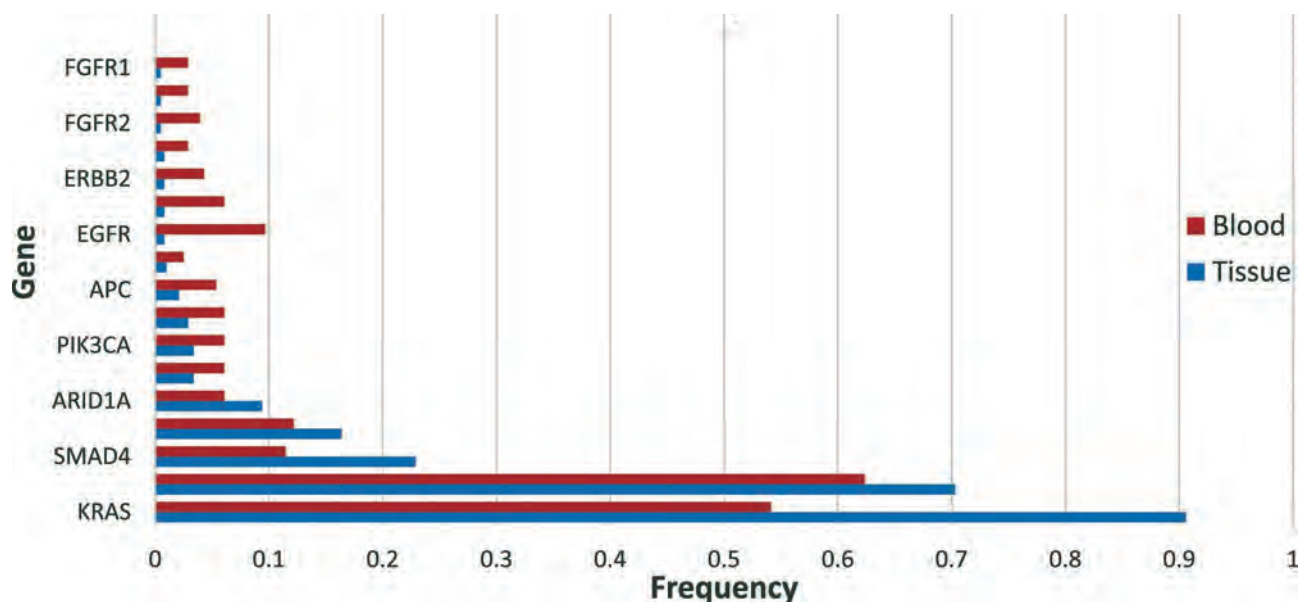
По правила ДНК може да се освободи от различен тип клетки в резултат на процеси, свързани със здраве или болест. Живите клетки могат да секретират новосинтезирана ДНК като част от протеинови комплекси и липопротеини с висока плътност, които предпазват ДНК от действието на нуклеази и от имунната система. Възможно е ДНК да се прикрепят към външната страна на клетъчната мембрана. Предполага се, че ДНК в клетките редовно се подменя, за да се поддържа прагово ниво на ДНК-репарационните процеси и целостта на генома.<sup>4</sup>

Циркулиращата ДНК при здрави пациенти обикновено е двуверижна, с дължина между 500 и 21000 базови двойки. При апоптоза ДНК е фрагментирана и по-къса, с фрагменти около 145-160 двойки бази. Често фрагментите са по-къси от 145 базови двойки поради продължаващо разграждане в кръвния поток. Концентрациите на циркулираща туморна ДНК (ctDNA) се влияе от туморната локализация, размера и васкуларизацията и се увеличават с туморния стадий и степен. Фрагментацията на ctDNA се увеличава допълнително с увеличаването на туморната маса.

По правило ctDNA играе роля за между-клетъчни съобщения; например комуникацията между В- и Т-лимфоцитите се осъществява чрез ДНК, освободена от Т-клетки, която предоставя генетична информация, необходима на В-клетките да синтезират правилното антитяло. Туморни биомаркери също така съдържат генетична информация, която може да хвърли светлина върху туморния мутационен пейзаж, и представлява интерес в областта на течната биопсия. Предполага се, че циркулиращите туморни клетки (CTCs) са източник на ctDNA, но е малко вероятно да имат значителен дял, тъй като те са редки в кръвта, а също така ctDNA често присъства при тяхна липса.

Едно от най-големите проучвания за характеризиране на геномния пейзаж на ctDNA при ПДАК е базирано на данни за 282 пациенти с локално авансирал или метастатичен тумор. Извършено е едновременно секвениране на ctDNA фрагменти, както и ДНК-и, изолирани от левкоцити и тумори.<sup>18</sup> Резултатите показват, че 90% от ctDNA съдържат поне една геномна промяна, включително варианти с неизвестно клинично значение (VUS) (Фиг. 6). Гените *TP53* и *KRAS* съдържат най-често мутации, следвани от *SMAD4*, *CDKN2A* и *EGFR*. След изключване на VUS терапевтично значими мутации са наблюдавани в 48% от ctDNA кохорта, включително *KRAS* (G12C), *EGFR*, *ATM*, *MYC*, *BRCA*, *PIK3CA* и *BRAF*. Измененията на *KRAS*, *SMAD*, *CCND2* или *TP53* са наблюдавани с по-висока честота при пациенти с напреднал стадий на болестта.

Течните биопсии са бъдещето на неинвазивната диагностика. Изследванията на ctDNA са перспективни и с голям потенциал за подобряване на прогнозата, за идентифициране на нови терапевтични цели, за развитие на персонализирана терапия и мониторинг в хода на ПДАК.



Фигура 6. Честота на мутации, идентифицирани при ПДАК чрез секвениране на туморни тъкани и ctDNA<sup>18</sup>

## Заклучение

Панкреасният дуктален аденокарцином е агресивна и смъртоносна злокачествена болест. Съчетаването на „омикс“ технологии промениха познанията за молекулярния пейзаж на ПДАК, разгледан на различни нива (геномни, транскриптомни и протеомни), които са взаимно свързани. Тези многостъпални съвременни изследвания предлагат уникални възможности за широкоспектърни анализи на прекурсорни лезии, на туморни фенотип-генотип корелации и допринасят за разработване на програми за скрининг и ранно откриване на туморния процес и за разработване на нови терапии за ефективно лечение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016; 531: 47-52
2. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518: 495-501
3. Raphael BJ, Hruban RH, Aguirre, et al. The Cancer Genome Atlas Research Network. *Cancer Cell* 2017; 32: 185-203, doi: 10.1016/j.ccell.2017.07.007
4. Rice A, del Rio Hernandez A. The mutational landscape of pancreatic and liver cancers, as represented by circulating tumor DNA. *Front Oncol* 2019; 24 September; <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00952>
5. Morani AC, Hanafy AK, Ramani NS, et al. Hereditary and sporadic pancreatic ductal adenocarcinoma: Current update on genetics and imaging. *Radiology Imaging Cancer* 2020; 2 (2): 1-16 doi.org/10.1148/riscan.2020190020
6. McIntyre CA, Lawrence SA, Richards AL, et al. Alterations in driver genes are predictive of survival in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2020; 10.1002/cncr.33038.
7. Bazzichetto Ch, Luchini C, Conciatori F, et al. Morphologic and molecular landscape of pancreatic cancer variants as the basis of new therapeutic strategies for precision oncology. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8841; doi: 10.3390/ijms21228841
8. Feigin ME, Garvin T, Bailey P, et al. Recurrent noncoding regulatory mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Genet* 2017; 49: 825-833
9. Zhang M, Lykke-Andersen S, Zhu B, et al. Characterising cis-regulatory variation in the transcriptome of histologically normal and tumour-

## ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

---

- derived pancreatic tissues. *Gut* 2018; 67: 521-533
10. Scarpa A, Mafficini A. Non-coding regulatory variations: the dark matter of pancreatic cancer genomics. *Gut* 2018; 67 (3): 399-400
  11. Kafita D, Nkhoma P, Zulu M, Sinkala M. Proteogenomic analysis of pancreatic cancer subtypes. *bioRxiv preprint* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.039834>
  12. Du Y, Zhao B, Liu Z, et al. Molecular subtyping of pancreatic cancer: Translating genomics and transcriptomics into the clinic. *J Cancer* 2017; 8 (4): 513-522. doi: 10.7150/jca.17622
  13. Sakamoto H, Attiyeh MA, Gerold JM, et al. The evolutionary origins of recurrent pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2020; 10 (6): 792-805. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1508
  14. Xie IY, Gallinger S. The genomic landscape of recurrent pancreatic cancer is modified by treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 389-390. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0321-9>
  15. Domínguez-Rosado I, Meléndez-Zajgla J. Precision oncology in pancreatic cancer. From surgery- to genetic-based chemotherapy. *Rev invest Clín* 2021; 72 (6). <https://doi.org/10.24875/ric.20000233>
  16. Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2018; 319: 2401-2409
  17. McIntyre CA, Lawrence SA, Richards AL, et al. Alterations in driver genes predicts survival in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2020; 126 (17): 3939-3949
  18. Botrus G, Kosirorek H, Sonbol MB, et al. Circulating tumor DNA-based testing and actionable findings in patients with advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist* 2021; 26 (7): 569-578



//

**ВЪВЕЖДАНЕ НА МОЛЕКУЛЯРНИ МОДЕЛИ  
В КЛИНИКАТА НА ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН  
АДЕНОКАРЦИНОМ:  
ПРОГНОСТИЧНИ И ПРЕДИКТИВНИ БИОМАРКЕРИ**

//

**доц. Милка Георгиева, гбн**

Българско дружество по патология



# ВЪВЕЖДАНЕ НА МОЛЕКУЛЯРНИ МОДЕЛИ В КЛИНИКАТА НА ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ: ПРОГНОСТИЧНИ И ПРЕДИКТИВНИ БИОМАРКЕРИ

*доц. Милка Георгиева, дбн*

Българско дружество по патология

## ОБЗОР

През последните години много експериментални и клинични изследвания са направени с цел идентифициране на нови диагностични, прогностични и предиктивни биомаркери за панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК). Резултатите показват, че до 25% от случаите с ПДАК са налице активиращи промени, като често мутирани гени (*KRAS*, *TP53*, *CDKN2A* и *SMAD4*), нарушаване на функциите на ДНК-репаративната система чрез мутации в репаративните гени, микросателитна нестабилност и генни фузии. Допълнително се изследват течна биопсия и микробиомни биомаркери. Тези биомаркери позволяват по-доброто стратифициране на пациентите и персонализиран избор на терапия.

## Увод

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) се свързва с лоша прогноза поради късно откриване и лимитирани терапевтични избори. Това се усложнява допълнително от липса на валидирани скринингови и предиктивни биомаркери за ранна диагноза и прецизирани терапии. През последните две десетилетия се появяват данни за биомаркери при ПДАК. Чрез изследвания със следваща генерация секвениране (NGS) е изяснена сложната молекулярна структура на първичните ПДАК-и, връзката ѝ с прогнозата и е показано наличието на отделни молекулярни субтипове.

Идентифицирани са основни активиращи мутации, засягащи четири ключови

гена: онкогена *KRAS* и тумор-супресорите *CDKN2A*, *TP53* и *SMAD4*. Активиране на *KRAS* става в 92% от случаите, инактивиране на *TP53*, *SMAD4* и *CDKN2A* е докладвано в повече от 50% от случаите, а почти 10% от ПДАК имат мутации в други гени, свързани с ремоделиране на хроматина и ДНК-репарацията, като *BRCA1* и 2, *PALB2* и *ATM* (Табл. 1).<sup>1-4</sup>

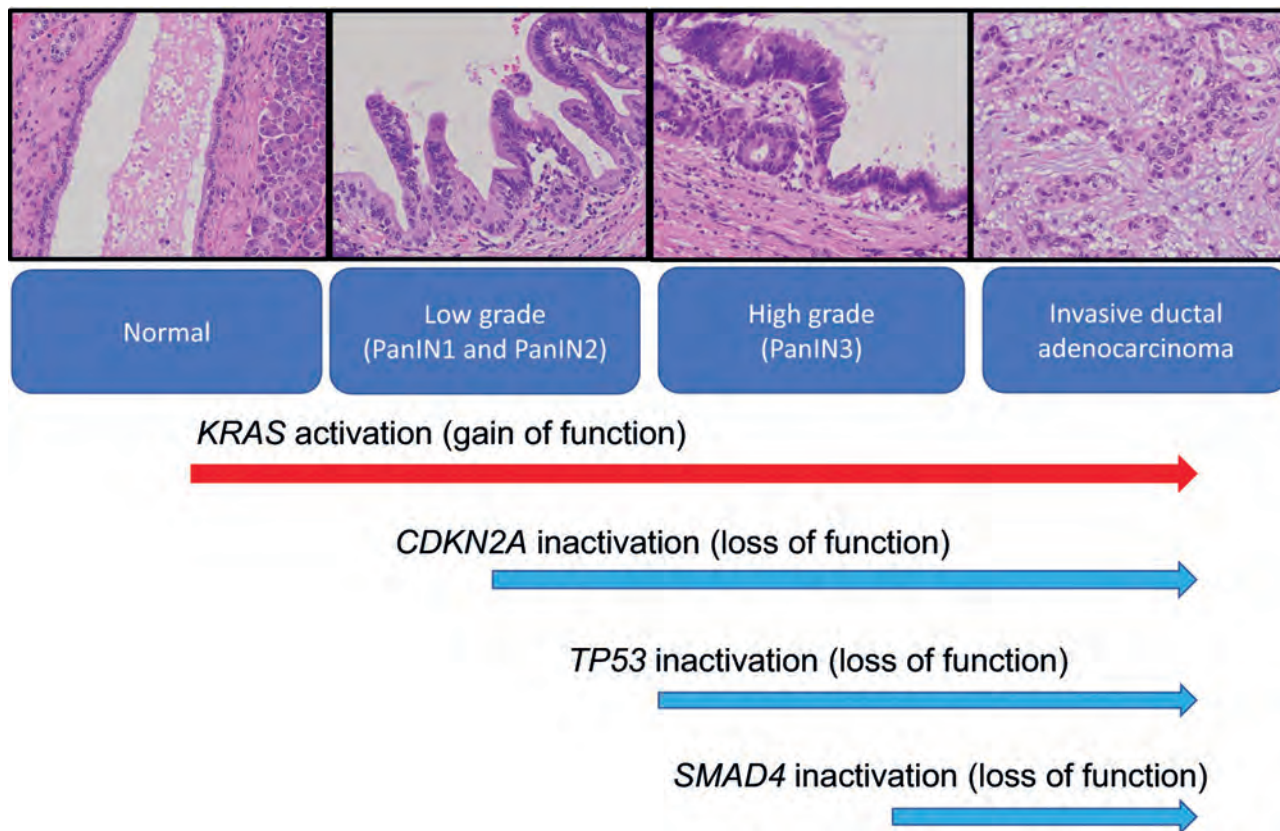
Обикновено ПДАК произхожда от пре-канцерозна лезия, панкреатична интраепителиална неоплазия (PanIN), която става по-диспластична с последващо акумулиране на генетични аберации. Четирите преобладаващи генни мутации се случват последователно при прогресия на PanIN (Фиг. 1).<sup>6</sup>



**Таблица 1.** Основни генетични промени, детектирани в ПДАК. Диагностична роля има главно в преоперативен материал (адаптация по Visani et al., WJG 2021)<sup>5</sup>

Type of pancreatic lesion	Genetic alteration	Reported frequency (%)	Type of alterations	Role in clinical practice
POAC	<i>KRAS</i>	70-90	Point mutations	Diagnostic/prognostic
	<i>TP53</i>	50-75	Point mutations/LOH	Prognostic
	<i>Cl)KN2Afr16</i>	90-98	Point mutations/LOH	Prognostic/genetic surveillance
	<i>S.M/WW</i>	40-600	Point mutations/LOH	Prognostic
	<i>BRCAl/2</i>	5-10	Point mutations	Predictive/ genetic surveillance
	<i>XTRK1-3</i>	<1	Gene fusions	Predictive
	<i>MSI</i>	<2	LOF	Predictive

**Легенга:** PDAC, ПДАК; LOH Loss of heterozygosity (загуба на хетерозиготност) LOF: Loss of function (загуба на функция)



**Фигура 1.** Прогресия на ПДАК от панкреатични интраепителни лезии (PanINs) и генетични промени. По-високо диференцираните лезии (PanIN1 и PanIN2) често имат мутации в *KRAS*- и *CDKN2A*-гените, а по-ниско диференцираните лезии (PanIN3) имат допълнителни мутации в *TP53*- и *SMAD4*-гените. Прогресията на (PanINs) корелира с последователното акумулиране на генетични мутации (адаптация по Hidalgo M, 2010)



### Прогностични маркери

**KRAS-мутации.** Инхибитрат способността на KRAS-протеина да хидролизира GTP (guanosine-5'-triphosphate); той остава конститутивно активен и дерегулира сигналните пътища на клетъчното оцеляване и пролиферация. Клиничните случаи с KRAS-мутации имат лоша прогноза с медианна преживяемост от 17 месеца в сравнение с 30 месеца за тези без мутации. При анализ на типа KRAS-мутация най-честа е кодон 12 G12D (48%), следвана от G12V (31%) и G12R (21%).<sup>3</sup> Около 4% от ПДАК имат множество KRAS-мутации, появяващи се в различни туморни клетки от един тумор.<sup>7</sup> Случаи с KRAS кодон 61 мутации имат по-добра прогноза, защото активират по-слабо ERK. Така различните KRAS-мутации индуцират различни активности с различни биологични въздействия.<sup>8,9</sup> Нискомолекулни инхибитори, таргетиращи KRAS G12C-мутация, налична в около 1.5% от случаите, показват окуражителни антитуморни ефекти в солидни тумори, включително *in vitro* и *in vivo* при ПДАК.<sup>10</sup>

**CDKN2A-мутации.** Дължат се на мутация в алели (хомозиготна делеция) или на промоторно хиперметиране; намира се в 75%-95% от случаите с ПДАК.<sup>11</sup> Инактивирането на CDKN2A-гена индуцира загуба на p16-протеин, което е негативен регулатор на G1/S прехода на клетъчния цикъл и усилва пролиферацията.

**TP53-мутации.** Генът кодира p53 тумор-супресорния протеин, отговорен за поддържане на генетичната и клетъчната стабилност.<sup>12</sup> Инактивирането му позволява на увредени клетки да преминат безпрепятствено чекпойнтите за апоптоза. Мутира главно чрез точкови мутации в 75-85% от ПДАК случаите.<sup>11</sup>

**SMAD4-мутации.** Генът кодира SMAD4-протеина, който е транскрипционен фактор в TGF- $\beta$ -сигналния път. SMAD4

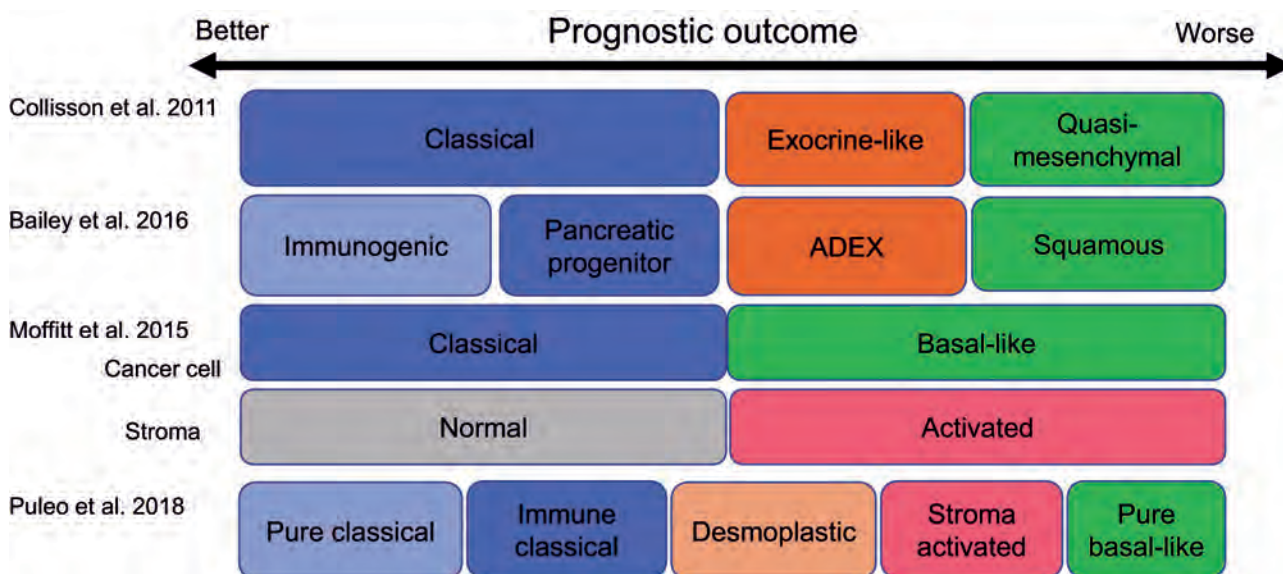
е инактивиран в 43-50% от случаите.<sup>13,12</sup> Загуба на SMAD4-гена индуцира аберантно TGF- $\beta$ -сигнализиране. При ПДАК с билателна делеция на SMAD4 по-често са налице метастази в сравнение с тези с *dup* тип.<sup>14</sup>

Данните на Yachida *et al.*, 2012, показват, че броят на мутациите в тези четири активиращи гена е съществено свързан с обща преживяемост (ОП) и преживяемост без болест (ПББ).<sup>15</sup> Според Hayashi *et al.*, 2017, ПДАК с по-малко мутации демонстрира по-добра преживяемост при пациенти с радикална операция, последвана от адювантна химиотерапия. Наличието на 0 до 2 мутирани гена е предиктор за по-добра ОП.<sup>16</sup> Генетични промени в три гена (с изключение на KRAS) и протеинова свръхекспресия в ПДАК-тъкани се свързва с малигнена активност на тумора.<sup>17</sup> Така генетичният статус на т.нар. „големи четири“ мутирани гени или техният имунохистохимичен статус е прогностичен биомаркер при ПДАК. За съжаление, все още няма лекарства, които да таргетират директно големите четири мутиращи гени.

### Молекулярни субтипове

Категоризирането на ПДАК в различни молекулярни субтипове има потенциални клинични приложения в прецизираната онкология за селектиране на пациенти, които да се повлияят благоприятно от определени терапии. Разширени генноекспресионни изследвания определят субтипове на ПДАК с биологично и прогностично значение (Фиг. 2).<sup>18</sup>

Collisson *et al.*, 2011, въвежда класификация на ПДАК с три субтипа: класически, квазимезенхимен (QM) и екзокринно-подобен. Преживяемостта на пациентите след хирургична резекция и стандартна терапия е значително по-добра при класическия тип, отколкото при QM-субтипа; случаите на екзокринно-подобен субтип показват средна преживяемост.<sup>19</sup>



Фигура 2. Молекулярна класификация и прогностично значение при ПДАК (адаптация по Hayashi H, et al, 2021)

Bailey et al. 2016, определят 32 често мутирани гени, които обхващат 10 пътища като *KRAS*, *TGF-β*, *G1/S*-преход, DNA repair, *WNT*, *NOTCH*, *SWISNF*, *ROBO/SLIT*-сигнализиране, хроматинова модификация и РНК-процесинг. Те класифицират ПДАК в 4 субтипа според съответните генни мутации: сквамозен (плоскоклетъчен), панкреатичен прогенитор, имуногенен и аберантно диференциран ендокринен екзокринен (ADEX). Сквамозният субтип е тясно свързан с *TP53*-мутации, Прогениторният субтип е специфично характеризирани от транскрипционни фактори, включително *FOXA2*, *FOXA3*, *HES1*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *HNF4G*, *MNX1* и *PDX1*. Имуногенният субтип споделя няколко свойства с прогениторния субтип, но се различава със значителна инфилтрация на имунни клетки. ADEX субтипът се характеризира с гени за ендокринна диференциация и транскрипционни фактори, свързани с цинарна диференциация.<sup>20</sup>

Moffitt et al. 2015, правят молекулярно профилиране от първични тумори към метастатични и нормални лезии. Те категоризират ПДАК в два субтипа (класически и базално-подобен). Случаи на ПДАК с базално-подобен

субтип имат лоша прогноза (едногодишна преживяемост – 44%) в сравнение със 70% за пациенти с класически субтип. Туморната строма също е категоризирана на нормална и активирана. Пациенти с ПДАК, демонстриращи активиран стромален субтип, имат по-лоша прогноза (средна преживяемост – 15 месеца и едногодишна преживяемост – 60%) в сравнение с нормален стромален субтип (средна преживяемост – 24 месеца и едногодишна преживяемост – 82%). Пациенти с класически и нормален стромален субтипове имат добра прогностична преживяемост, докато тези с базално-подобен и активиран стромален субтипове са с много лоша прогноза.<sup>21</sup>

Puleo et al., 2018, валидират субтипове ПДАК с проби от парафинови блокчета и ги класифицират в 5 субтипа според свойствата и на туморните клетки и на туморната микросреда: чист класически, имуноен класически, десмопластичен, стромално активиран и чист базално-подобен. Чистият базално-подобен субтип показва най-лоша прогноза със средна обща преживяемост от 10.3 месеца, докато чистият класически субтип показва добра прогноза със средна обща преживяемост от 43.1 месеца.<sup>22</sup>

Rashid *et al.*, 2020, създават класификатор за субтипизиране на ПДАК и за предсказване на субтип при индивидуални пациенти, базиран на трите най-големи генноекспресионни база-данни (TCGA PAAD, Aguirre Biopsies и Moffitt GSE71729). Те показват, че туморите с базално-подобен субтип са резистентни на FOLFIRINOX-базиран режим.<sup>23</sup>

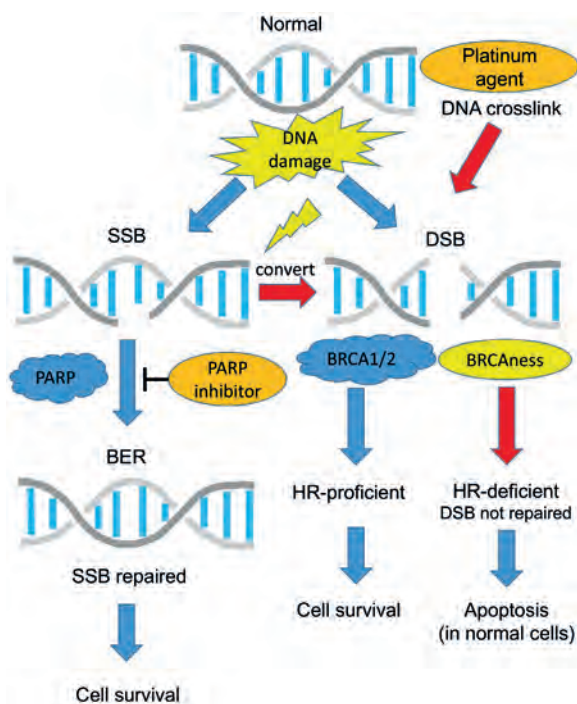
Въпреки че все още липсва консенсусна класификация за рутинно клинично приложение, ретроспективни и проспективни анализи показват, че субтип-базираната стратификация има потенциал за геномна прецизирана медицина.<sup>11, 24</sup>

### Предиктивни биомаркери

Основното лечение на метастатичен ПДАК е комбинация от цитотоксични химиотерапевтици. Има две терапевтични схеми на избор за първа линия при пациенти с метастази и с добър пърформанс статус: FOLFIRINOX (*fluorouracil, leucovorin, irinotecan* и *oxaliplatin*) и *gemcitabine*, комбиниран с *nab-paclitaxel*.<sup>25</sup> GATA6-експресията е предиктивен маркер, който може да помогне да се направи избор между FOLFIRINOX и *gemcitabine/nab-paclitaxel* чрез разграничаване на класически и базално-подобен субтип.<sup>26</sup> Тъй като в проучвания ESPAC-3 и COMPASS базално-подобният ПДАК не се повлиява от *fluorouracil*-базирана терапия така добре както класическият, липсата на GATA6-експресия може да помогне при селекцията на една от тези две опции за първа линия.<sup>27</sup> По този въпрос в САЩ и Канада е планирано ново проспективно проучване PASS.

### Гени за ДНК-репарация

При ПДАК са детектирани герминативни и соматични мутации в хомоложния рекомбинантен репаративен път (HR) (*BRCA2, ATM, BRCA1* или *PALB2*), които са свързани с увеличена чувствителност към



**Фигура 3.** Схема на пътищата за ДНК-репарация – едноверижни скъсвания (SSBs) са най-честа ДНК-повреда, а ако не бъдат поправени, ще се развият в двойноверижни скъсвания (DSBs). SSBs се поправят с базовия ексцизионен репаративен механизъм (BER) чрез *via poly-ADP ribose polymerase (PARP)* (адаптация по Hayashi H, *et al.*, 2021)

платина-базирана химиотерапия (Фиг. 3).<sup>28</sup> Тумори с *BRCA1/2*-мутации показват увеличена чувствителност към PARP-инхибитори, като това води до удължена преживяемост без прогресия (ПБП) при използването им като поддържаща терапия.<sup>29</sup> Ранните фази от проучванията показват също, че PARP-инхибиторите са ефикасни в по-късни линии на терапия на ПДАК с дефицит на ДНК-репарация или в комбинация с платинови агенти на първа линия.<sup>30</sup>

За една клетка с мутирани гени от хомоложния репаративен път (дефектен HR-BRCAness), като *BRCA1/2*- или *PALB2*-мутации, неспособността да се поправят едноверижни скъсвания (PARP-инхибиране) може да е летална. *BRCA1/2*-мутациите водят до хиперсензитивност към PARP-инхибитори в преklinични модели и ранни фази



на клинични проучвания за ПДАК.<sup>31</sup> Предварителни резултати от клинично проучване показват, че PARP-инхибитори и платина-базиран режим имат забележителни анти туморни ефекти при *BRCA*-мутирани ПДАК.<sup>32</sup> Пациенти със соматични *BRCA*-мутации също показват чувствителност към PARP-инхибитора *rucaparib*. Ново фаза III проучване на *olaparib* (POLO) показва значимо подобряване на ПБП при герминативни *BRCA*-мутирани пациенти с метастатичен ПДАК, чувствителни към първа линия платинова терапия.<sup>29, 33</sup>

В заключение, субтипът на ПДАК с дефицит на ДНК-репарация (DDR) е чувствителен към платинови аналози и PARP-инхибитори. Около 40% от пациентите с герминативна DDR-мутация нямат фамилна история като предпоставка за предразположение към карцином на гърда/овариален карцином и затова обновените ръководства на ASCO и NCCN препоръчват герминативно тестване за всички пациенти с ПДАК.<sup>28</sup>

### Генни фузии като таргети при ПДАК *KRAS GIV TUN*

В малката група от ПДАК с *KRAS GIV TUN* други мутации, като *NTRK*, *NRG1* и *ALK* фузионни гени, иницират тумора и са активиращи таргети. При растящата употреба на NGS в клиничната практика много преди неизвестни мутации се появяват като предиктивни маркери на потенциални нови терапии. Тези промени включват: повтарящи се *NRG1*-преустройства, които активират ПДАК чрез аберантно ERBB-сигнализиране; онкогенна *DCTN1-ALK*-фузия и *RRAS*-мутация, свързани с развитие на ПДАК с *KRAS GIV TUN*. Конститутивното активиране на *DCTN1-ALK*-фузионния протеин е супресирано от *ALK*-тирозин-киназните инхибитори *crizotinib* и *alectinib*. Така тази малка подгрупа пациенти имат полза от терапия с тези инхибитори.<sup>33-35</sup> *NTRK*-

фузията е описана с честота под 1% при ПДАК и е специфично таргетирана от нови лекарства като *entrectinib* и *larotrectinib*, тествани в баскет проучвания, селектиращи пациенти независимо от хистологията (само на базата на специфични молекулярни промени). За пациенти, които са лекувани с много терапии и могат да бъдат включени в клинични проучвания, е основателно да се търсят специфични, дори редки молекулярни промени, за да могат да получат таргетна терапия. *NTRK*-промените могат да бъдат детектирани чрез имунохистохимия (ИХХ), RT-PCR и RNA-базиран NGS.

### Микросателитна нестабилност – дефицит на ДНК-mismatch репарация (dMMR)

По правило MMR е много консервативен протеинов комплекс, който разпознава и поправя погрешни къси инсерции, къси делеции и еднотазови и некомплементарни сдвоявания (mismatch), възникващи при ДНК-репликация и рекомбинация. Основните MMR протеини са MLH1 (mutL homologue 1), MSH2 (mutS homologue 2), MSH6 (mutS homologue 6) и PMS2 (postmeiotic segregation increased 2). Инактивирането на тези гени (т.нар. dMMR) става поради герминативни и/или соматични мутации или епигенетично потискане, водейки до акумулиране на мутации с изместване на рамката на четене (frameshift, или чрез инсерции или делеции) с последващо увеличаване на мутационния товар.<sup>35</sup>

Микросателитите са повторени ДНК-секвенции, разпространени в кодиращите и не кодиращите райони на генома, с особена чувствителност към ДНК-грешки от некомплементарни сдвоявания (mismatch). Идентифицирането на микросателитна нестабилност (MSI, или групиране на му-

тации в микросателитите, за които са типични промени в дължината на повторите) е индиректно доказателство за дефицит на MMR (dMMR).<sup>36</sup>

Секвениране на цял геном и екзомно секвениране на ПДАК показват среден туморен товар респективно от 1.8 и 1.2 мутации на мегабаза (Mb). Само 5% от ПДАК показват хипермутирал фенотип. Редки тумори с над 12 соматични мутации/Mb имат дефицит на MMR, причинен от делеция в промотора на MSH2 или мутация или метилиране на MLH1-промотора. Тумори с висок мутационен товар (4-12 мутации/Mb) често са дефицитни на хомоложна репарация. Идентифицирането на хипермутирал ПДАК е важно, защото тези пациенти ще имат полза от имунотерапия.<sup>37</sup> Тумори с dMMR/MSI са подходящи за терапия с имунни чекпойнт инхибитори и се характеризират с експресия на PD-L1.<sup>38</sup>

### Течна биопсия

Всяка телесна течност може потенциално да се използва за проби от течна биопсия – урина, кръв, спинална течност и др., но периферната кръв е най-сериозно изследваната, защото съдържа циркулиращи туморни клетки, циркулиращи туморни ДНК, екзозоми и miRNA-и с биологична информация за тумор или преканцероза. Поради това, че тези процеси могат да се случат в ранни етапи от канцерогенезата и да се екскретират в кръвта, идентифицирането на тези чувствителни маркери може да осигури по-ранна диагноза на ПДАК в лечим стадий (Фиг. 4 и 5).

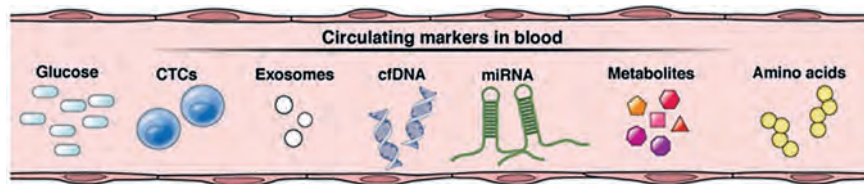
### МикроРНК-и и дълги некодиращи РНК-и

МикроРНК-и и дългите некодиращи РНК (днРНК) са двете основни категории циркулиращи РНК-и с прогностично значение при ПДАК. По правило МиРНК са къси

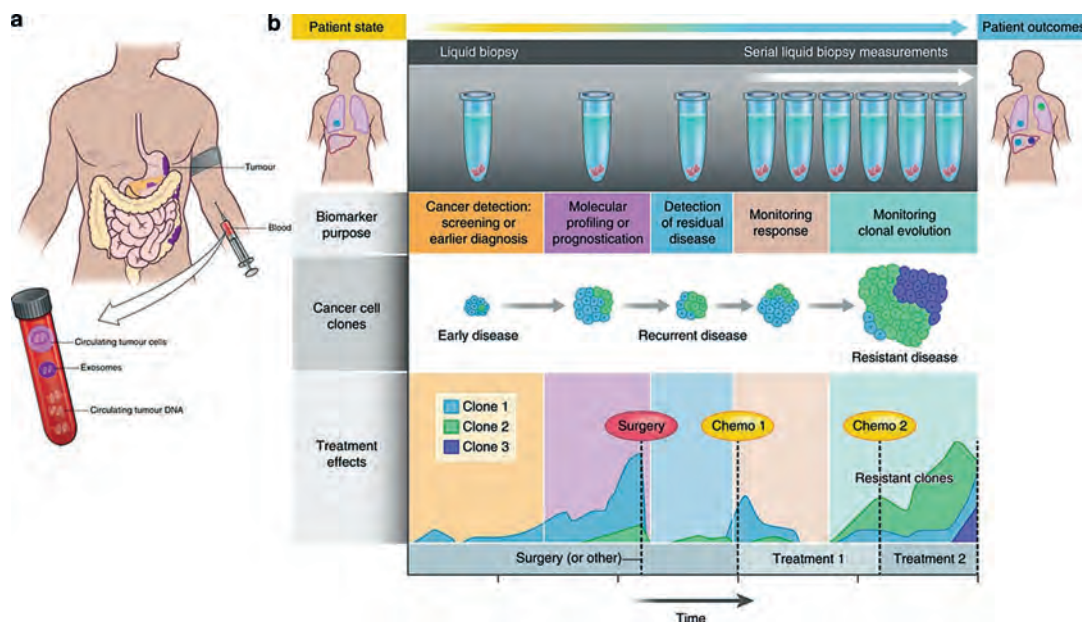
вериги от около 22 нуклеотида, обикновено участващи в транскрипцията и трансляцията. Дългите некодиращи РНК-и са с дължина на веригата повече от 200 бази, които не се транслират в протеини; участват в регулацията на генната транскрипция, както и в епигенетичната регулация на ДНК. При ПДАК свърхекспресията и намалената експресия на специфични miRNA-и се свързват с лоша прогноза. Семейството miRNA 200 е идентифицирано като супресор на туморната прогресия. Напоследък са предложени голям брой мултигенни прогностични сигнали от 2, 5 и 11 miRNA-и.<sup>40</sup> Изследват се и различни типове днРНК-и в клинични и пре-клинични проучвания. Измежду няколкото циркулиращи РНК-и, анализирани при пациенти с FOLFIRINOX терапия, miR-181a-5p е предложен за специфичен прогностичен биомаркер.<sup>41</sup>

### Циркулираща туморна ДНК и циркулиращи туморни клетки

Циркулиращата туморна ДНК (цтДНК) е част от циркулиращата извънклетъчна ДНК в плазмата, наричана още свободна циркулираща ДНК (сцДНК), специфично секретирана от туморни клетки. Тя може да произхожда от апоптотични и некротични туморни клетки, от живи туморни клетки, дори от циркулиращи туморни клетки и има различно време на полуживот – от 15 минути до 2 часа.<sup>42</sup> По правило цтДНК се детектира неинвазивно в периферната кръв и е предложена като потенциален туморен маркер при много типове тумори. Настоящото приложение на цтДНК при ПДАК е изследвана сериозно.<sup>43</sup> Това включва роля в скрининг, прогноза чрез детекция на минимална резидуална болест, ранна детекция на рецидив, туморно генотипизиране за пациенти с авансирала болест и мониторинг на отговор към терапия.<sup>44</sup> Прогностична-



Фигура 4. Циркулиращи маркери в кръвта (адаптация по Søreide K, et al., 2018)<sup>39</sup>



Фигура 5. Течна биопсия и клинични приложения за мониторинг и терапевтична интервенция. (а) Течните биопсии правят достъпен туморния геном чрез изследване на ЦТК, цтДНК, екзозоми, миРНКи и други геномни и протеомни маркери. (б) Клинични приложения на течни биопсии в онкологията. Примерите включват диагностични, прогностични или предиктивни маркери. Може да се измерват туморните клонове при отговор или резистентност към терапия или като ефект преди/след хирургия (адаптация по Søreide K, et al., 2019)<sup>39</sup>

та роля на цтДНК е изследвана най-често в ретроспективни проучвания на пациенти, подложени на хирургично лечение; в тази подгрупа наличието на цтДНК, по-точно – на *KRAS*-мутирала ДНК в плазмата, се свързва с лоша прогноза и ПББ.<sup>45, 46</sup> Като прогностичен фактор при ПДАК е потвърдена също така и детекцията на цтДНК и на цтДНК от вариантна алелна фракция.<sup>47</sup>

Циркулиращите туморни клетки (ЦТК-и) се секретират в кръвта от първичния тумор и/или от местата на метастазиране и са много редки и трудни за детек-

ция. Честотата ѝ варира според мястото на вземане на пробата. Проучванията за прогностичната роля на ЦТК-и са с доста противоречиви резултати. Повечето от тях имат различни детекционни стратегии, изследват малък брой нехомогенни проби и имат различни крайни цели. Затова се счита, че използването на ЦТК-и не е така обещаващо, както цтДНК и миРНК.<sup>40</sup>

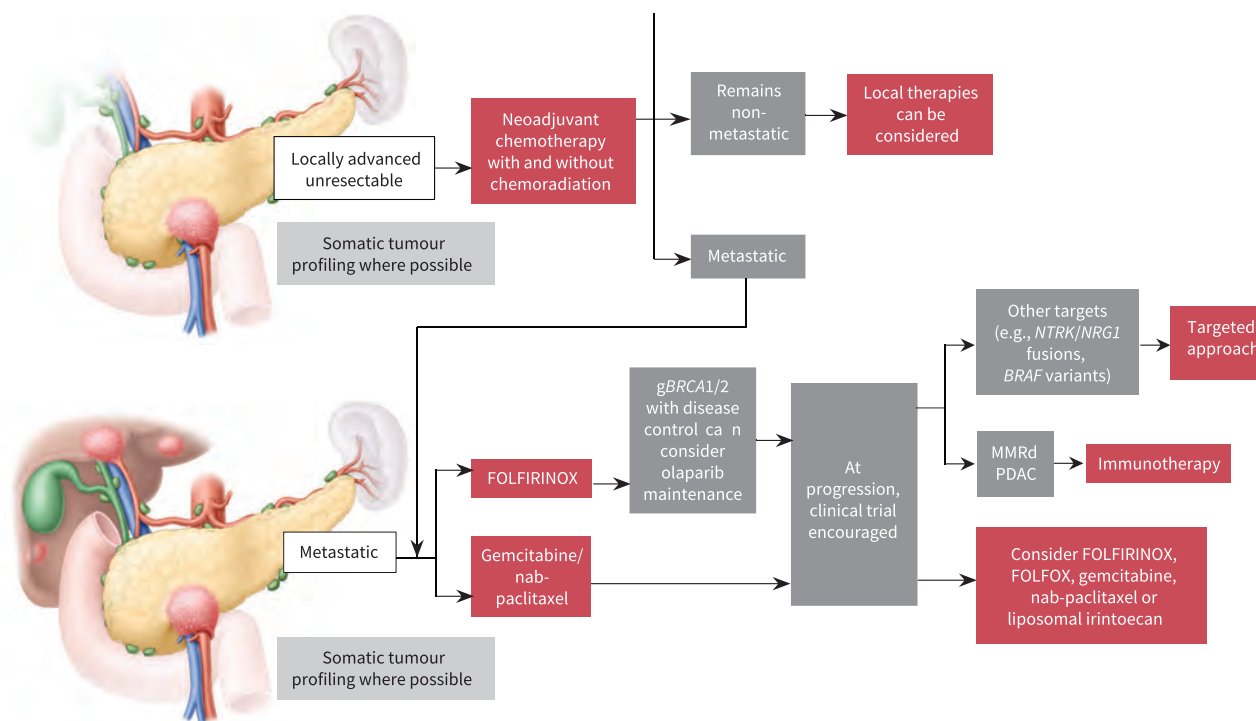
В заключение, детекцията на цтДНК очевидно е силен неблагоприятен прогностичен биомаркер за ПББ и ОП при резектабилен и авансирал ПДАК. Развитуето и

прилагането на ултрасензитивни техники, като дроплет дигитален PCR и NGS, за детекция на повече мутации, специфични метилационни профили, както и комбинация с други биомаркери от плазма, увеличава приложенията на цтДНК като сигурен прогностичен, диагностичен, предиктивен и скринингов биомаркер.

### Микробиомни биомаркери

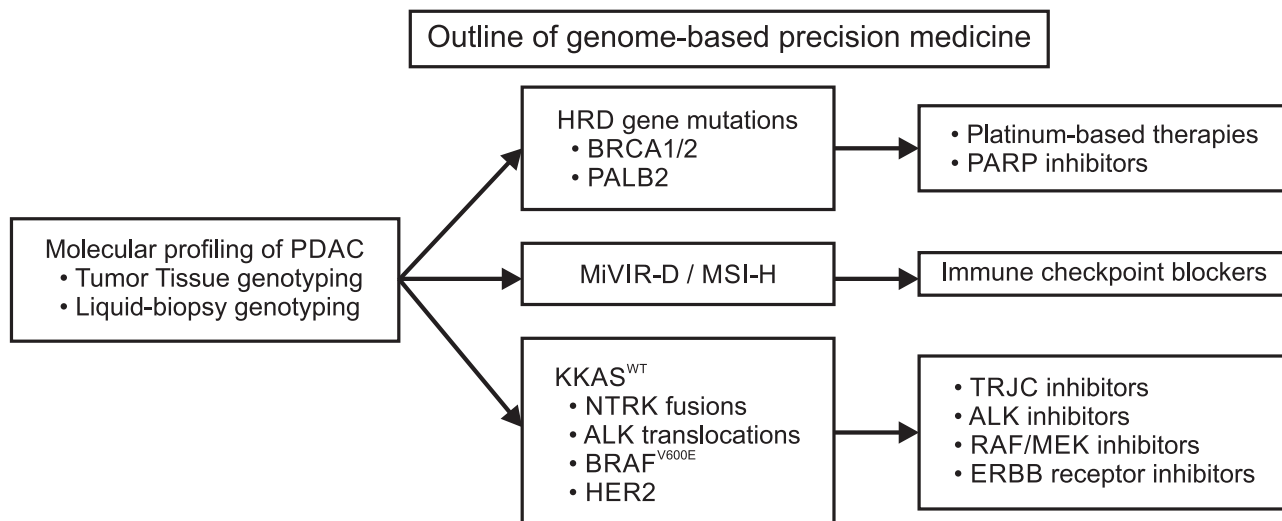
Корелацията между чревния и оралния микробиом и ПДАК напоследък е много модерна и се дискутира в детайли в обзор на *Picardo et al.*<sup>48</sup> Оттогава много изследвания са фокусирани върху туморния микробиом за откриване на прогностични фактори. Методите за микробиомен скрининг биха могли да предсказват риск от ПДАК, а в процеса на болестта да помогнат за насочване към най-добрите терапевтични

избори. Туморният микробиом при ПДАК е силно свързан с оралния и чревен микробиом. Прогностичното значение на туморния микробиом е показано от *Mitsuhashi et al.*: тумори, съдържащи *fusobacterium species* (около 10% от случаите), имат значимо лоша прогноза (HR 2.16; 95%CI 1.12-3.91) и това е възможно прогностично приложение след биопсия или хирургична проба.<sup>49</sup> В по-нова публикация *Riquelme et al.* показват, че чревният микробиом при ПДАК с дълга преживяемост е сравнително по-разнообразен от този на пациенти с кратка преживяемост.<sup>50-52</sup> Според *Mendez et al., 2020*, пациенти с ПДАК показват достоверно увеличени нива на серумен полиамин (следствие от микробиална дисбиоза), който е активно асимилиран от организма и евентуално използван за бърза туморна пролиферация.<sup>53</sup> Отговорът към химиотерапия при ПДАК



**Фигура 6.** Схема за поведение при локално авансиран и метастатичен ПДАК. При всички стадии е препоръчително: дискутиране на всички случаи на мултидисциплинарен борд, герминативно тестване и клинични проучвания (адаптация по *O'Kane et al., 2021*)<sup>55</sup>





Фигура 7. Схема на геномно-базирана прецизирана медицина

също може да зависи от туморния микробиом чрез интратуморните бактерии, а това може да доведе до лекарствена резистентност. От 113 тествани тъканни проби от ПДАК 86 са позитивни за бактерии, основно *Gammaproteobacteria*, което корелира с резистентност към *gemcitabine*.<sup>54</sup>

В заключение, данните сочат, че разнообразието на туморния микробиом има сериозно прогностично значение и може да модулира чувствителността на тумора към *gemcitabine*.

### Въвеждане на молекулярните модели в клиниката на ПДАК (прецизирана медицина)

Рекласифицирането на ПДАК в субтипове според молекулярните профили може да насочва за нови терапевтични решения с прогностично и биологично приложение; от друга страна, ДНК-репаративната дисфункция е определяща за чувствителност към платинови агенти и PARP инхибитори (Фиг. 6). Продължава и проучването COMPASS, при което се използва секвениране на цял геном и РНК-секвениране за идентифициране на

молекулярните характеристики на ПДАК и осигуряване на по-ефективно лечение.<sup>11</sup>

Главно три групи ПДАК имат полза от прецизирана медицина (Фиг. 7):

1. пациенти с *BRCA1*- и *BRCA2*-мутации се повлияват благоприятно от платинова базирана терапия и PARP-инхибитори;

2. пациенти с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) са чувствителни на имунни чекпойнт инхибитори;

3. пациенти с *gib* тип *KRAS* (*KRAS*<sup>WT</sup>) често имат и други мутации, като *BRAF*, и са кандидати за нискомолекулни терапии.

Броя пациенти, които имат полза от прецизирана медицина, е лимитиран поради малкия брой таргетни мутации.<sup>56</sup>

### Заклучение

Във връзка с генетиката и молекулярната биология на ПДАК постиженията на прецизираната медицина са нов, алтернативен метод за преодоляване хетерогенността на различните пациенти и подобряване на преживяемостта. Доброто познаване на молекулярните и клетъчни взаимодействия в туморната микросреда помага за установяване на научнообосновани терапевтични



стратегии за тумори със специфични молекулярни профили. Комбинация от таргетни терапии, насочвани от молекулярно и генетично характеризирани на ПДАК ще е бъдещият основен терапевтичен метод.

### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016; 531 (7592): 47-52 doi 10.1038/nature16965
2. Notta F, Chan-Seng-Yue M, Lemire M, et al. A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature* 2016; 538 (7625): 378-382
3. Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address, a.a.d.h.e. Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2017; 32 (2): 185-203 e13
4. Singhi AD, George B, Greenbowe JR, et al. Real-time targeted genome profile analysis of pancreatic ductal adenocarcinomas identifies genetic alterations that might be targeted with existing drugs or used as biomarkers. *Gastroenterology* 2019; 156: 2242-2253.e4
5. Visani M, Acquaviva G, De Leo A, et al. Molecular alterations in pancreatic tumors. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (21): 2710-2726
6. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617
7. Rachakonda PS, Bauer AS, Xie H, et al. Somatic mutations in exocrine pancreatic tumors: association with patient survival. *PLoS One* 2013; 8 (4): e60870
8. Hunter JC, Manandhar A, Carrasco MA, et al. Biochemical and structural analysis of common cancer-associated KRAS Mutations. *Mol Cancer Res* 2015; 13 (9): 1325-1335
9. Ihle NT, Byers LA, Kim ES, et al. Effect of KRAS oncogene substitutions on protein behavior: implications for signaling and clinical outcome. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (3): 228-239
10. Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 2019; 575 (7781): 217-223
11. Aung KL, Fischer SE, Denroche RE, et al. Genomics-driven precision medicine for advanced pancreatic cancer: early results from the COMPASS Trial. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (6): 1344-1354
12. Bailey JM, Hendley AM, Lafaro KJ, et al. p53 mutations cooperate with oncogenic Kras to promote adenocarcinoma from pancreatic ductal cells. *Oncogene* 2016; 35 (32): 4282-4288
13. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016; 531 (7592): 47-52
14. Xia X, Wu W, Huang C, et al. SMAD4 and its role in pancreatic cancer. *Tumour Biol* 2015; 36 (1): 111-119
15. Yachida S, White CM, Naito Y, et al. Clinical significance of the genetic landscape of pancreatic cancer and implications for identification of potential long-term survivors. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (22): 6339-6347
16. Hayashi H, Kohno T, Ueno H, Hiraoka N, et al. Utility of assessing the number of mutated KRAS, CDKN2A, TP53, and SMAD4 genes using a targeted deep sequencing assay as a prognostic biomarker for pancreatic cancer. *Pancreas* 2017; 46 (3): 335-345
17. Oshima M, Okano K, Muraki S, et al. Immunohistochemically detected expression of 3 major genes (CDKN2A/p16, TP53, and SMAD4/DPC4) strongly predicts survival in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2013; 258 (2): 336-346
18. Hayashi H, Higashi T, Miyata T. Recent advances in precision medicine for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Gastroenterol Surg* 2021; 00: 1-10
19. Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med* 2011; 17 (4): 500-503
20. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016; 531 (7592): 47-52
21. Moffitt RA, Marayati R, Flate EL, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Genet* 2015; 47 (10): 1168-1178
22. Puleo F, Nicolle R, Blum Y, et al. Stratification of pancreatic ductal adenocarcinomas based on tumor and microenvironment features. *Gastroenterology* 2018; 155 (6): 1999-2013 e3
23. Rashid, NU, Peng, XL, Jin C, et al. Purity independent subtyping of tumors (PurIST), a clinically robust, single-sample classifier for tumor subtyping in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26 (1): 82

24. Muckenhuber A, Berger AK, Schlitter AM, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma subtyping using the biomarkers hepatocyte nuclearfactor-1A and cytokeratin-81 correlates with outcome and treatment response. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (2): 351-359
25. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-703
26. Martinelli P, Carrillo-de Santa Pau E, Cox T, et al. GATA6 regulates EMT and tumor dissemination, and is a marker of response to adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Gut* 2017; 66: 1665-1676
27. O’Kane, GM, Fischer S, Denroche R, et al. Integrative molecular profiling and response to chemotherapy on the COMPASS trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2019; 37: 188 (Abstr)
28. Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3382-3390
29. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 317-327
30. O’Reilly EM, Lee JW, Lowery MA, et al. Phase 1 trial evaluating cisplatin, gemcitabine, and veliparib in 2 patient cohorts: germline BRCA mutation carriers and wild-type BRCA pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2018; 124: 1374-1382
31. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33 (3): 244-250
32. Dreyer SB, Chang DK, Bailey P, Biankin AV. Pancreatic cancer genomes: implications for clinical management and therapeutic development. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (7): 1638-1646
33. Heining, C, Horak, P, Uhrig, et al. NRG1 fusions in KRAS wild-type pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2018; 8: 1087-1095
34. Shimada Y, Kohno T, Ueno H, et al. An oncogenic ALK fusion and an RRAS mutation in KRAS mutation-negative pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncologist* 2017; 22: 158-164
35. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138 (6): 2073-2087 e3
36. Ma, J, Setton J, Lee NY, et al. The therapeutic significance of mutational signatures from DNA repair deficiency in cancer. *Nat Commun* 2018; 9: 3292
37. Humphris, JL, Patch AM, Nones K, et al. Hypermutation in pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2017; 152 (1): 68-74 e2
38. Ribas, A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018; 359 (6382): 1350-1355
39. Søreide K, Primavesi F, Labori KJ, et al. Molecular biology in pancreatic ductal adenocarcinoma: implications for future diagnostics and therapy. *Eur Surg* 2019; 51: 126-134
40. Dell’Aquila E, Fulgenzi CAM, Minelli A, et al. Prognostic and predictive factors in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2020; 11 (10): 924-941
41. Meijer LL, Garajová I, Caparello C, et al. Plasma miR-181a-5p downregulation predicts response and improved survival after FOLFIRINOX in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surgery* 2020; 271 (6): 1137-1147
42. Alix-Panabières C, Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. *Cancer Discov* 2016; 6: 479-491
43. Cheng H, Liu C, Jiang J, et al. Analysis of ctDNA to predict prognosis and monitor treatment responses in metastatic pancreatic cancer patients. *Int J Cancer* 2017; 140: 2344-2350
44. Loft M, Lee B, Tie J, Gibbs P. Clinical applications of circulating tumour DNA in pancreatic adenocarcinoma. *J Pers Med* 2019; 9: 1-9
45. Hadano N, Murakami Y, Uemura K, et al. Prognostic value of circulating tumour DNA in patients undergoing curative resection for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016; 115: 59-65
46. Earl J, Garcia-Nieto S, Martinez-Avila JC, et al. Circulating tumor cells (Ctc) and kras mutant circulating free DNA (cfDNA) detection in peripheral blood as biomarkers in patients diagnosed with exocrine pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 797: 1-10
47. Creemers A, Krausz S, Strijker M, et al. Clinical value of ctDNA in upper-GI cancers: A systematic review and meta-analysis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017; 1868: 394-403
48. Picardo SL, Coburn B, Hansen AR. The microbiome and cancer for clinicians. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 141: 1-12

49. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov* 2018; 8: 403-416
50. Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018; 359: 104-108
51. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97-103
52. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-97
53. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. *Cell* 2019; 178: 795-806
54. Mendez R, Kesh K, Arora N, et al. Microbial dysbiosis and polyamine metabolism as predictive markers for early detection of pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 2020; 41: 561-570
55. O'Kane GM, Ladak F, Gallinger S. Advances in the management of pancreatic ductal adenocarcinoma. *CMAJ* 2021; 193: E844-851
56. Miyabayashi K, Nakagawa H, Koike K. Molecular and phenotypic profiling for precision medicine in pancreatic cancer: Current advances and future perspectives. *Front Oncol* 2021; 11 (682872): 1-13



////////////////////////////////////

**ЛАБОРАТОРЕН МОНИТОРИНГ НА СЕРУМНИ  
ТУМОРНИ МАРКЕРИ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН  
АДЕНОКАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

**д-р Веселина Колева**

Аджибадем Сити Клиник, УМБАЛ *Tokyo*, София





# ЛАБОРАТОРЕН МОНИТОРИНГ НА СЕРУМНИ ТУМОРНИ МАРКЕРИ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

*д-р Веселина Колева*

Аджубадем Сити Клиник, УМБАЛ *Токуда*, София

## ОБЗОР

Своевременната диагностика на панкреасния дуктален карцином (ПДАК) продължава да бъде медицинско предизвикателство и за съжаление, повечето от пациентите са в напреднал стадий още в момента на откриване на болестта. Настоящият обзор представя значението на утвърдени и потенциални нови серумни биомаркери, които биха могли да подпомогнат както откриването, така и проследяването на пациенти с ПДАК, макар и все още да няма “златен стандарт” за биомаркер. Въпреки утвърдената роля на СА 19-9 като най-добре проучен маркер, липсата на достатъчна специфичност е лимитиращ фактор за по-широкото му използване. Засега нито самостоятелното приложение на СЕА или СА 125, нито включването им в диагностични панели от серумни маркери превъзхожда СА 19-9. Активното проучване на нови молекули, като галектини, аполиппротеини или РНК-базирани биомаркери, показва обнадеждаващи резултати, но изисква бъдещи рандомизирани проучвания за валидиране на тяхната диагностична стойност и включването им в препоръки.

## Увод

През 2021 г. United European Gastroenterology определя панкреасния дуктален карцином (ПДАК) като заболяване с изключително медицинско значение поради високата честота на смъртност (4% от онкологичната смъртност и отношение смъртност/заболяемост 98%) и мрачната прогноза за 5-годишна преживяемост от 9%.<sup>1-3</sup> Постигането на по-ранно откриване на болестта би увеличило 5-годишната преживяемост и би дало възможност за ра-

дикално хирургично лечение едновременно с адювантна химиотерапия.<sup>4, 5</sup> Засега няма утвърдени скринингови стратегии за общата популация и програмите, които съществуват, обхващат единствено високорискови групи (фамилен ПДАК, наследствени синдроми, свързани с риск от ПДАК), а те съставляват само 5-10% от всички пациенти.<sup>6, 7</sup> За осъществяване на тази цел изследователите работят усилено върху идентифициране на нови диагностични модалности или биомаркери. Като биомаркер се определя всяка

молекула, структура или процес, които достатъчно надеждно могат да бъдат измерени в човешкото тяло или в неговите продукти и да повлияват или предсказват наличието или изхода от болестта. Въглехидратният антиген 19-9 (СА 19-9) се приема за най-добрият наличен серумен маркер при проследяване на пациенти с ПДАК. Все повече проучвания и автори одобряват включването му и като допълващ тест в диагностиката на ПДАК, но едновременно с това категорично подчертават недостатъчната му специфичност и чувствителност за скрининг.<sup>8,9</sup>

Голям брой нови биомаркери се проучват, като разнообразието обхваща както структурата на маркера (белтъци, въглехидрати, нуклеотиди), така и биологичната течност, в която може да бъде установен и измерен (кръвен серум, урина, изпражнение, панкреасен сок, течност от панкреасна киста). Многообразие има и по отношение на методите за измерване на маркерите – инвазивност при получаване на пробата, аналитична и диагностична специфичност и чувствителност.<sup>10</sup>

Цел на настоящия обзор е да представи възможностите на серумните туморни маркери за своевременна диагностика, проследяване, терапевтична оценка и ранно откриване на рецидиви и прогресия при пациенти с ПДАК.

## **Серумни биомаркери при ПДАК**

Серумът е най-често използваният биологичен материал за анализ на биомаркери поради сравнително лесното му получаване и нисък риск от усложнения за пациента, лесна преданалитична обработка, добиване на достатъчен обем проба, като едновременно с това той има и своите ограничения – възможност за разреждане на потенциалния туморен маркер или маскирането му от други протеини, които се намират в пробата.

**Гаиколипиди и протеини. СА19-9.** Той е тетразахарид, който се експресира на повърхността на туморните клетки. Представява най-добре проученият серумен туморен маркер, използван в диагностиката и мониторирането на пациенти с ПДАК. За първи път е описан през 1979 г. като туморен антиген, разпознат от моноклонално антитяло NS 19-9 при пациент с колоректален карцином. СА19-9 не е специфичен за ПДАК – той се открива повишен при пациенти с колоректален карцином, стомашен карцином, карцином на жлъчните пътища и при някои хистологични типове овариален карцином.<sup>11</sup> Освен това СА19-9 се повишава само в около 80% от пациентите с ПДАК и при тези случаи се използва за проследяване на отговора към лечение и откриване на прогресия на болестта.<sup>12</sup> За съжаление обаче, СА19-9 се установява повишен и при редица доброкачествени заболявания – хроничен панкреатит, холангит и билиарна обструкция (независимо от етиологията ѝ) и други. По тази причина е желателно да се оценява повишението на маркера след билиарна дилатация и нормализиране на стойностите на общия билирубин.<sup>13</sup> Друго ограничение в клиничната приложимост е зависимостта на стойностите му от концентрацията на глюкоза в кръвта – при пациенти със захарен диабет СА 19-9 често е повишен като част от естественото развитие на болестта поради хипергликемията или остро метаболитно нарушение (кетонацидоза или хиперосмоларитет). Новооткрит диабет (до втората година) може да е симптом на ПДАК, а пациенти с диабет са предразположени към развитие на ПДАК.<sup>14</sup> Поради това все по-често се дискутира уместно ли е използването на различни гранични (cut off) стойности за СА 19-9 според стойността на кръвната глюкоза. Некоригираното определяне на СА 19-9 има по-добър потенциал като средство за скрининг при пациенти с

диабет (PPV 10.7%) спрямо общата популация (PPV 0.9%).<sup>15</sup> Намаляване концентрацията на кръвната глюкоза корелира с тенденция за понижаване в стойностите на СА 19-9. В последните години се налага нов подход за използване на гранични стойности на СА 19-9, коригирани спрямо индивидуалното ниво на кръвна глюкоза. По правило СА 19-9 може да се възприема като скринингов маркер за ПДАК само ако концентрацията му остава трайно повишена след интензивен контрол на кръвната глюкоза и нормализиране на гликирания хемоглобин. Необходими са обаче проспективни проучвания за валидиране на тези алгоритми. Още един важен факт е свързан с ограничената чувствителност на СА 19-9 – неговата експресия изисква наличие на ензима 1,4-fucosyltransferase, продукт на Lewis гена, който се открива само у пациенти с Le (a-b+) или Le (a+b-) кръвни групи. Около 6% от Кавказката и 22% от некавказката популации са генотипно Le (a-b-) и по тази причина не синтезират СА 19-9. В този случай маркерът не може да бъде ползван в проследяването на пациенти с ПДАК.

Много малко са проучванията, които оценяват ролята на СА 19-9 за скрининг на ПДАК в общата популация.<sup>16</sup> Систематичен анализ, публикуван през 2020 г., представя данни от едноцентрово проспективно проучване с включени 70940 безсимптомни пациенти.<sup>17</sup> Използването на СА 19-9 като средство за скрининг не е ефективно поради много ниска позитивна предсказваща стойност (PPV 0.9%), независимо от високата чувствителност (100%) и специфичност (98.5%), които авторите съобщават. При пациенти, представящи се със симптоми, съмнителни за ПДАК (например абдоминална болка, жълтеница, загуба на тегло), СА 19-9 също е с ниска PPV (0.5-0.9%).<sup>18</sup> Във високорискови популации, като пациенти с фамилен панкреасен карцином или синдром на *Peutz-Jeghers*, СА 19-9 има ограничено прило-

жение за скрининг дори в комбинация с конвенционално образно изследване.<sup>19</sup>

За да се подобри диагностичното значение на СА 19-9, са изследвани различни панели от биомаркери, включващи и СА 19-9. Никой от тях обаче до момента не показва превъзходство над самостоятелното определяне на маркера. Въпреки тези данни, международните ръководства (EGTM и NACB) не препоръчват самостоятелна употреба на СА 19-9 като диагностично средство поради субоптимална чувствителност, специфичност, положителна и отрицателна предсказващи стойности. Те препоръчват употребата на туморни маркери при диагностиката на ПДАК само в комбинация с образно изследване (например компютър-томография), което понастоящем е „златен стандарт“.

Къде е мястото на СА 19-9 и какви са клинично значимите стойности на неговото повишение при оценка на резектабилност на тумора, ефект от неоадювантно лечение или ранно откриване на рецидив и прогресия? В своето ръководство от 2021 г. Ръководството на NCCN препоръчва изследване на СА 19-9 в целия процес на поведение при пациенти с ПДАК – пред започване и след приключване на лечението и при проследяване за ранно откриване на локален рецидив или прогресия.<sup>20</sup> Множество клинични проучвания докладват, че увеличените предоперативни нива на СА 19-9 предсказват нерезектабилност на тумора. Налице е значима вариабилност в оптималните гранични стойности на маркера, използвани за определяне на нерезектабилна болест – 37-1000 U/ml (чувствителност 69-93% и специфичност 78-98%).<sup>21</sup> *De Rosa, et al.* изграждат критерии, базирани на 5 големи проучвания (n = 159-262), включващи предоперативно ниво на СА 19-9  $\geq 150$  U/ml и големина на тумора  $> 3$  cm при пациенти с радиологично резектабилна болест.<sup>22</sup> Ръководството на

френските онколози предлага провеждане на стадираща лапароскопия при предоперативни стойности на СА 19-9 > 130-400 U/ml.<sup>23</sup> Проучване на *Heger et al.* докладва при 103 пациенти, които получават неоадювантна терапия с режим FOLFIRINOX, че при постнеоадювантни стойности на СА 19-9 > 91.8 U/ml пациентите нямат полза от последваща резекция на тумора (чувствителност 75% и специфичност 76.9%).<sup>24</sup> Относно прогнозата проучване на *Macedo et al.* с включени 274 пациенти, които получават неоадювантно лечение с FOLFIRINOX или *gemcitabine/nab-paclitaxel* и радикална резекция, показва резултати, че  $\geq 50\%$  намаление на СА 19-9 се свързва с подобрена обща преживяемост (ОП) (42.3 срещу 24.3 месеца), преживяемост без локален рецидив (ПБАР) (27.3 срещу 14.1 месеца) и преживяемост без прогресия (ПБП) (29.3 срещу месеца), сравнено с пациенти с < 50% намаление.<sup>25</sup> В проучване, обхващащо 260 пациенти, СА 19-9 е оценяван като маркер, който има способност да ръководи адювантна терапия.<sup>26</sup> Авторите установяват, че болни с постоперативни стойности на СА 19-9 > 90 U/ml, които провеждат адювантна химиотерапия, нямат по-висока средна преживяемост спрямо пациенти, които не провеждат адювантна химиотерапия (16.2 срещу 9 месеца,  $p = 0.719$ ). За разлика от тях, в групата на пациентите със стойности на СА 19-9 < 90 U/ml провеждането на адювантна химиотерапия води до достоверно подобрение в преживяемостта (26 срещу 16.7 месеца,  $p = 0.0108$ ). Тези резултати показват значението на постоперативното определяне на СА 19-9 за взимане на решение за адювантна химиотерапия.

**СЕА.** Той е фетален гликопротеин, описан за първи път от *Gold* и *Freedman* през 1965 г. Обичайно не се синтезира във високи концентрации след раждане, има ниска специфичност и се установява повишен при ре-

дица онкологични (колоректален карцином, недребноклетъчен белодробен карцином, овариален карцином, цервикален карцином и др.) и неонкологични болести.<sup>27</sup> Предиктивното значение на СЕА, както за диагностиката, така и за прогнозата на ПДАК, е оценено в относително малък систематичен и метаанализ, публикуван от *Meng et al.* през 2017 г.<sup>28</sup> Обобщените данни върху 19 проучвания с 3650 пациенти показват, че панел от маркери, базиран на СЕА и СА 19-9, има по-добра диагностична точност от самостоятелното определяне на СЕА или СА 19-9 (AUC 0.90 и Q-стойност 0.84), но в същото време не показва по-добра чувствителност от самостоятелно изследване на СЕА или СА 19-9. Друг метаанализ, публикуван през 2018 г., включва 13 проучвания с 4537 участници и 1277 пациенти и сравнява диагностичното значение на СА 19-9 с това на СЕА при ПДАК.<sup>29</sup> Авторите докладват обобщена чувствителност от 0.80, специфичност 0.75 и AUC 0.84 за СА 19-9, които превъзхождат тези на СЕА. В заключение препоръката на авторите е да се използва комбинация от двата маркера за ранна диагностика на ПДАК поради тяхното лесно изпълнение, ефикасност и неинвазивност.

**СА 125.** Той е високомолекулен муцинодобен гликопротеин, който се асоциира най-често с овариален карцином и холангиокарцином. Ролята му при ПДАК се коментира в последните десетина години в малко проучвания, които показват превъзходството му над СА 19-9 за предсказване на резектабилност на ПДАК. Също така СА 125 корелира с развитие на метастатична болест при ПДАК.<sup>30, 31</sup> Важно е да се отбележи и предимството на СА 125 пред СА 19-9 в това, че не зависи от серумната концентрация на билирубин и може да се използва при пациенти с иктер.<sup>32</sup> *Meng et al.* публикуват през 2017 г. резултати от метаанализ с 1235 участници от 8 проучвания, като целта е да се оцени



диагностичното значение на СА 125, определен самостоятелно или в комбинация с други маркери за диагностика на ПДАК.<sup>33</sup> Комбинираната чувствителност на СА 125 е 0.59 (95%CI 0.54-0.62), а комбинираната специфичност е 0.78 (95%CI 0.75-0.82), докато за базираните на СА 125 диагностични панели чувствителността е 0.47 (95%CI 0.47-0.51) и специфичността е 0.88 (95%CI 0.86-0.90). Изчисляването на AUC и Q-стойност на СА 125-базиран диагностичен панел е съответно 0.89 и 0.82, което показва, че той превъзхожда самостоятелно използване на СА 125 или СА 19-9 за диагностика на ПДАК. Друг систематичен анализ разглежда самостоятелното изследване или комбинация от серумни биомаркери като СА 125, СА 72-4, Са 50, Са 242, без или заедно с СА 19-9 за подобряване на неговата специфичност и чувствителност.<sup>34</sup> Засега нито единичен възлехигратен маркер, нито комбинацията от тях показват превъзходство над СА 19-9 по отношение на диагностика и прогноза и не се използват в клиничната практика. Най-вероятна причина е липсата на стандартизация и валидирането им в по-големи кохорти.

СА 242. Той възлехигратен антиген, съдържащ сиалова киселина, чието повишение корелира с това на СА 19-9 при пациенти с ПДАК. Освен при ПДАК, където са докладвани най-високи концентрации, СА 242 се установява повишен и при цервикален карцином или карцином на хранопровода.<sup>35</sup> Метаанализ, публикуван през 2015 г., анализира данните от 21 проучвания с 3497 участници и сравнява диагностичното значение на СА 19-9, СЕА и СА 242 при ПДАК.<sup>36</sup> Обобщената чувствителност на СА 242 е 67.8% със специфичност 83%. При комбинирането му с СА 19-9 се постига чувствителност от 90%. Самостоятелното му определяне не дава предимства пред самостоятелно тестване на СА 19-9 и не се препоръчва за ранно откриване на ПДАК.

*Остеопонтин (OPN).* Той е белтък, свързан с екстрацелуларния матрикс (ЕСМ). Докладвани са повишени стойности на остеопонтин в серум, изследван предоперативно от пациенти с ПДАК, с чувствителност 80% и специфичност 97%.<sup>37</sup> Скорошно проучване показва, че комбинирано определяне на OPN и тъканния инхибитор на металопротеиназа 1 (TIMP-1) могат да разграничат ПДАК от хроничен панкреатит и здрави контроли. Добавянето към панела и на СА 19-9 повишава диагностичната точност на комбинираното изследване на маркерите и дава предимство пред самостоятелното им изследване.<sup>38</sup> Липсата на стандартизиран автоматичен метод за определяне на OPN ограничава неговата клинична приложимост само до изследването му като част от проучвания.

*TIMP-1.* Този маркер оказва инхибиторен ефект върху повечето матриксни металопротеинази и едновременно с това играе роля в регулацията на клетъчната пролиферация и апоптоза.<sup>39</sup> Показва чувствителност 47.1%, специфичност 69.2% и AUC 0.64, като заедно с матриксната металопротеиназа-9 (MMP-9) не демонстрират превъзходство над самостоятелното определяне на СА 19-9 като маркер за диагностика на ПДАК.<sup>40</sup>

*Инсулиноподобен растежен фактор свързващ протеин 1 (IGFBP-1).* Той е таргетен протеин на инсулина и потиска активността на инсулиноподобния растежен фактор 1. *Wolpin et al.* съобщават резултати от малко проучване, според което ниските концентрации на IGFBP-1 предсказват повишен риск от ПДАК.<sup>41</sup> Пилотно проучване, публикувано през 2016 г., докладва предимства на комбинирано тестване на IGFBP2 и IGFBP3 пред самостоятелно определяне на СА 19-9 за ранно откриване на ПДАК и може да разграничи начален стадий от здрави контроли.<sup>42</sup>

**Остеопротегерин (OPG).** Той е член на семейството на рецептора на тумор-некротиращия фактор (TNF) и се асоциира главно с ролята му в регулацията на костната обмяна, но е въввлечен и в процеси на канцерогенеза. Комбинирането му в панел с вътреклетъчната адхезионна молекула (ICAM-1) и СА 19-9 показва потенциал за разграничаване на ПДАК от здрави контроли с чувствителност 78% и специфичност 94%.<sup>43</sup> В контраст с тези резултати *Nolen et al.* съобщават за проспективно събрани данни в голяма скринингова кохорта с комбинирано изследване на панел от маркери, включващ OPN, OPG и СА19-9, които не показват предимство за дискриминация на ПДАК от здрави контроли.<sup>44</sup>

**Галектин-3.** Съставлява семейство от белтъци с различни функции, които споделят сходен афинитет за свързване към бета-галактозид и съдържат въглехидратен компонент в структурата си. До момента са идентифицирани 11 галектини, сред които най-добре проучени са галектин 1, 3 и 9. Галектин-3 е химерен по структура и първоначално е описан като белтък, разположен по външната мембрана на макрофаги (Mac-2 антиген), а по-късно е установен и в ендотелни клетки, имунни клетки и фибробласти. Има проучвания, че променената експресия на галектини при ПДАК може да има роля в туморната канцерогенеза, пролиферация, прогресия, ангиогенеза, метастазирание и имунен отговор. Това се използва като база за интензивни проучвания за значението им като маркери в диагностиката, прогнозата и проследяването на ПДАК.<sup>45</sup> Метаанализ, публикуван през 2019 г. от *Sun et al.*, обобщава данни от 11 ретроспективни проучвания с общо 1227 участници.<sup>46</sup> Резултатите показват, че повишената експресия на галектини не е свързана с подобрена ОП при ПДАК (HR 1.19; 95%CI 0.67-2.11). Степента на експресия на галектин-3 не корелира

директно и с прогнозата (HR 0.99; 95%CI 0.40-2.46). Обобщената чувствителност е 0.64 (95%CI 0.41-0.82), специфичност 0.76 (95%CI 0.59-0.88), положителна предсказваща стойност 2.70 (95%CI 1.21-6.1) и отрицателна предсказваща стойност 0.47 (95%CI 0.23-0.98). Показателят AUC за галектин-3 е изчислена на 0.77. Авторите съобщават и за вероятно значение на галектин-3 като диагностичен маркер, но тази хипотеза изисква бъдещи проспективни проучвания, за да бъде доказана.

**Муцини.** Те са семейство гликопротеини, разположени по повърхността на епителните клетки на стомашно-чревния тракт, и изпълняват разнообразни функции. Нормалната панкреасна тъкан експресира редица муцини като MUC1, MUC5B, MUC6, MUC11, MUC12, MUC17, MUC20 и MUC21, докато други членове на семейството остават неоткриваеми. При ПДАК се счита, че муцините имат значение за развитие на метастази, химиорезистентност и туморогенност. Скорошни метаанализи идентифицират MUC1, MUC4, MUC5AC и MUC16 като ключови биомаркери в диагностиката на ПДАК.<sup>47, 48</sup> Повишената серумна концентрация на MUC5AC се свързва с повишена ефективност за разграничаване на резектабилен ранен стадий на ПДАК от здрави контроли и пациенти с хроничен панкреатит. Диагностичната точност на маркера за отиференциране на резектабилен карцином от здрави контроли се повишава, когато той се ползва в комбинация с СА 19-9. Комбинираното определяне на СА 19-9, MUC5AC и MUC16 (СА 125) повишава диагностичната чувствителност с постигната почти 100% специфичност.<sup>49</sup>

**Фукозилиран хаптоглобин (Fuc-Hpt).** Скорошни проучвания възлагат надежди на този нов биомаркер при ПДАК като при ROC-анализи той се показва равностоен на утвърдения СА 19-9 и корелира със ста-



гия на болестта.<sup>50</sup> Основно негово предимство се счита способността му да идентифицира чернодробни метастази, които все още не могат да се открият с образни методи, поради това, че се синтезира в повишени количества от метастатични маси в черния дроб.<sup>51</sup>

### *Изоформи на аполипопротеин (APOs).*

Синтезират се в черния дроб и тънките черва, служат като транспортни белтъци за пренос на липиди и по този начин – като лиганди за рецепторите на клетъчните мембрани, ензимни кофактори и структурни компоненти на липопротеините (след свързването им с липиди).<sup>52</sup> Има съобщения за диагностичното и прогностично значение на АРОА2, АРОС1, АРОС2 и АРОЕ при ПДАК. Налице са доказателства, че АРОА2, по-специално АРОА2-АТQ/АТ, може да разграничи ранен стадий на ПДАК от здрави контроли, както и да идентифицира пациенти с повишен риск от развитие на злокачествена болест на панкреаса. Стойността на АUC за АРОА2-АТQ/АТ е по-висока от тази на СА 19-9 при откриване на ранен стадий ПДАК.<sup>53</sup> Проспективно проучване публикува през 2019 г. данни, че комбинация на АРОА2 с СА 19-9 може да установи ПДАК до 18 месеца преди диагностицирането му с образен метод и препоръчва използването ѝ като първа стъпка още преди образно изследване.<sup>54</sup> Повишени концентрации на АРОС1, измерени предоперативно, корелират с по-лоша прогноза и се счита, че маркерът има потенциал да предсказва агресивност на болестта.<sup>55</sup> В свое проучване *Xie et al.* съобщават подобни резултати за АРОС2, считайки, че може да бъде ползван като независим прогностичен маркер за преживяемост при пациенти след резекция на ПДАК.<sup>56</sup>

### **Серумни растежни фактори**

*Съдов ендотелен растежен фактор (VEGF).* Има данни, че играе важна роля в

развитието на ПДАК, а експресията на VEGF-A е предсказващ маркер както за наличие на далечни метастази, така и за по-лоша прогноза.<sup>57</sup>

### **Серумни цитокини и хемокини**

*Макрофаг-инхибиторен цитокин-1/растежен диференциращ фактор-15 (M1C-1/GDF15).* Принадлежи към TGF- $\beta$  суперсемейството на цитокините, въввлечени в процесите на възпаление и канцерогенеза. Повишението на концентрацията му в серум се наблюдава при редица патологични процеси, включително сърдечна и бъбречна недостатъчност.<sup>58</sup> Метаанализ, публикуван през 2018 г. и обхващащ 14 проучвания с 2826 пациенти, цели да сравни диагностичното значение на M1C-1/GDF15 спрямо СА 19-9 за откриване на ПДАК. Докладваната чувствителност за M1C-1/GDF15 е 80%, специфичността е 88%, а предсказващата диагностична стойност (DOR) е 24.57, превъзхождайки тази на СА19-9 (DOR 17.76). В допълнение към тези резултати АUC на M1C-1/GDF15 за диагностициране на ПДАК е 0.8945, което умерено превишава АUC за СА19-9. Заключението на авторите е, че M1C-1/GDF15 има сравнима с СА19-9 диагностична точност, но поради голямата хетерогенност на проучванията резултатите следва да се интерпретират с особено внимание.<sup>59</sup> Друго проучване, публикувано през 2020 г., докладва данни от използване на M1C-1/GDF15 като скринингов маркер при проспективно набрана кохорта от пациенти с висок риск (фамилност и генетични фактори) за ПДАК. Резултатите показват, че M1C-1/GDF15 има умерен потенциал да диференцира пациенти, които в последствие биват диагностицирани с ПДАК посредством ендоскопски ултразвук или биопсия.<sup>60</sup>

**Интерлевкини.** Те са цитокини, съставляващи съществена част от цитокините, представени в туморното микрообкръжение. Въпреки многобройните проучвания интерлевкини като биомаркери при ПДАК, засега резултатите са разнопосочни. Има значима хетерогенност между проучванията с несигурни и недостатъчни доказателства, които да подкрепят тяхната употреба в рутинната клинична практика.<sup>61</sup>

### Серумни адхезионни молекули

**СЕА-свързани клетъчни адхезионни молекули (СЕАСАМ).** Това са протеини, които принадлежат към семейството на имуноглобулините. Най-добре проучените СЕАСАМ молекули, имащи отношение към карциногенезата, са СЕАСАМ1, СЕАСАМ5 (широко познат като СЕА) и СЕАСАМ6. Двете СЕАСАМ5 и СЕАСАМ6 са свързани към мембраната посредством гликозил-фосфатидил-инозитол връзка, докато СЕАСАМ1 се прикрепя към клетъчната мембрана чрез трансмембранни домейни. Макар и редица проучвания да докладват за повишени концентрации на СЕАСАМ1 при редица неопластични болести, включително ПДАК, недостатъчната чувствителност и специфичност пречат за използването му като маркер.<sup>62-65</sup> Засега ролята на СЕАСАМ-молекулите, включително СЕАСАМ1, се измества от диагностика към терапия – СЕАСАМ1 е включен в антитуморната имунотерапия.<sup>66, 67</sup>

**ICAM-1.** Той е гликопротеин със значение за адхезията на клетка към клетка и на клетка към извънклетъчен матрикс, но действа също и като макрофагеален хематрактант.<sup>68</sup> Въпреки че в предходни проучвания серумната концентрация на ICAM-1 показва превъзходство над СА 19-9 като диагностичен маркер за ПДАК, неспособността му да разграничи ранен от късен стадий на болестта ограничава приложението му в клиничната практика.<sup>69, 70</sup>

### Заключение

Заради липса на ранна диагностика и заради лошата преживяемост на пациенти с ПДАК дори и след хирургично лечение през последните две десетилетия интензивно се проучват нови възможности за намиране на диагностични и прогностични маркери. В литературата са публикувани данни за повече от 300 биомаркера, потенциално полезни за тази задача. Резултатите обаче все още са разнопосочни, с недостатъчно доказателства за клиничната им валидност и на този етап СА 19-9 остава маркер на избор при тази онкологична болест, независимо от ограниченията. За преодоляване на тези ограничения проучванията се насочват в няколко посоки: (1) търсене на оптималната биологична проба (серум, урина, слюнка, панкреатичен сок, течност от киста, фецес,) в която маркерът да е с максимална концентрация, да е стабилен, да бъде възможно надеждното му определяне и да е лесна за добиване; (2) откриване на различен тип биомаркери – белтъци, гликопротеини, микроРНК, екзозоми, циркулиращи туморни клетки, циркулираща свободна туморна ДНК; (3) съставяне на панели от няколко биомаркера, определяни едновременно.<sup>71</sup> Нерешени са въпросите за оптималната гранична стойност при употреба на СА 19-9 като диагностичен и прогностичен маркер, оптималното понижение в концентрацията на маркера в отговор на лечение, намиране на най-подходящ маркер, който да се препоръча за скрининг и ранна диагностика. Необходимо са многоцентрови рандомизирани проучвания и прилагане на нови аналитични методи за намиране на отговор.

### ЛИТЕРАТУРА

1. The Lancet Gastroenterology Hepatology. Pancreatic cancer: A state of emergency? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 81

2. Khalaf N, El-Serag HB, Abrams HR, et al. Burden of pancreatic cancer: From epidemiology to practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 876-884
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424
4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200-1210
5. Klaiber U, Leonhardt CS, Strobel O, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403: 917-932
6. Chang MC, Wu CH, Yang SH, et al. Pancreatic cancer screening in different risk individuals with family history of pancreatic cancer-a prospective cohort study in Taiwan. *Am J Cancer Res* 2017; 7: 357-369
7. Henrikson NB, Aiello Bowles EJ, Blasi PR, et al. Screening for pancreatic cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019; 322: 445-454
8. Takaori K, Bassi C, Biankin A, et al. IAP/EPC study group on the clinical managements of pancreatic cancer. International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club (EPC) consensus review of guidelines for the treatment of pancreatic cancer. *Pancreatolgy* 2016; 16: 14-27
9. Gui JC, Yan WL, Liu XD. CA19-9 and CA242 as tumor markers for the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Clin Exp Med* 2014; 14: 225-233
10. Jimenez-Luna C, Torres C, Ortiz R, et al. Proteomic biomarkers in body fluids associated with pancreatic cancer. *Oncotarget* 2018; 9: 16573-16587
11. Ning S, Wei W, Li J, et al. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 Levels in gastric and colorectal cancer patients. *J Cancer* 2018; 9: 494-501
12. Kriz D, Ansari D, Andersson R. Potential biomarkers for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol* 2020; 22: 2170-2174
13. Binicier OB, Pakoz ZB. CA 19-9 levels in patients with acute pancreatitis due to gallstone and metabolic/toxic reasons. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2019; 65: 96-970
14. Chia CL, Lee AY, Shelat VG, et al. Does diabetes mellitus affect presentation, stage and survival in operable pancreatic cancer? *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5: 38-42
15. Choe JW, Kim HJ, Kim JS, et al. Usefulness of CA 19-9 for pancreatic cancer screening in patients with new-onset diabetes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 263-268
16. Lee T, Teng TZJ, Shelat VG. Carbohydrate antigen 19-9 – tumor marker: Past, present, and future. *World J Gastrointest Surg* 2020; 12 (12): 468-490
17. Kim JE, Lee KT, Lee JK, et al. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 182-186
18. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 105-119
19. Daamen LA, Groot VP, Heerkens HD, et al. Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *HPB* 2018; 20 (4): 297-304
20. NCCN Guedilines Version 1.2021 Pancreatic Adenocarcinoma
21. Brown EG, Canter RJ, Bold RJ. Preoperative CA 19-9 kinetics as a prognostic variable in radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2015; 111: 293-298
22. De Rosa A, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 13-20
23. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, et al. Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD); Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD); Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR); Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER); Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD); Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED); Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO); Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT); Association Française de Chirurgie (AFC) Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis* 2018; 50: 1257-1271

- 
24. Heger U, Sun H, Hinz U, et al. Induction chemotherapy in pancreatic cancer: CA 19-9 may predict resectability and survival. *HPB (Oxford)* 2020; 22: 224-232
  25. Macedo FI, Ryon E, Maithel SK, et al. Survival outcomes associated with clinical and pathological response following neoadjuvant FOLFIRINOX or gemcitabine/nab-paclitaxel chemotherapy in resected pancreatic cancer. *Ann Surg* 2019; 270: 400-413
  26. Humphris JL, Chang DK, Johns AL, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 1713-1722
  27. Hall C, Clarke L, Pal A, et al. A review of the role of carcinoembryonic antigen in clinical practice. *Ann Coloproctol* 2019; 35: 294-305
  28. Meng Q, Shi S, Liang C, et al. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 4591-4598
  29. Xing H, Wang J, Wang Y, et al. Diagnostic value of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen for pancreatic cancer: A meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 8704751
  30. Luo G, Xiao Z, Long J, et al. CA125 is superior to CA19-9 in predicting the resectability of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 2092-2098
  31. Liu L, Xu HX, Wang WQ, et al. Serum CA125 is a novel predictive marker for pancreatic cancer metastasis and correlates with the metastasis-associated burden. *Oncotarget* 2016; 7: 5943-5956
  32. Haglund C. Tumour marker antigen CA125 in pancreatic cancer: A comparison with CA19-9 and CEA. *Br J Cancer* 1986; 54: 897-901
  33. Meng Q, Shi S, Liang C, et al. Diagnostic accuracy of a CA125-based biomarker panel in patients with pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer* 2017; 8: 3615-3622
  34. van Manen L, Groen JV, Putter H, et al. Stage-specific value of carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen serum levels on survival and recurrence in pancreatic cancer: A single center study and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (10): 2970
  35. Dou H, Sun G, Zhang L. CA242 as a biomarker for pancreatic cancer and other diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 162: 229-239
  36. Zhang Y, Yang J, Li H, et al. Tumor markers CA19-9, CA242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 11683-11691
  37. Koopmann J, Fedarko NS, Jain A, et al. Evaluation of osteopontin as biomarker for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 487-491
  38. Poruk KE, Firpo MA, Scaife CL, et al. Serum osteopontin and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 as diagnostic and prognostic biomarkers for pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2013; 42: 193-197
  39. Lee SJ, Yoo HJ, Bae YS, et al. TIMP-1 inhibits apoptosis in breast carcinoma cells via a pathway involving pertussis toxin-sensitive G protein and c-Src. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312: 1196-1201
  40. Joergensen MT, Br unner N, De Muckadell OB. Comparison of circulating MMP-9, TIMP-1 and CA19-9 in the detection of pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 587-592
  41. Wolpin BM, Michaud DS, Giovannucci EL, et al. Circulating insulin-like growth factor binding protein-1 and the risk of pancreatic cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 7923-7928
  42. Yoneyama T, Ohtsuki S, Honda K, et al. Identification of IGFBP2 and IGFBP3 as compensatory biomarkers for CA19-9 in early-stage pancreatic cancer using a combination of antibody-based and LC-MS/MS-based proteomics. *PLoS One* 2016; 11: e0161009
  43. Brand RE, Nolen BM, Zeh HJ, et al. Serum biomarker panels for the detection of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 805-816
  44. Nolen BM, Brand RE, Prosser D, et al. Prediagnostic serum biomarkers as early detection tools for pancreatic cancer in a large prospective cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e94928
  45. Yi N, Zhao X, Ji J, et al. Serum galectin-3 as a biomarker for screening, early diagnosis, prognosis and therapeutic effect evaluation of pancreatic cancer. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 11583-11591
  46. Sun Q, Zhang Y, Liu M, et al. Prognostic and diagnostic significance of galectins in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 309
  47. Wang S, You L, Dai M, et al. Quantitative assessment of the diagnostic role of mucin family members in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann Transl Med* 2021; 9: 192



48. Kaur S, Kumar S, Momi N, et al. Mucins in pancreatic cancer and its microenvironment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 607-620
49. Yue T, Maupin KA, Fallon B, et al. Enhanced discrimination of malignant from benign pancreatic disease by measuring the CA 19-9 antigen on specific protein carriers. *PLoS One* 2011; 6: e29180
50. Kamada Y, Kinoshita N, Tsuchiya Y, et al. Reevaluation of a lectin antibody ELISA kit for measuring fucosylated haptoglobin in various conditions. *Clin Chim Acta* 2013; 417: 48-53
51. Miyoshi E, Kamada Y. Application of glycoscience to the early detection of pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2016; 107: 1357-1362
52. Terentes-Printzios D, Vlachopoulos C, Vyssoulis G, et al. Lipids, apolipoproteins and their ratios in relation to arterial stiffness in never-treated hypertensives. *Eur Heart J* 2010; 31: 102-103
53. Honda K, Katzke VA, Hüsing A, et al. CA19-9 and apolipoprotein-A2 isoforms as detection markers for pancreatic cancer: A prospective evaluation. *Int J Cancer* 2019; 144: 1877-1887
54. Sato Y, Kobayashi T, Nishiumi S, et al. Prospective study using plasma apolipoprotein a2-isoforms to screen for high-risk status of pancreatic cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12 doi: 10.3390/cancers12092625
55. Takano S, Yoshitomi H, Togawa A, et al. Apolipoprotein C-1 maintains cell survival by preventing from apoptosis in pancreatic cancer cells. *Oncogene* 2008; 27: 2810-2822
56. Xue A, Chang JW, Chung L, et al. Serum apolipoprotein C-II is prognostic for survival after pancreatic resection for adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2012; 107: 1883-1891
57. Ai KX, Lu LY, Huang XY, et al. Prognostic significance of S100A4 and vascular endothelial growth factor expression in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1931-1935
58. Fairlie WD, Zhang HP, Wu WM, et al. The propeptide of the transforming growth factor-beta superfamily member, macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1), is a multifunctional domain that can facilitate protein folding and secretion. *J Biol Chem* 2001; 276: 16911-16918
59. Yang Y, Yan S, Tian H, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 vs carbohydrate antigen 19-9 as a biomarker for diagnosis of pancreatic cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e9994
60. O'Neill RS, Emmanuel S, Williams D, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1/growth differentiation factor-15 in premalignant and neoplastic tumours in a high-risk pancreatic cancer cohort. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1660-1673
61. Sakamoto H, Kimura H, Sekijima M, et al. Plasma concentrations of angiogenesis-related molecules in patients with pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 105-112
62. Gebauer F, Wicklein D, Horst J, et al. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAM) 1, 5 and 6 as biomarkers in pancreatic cancer. *PLoS One* 2014; 9: e113023
63. Arabzadeh A, Chan C, Nouvion AL, et al. Host-related carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1 promotes metastasis of colorectal cancer. *Oncogene* 2013; 32: 849-860
64. Simeone DM, Ji B, Banerjee M, et al. CEACAM1, a novel serum biomarker for pancreatic cancer. *Pancreas* 2007; 34: 436-443
65. Gong DY, Fu HX, Peng Y, et al. Diagnostic value of serum CEACAM1 in patients with pancreatic cancer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011; 31: 164-166
66. Dankner M, Gray-Owen SD, Huang YH, et al. CEACAM1 as a multi-purpose target for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1328336
67. Pandey R, Zhou M, Islam S, et al. Carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 6 (CEACAM6) in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA): An integrative analysis of a novel therapeutic target. *Sci Rep* 2019; 9: 18347
68. Roland CL, Dineen SP, Toombs JE, et al. Tumor-derived intercellular adhesion molecule-1 mediates tumor-associated leukocyte infiltration in orthotopic pancreatic xenografts. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235: 263-270
69. Mohamed A, Saad Y, Saleh D, et al. Can serum ICAM 1 distinguish pancreatic cancer from chronic pancreatitis? *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 4671-4675
70. Markocka-Maczka K. Concentration of serum soluble forms of ICAM-1 (sVCAM-1) and VCAM-1 (sVCAM-1) in patients with chronic pancreatitis and in patients with pancreatic carcinoma. *Wiad Lek* 2003; 56: 147-151
71. O'Neill RS, Stoita A. Biomarkers in the diagnosis of pancreatic cancer: Are we closer to finding the golden ticket? *World J Gastroenterol* 2021; 27 (26): 4045-4087





////////////////////////////////////

**ОБРАЗНИ КРИТЕРИИ ЗА РЕЗЕКТАБИЛНОСТ ПРИ  
ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ –  
ЕВОЛЮЦИЯ И ПРИЛОЖИМОСТ**

////////////////////////////////////

**д-р Радослав Петков, дм**

*УМБАЛ Софиямед, София*



# ОБРАЗНИ КРИТЕРИИ ЗА РЕЗЕКТАБИЛНОСТ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ – ЕВОЛЮЦИЯ И ПРИЛОЖИМОСТ

*д-р Радослав Петков, дм*

УМБАЛ *Софиямед*, София

## ОБЗОР

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) е един от най-често срещаните карциноми на гастроинтестиналния тракт, като заболяемостта му през последните години рязко нараства. Прогнозата на болестта е песимистична: петгодишната преживяемост не надхвърля 5%. Единствен шанс за дефинитивно излекуване е радикалната хирургия, но към момента на поставяне на диагнозата карциномът обикновено е напреднал, с локална инвазия и далечна дисеминация. Това определя значението на първичното стадиране на ПДАК: от една страна, при резектабилни тумори да се предложи потенциално куративна хирургия, а от друга, да се спести тежка и обречена на неуспех операция на нерезектабилни лезии. През последните години неоадювантните химиотерапия и лъчехимиолечение предоставят възможност за постигане на локална регресия на тумора и превръщането на гаден нерезектабилен карцином в резектабилен. Така при рестадиране на ПДАК след неоадювантно лечение целта е да се идентифицират пациенти с отговор, при които шансът за постигане на радикална резекция е добър. Статията е обзор на съвременните доказателства за ефективност на образните методи за дефиниране на резектабилност.

## Увод

Съвременната хирургична техника позволява провеждане на интервенции с голям обем и сложност върху панкреаса, при относително ниски морбидност и морталитет. Така в центрове с голям опит постоперативната заболяемост и смъртност след мащабни операции за панкреасен дуктален карцином (ПДАК) е 1-3%.<sup>1, 2</sup> Радикалната хирургия е единственото лечение, което

предлага възможност за дефинитивно излекуване, но 5-годишната преживяемост на пациентите достига 25%.<sup>3, 4</sup> Проблем е, че към момента на поставяне на диагнозата не повече от 20% от пациентите са с резектабилна болест<sup>5</sup>; това е основна причина за ниска 5-годишна преживяемост (не повече от 5%) в общата популация с ПДАК<sup>6</sup>. Затова главна цел на първичното стадиране е да определи при кои пациенти може да се разчита на радикална резекция и кои трябва да

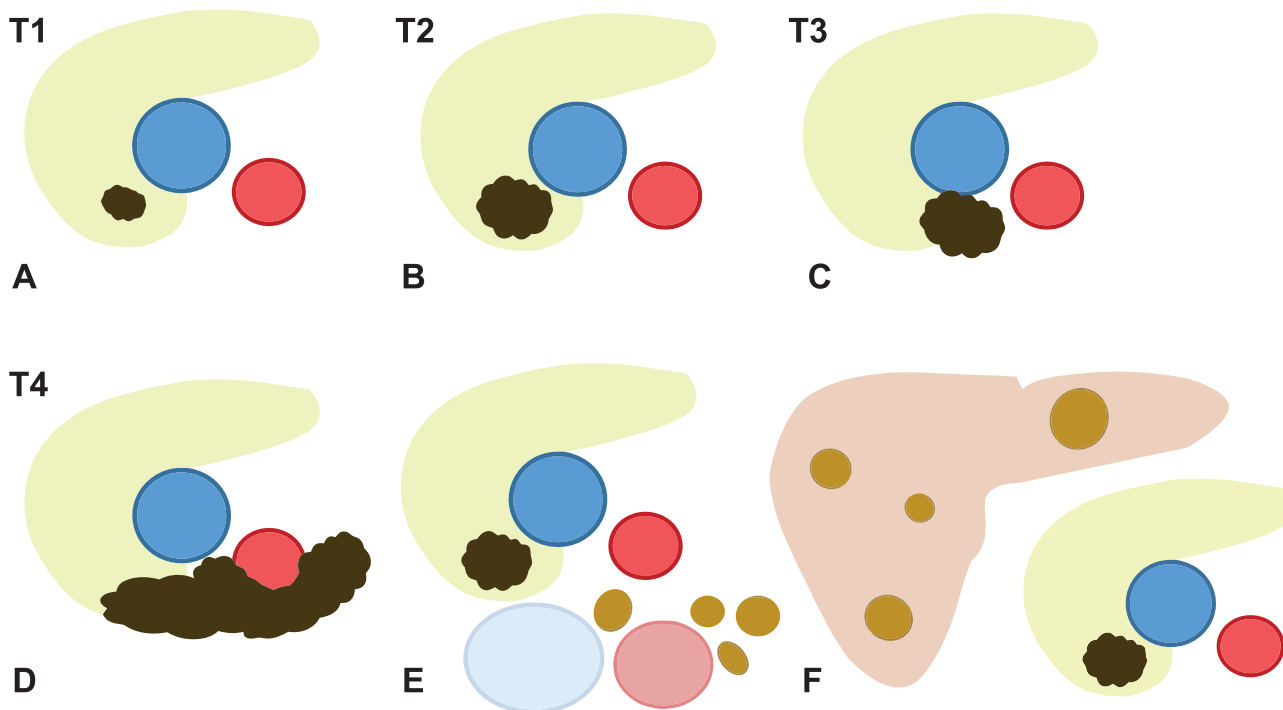
се насочат за химиотерапия и лъчехимиолечение, включително в неoadювантен аспект (Фиг. 1).<sup>7</sup>

## Първоначално стадиране

**Критерии за резектабилност при ПДАК.** Постигането на тотална резекция на тумора (наличие на туморни клетки на не по-малко от 1 mm от резекционните линии при хистологично изследване на резектата – R0) подобрява прогнозата при ПДАК.<sup>8</sup> Съвременните хирургични техники позволяват резекция и реконструкция на ангажираните съдове (мезентериални, цъолиачни или портална вена и чернодробна артерия), така че сама по себе си съдовата инвазия не изключва резектабилност.<sup>9</sup> Ред проучвания обаче показват, че рискът от R1-резекция е по-висок, когато са ангажирани съдовете и се налага

съдова реконструкция.<sup>10, 11</sup> Това променя парадигмата пред образното изследване за първично стадиране на ПДАК – вместо проста оценка на техническата резектабилност на тумора, стои задачата да се реши постижима ли е R0-резекция, най-вече по отношение на засягането на съдовете.<sup>7, 9</sup>

Още от 2006 г. се разработват и изпитват в клинични условия системи за оценка на резектабилността на ПДАК с оглед ангажиране на съдовете в горния абдомен.<sup>7, 9, 12-14</sup> Повечето от предлаганите системи са тристепенни и освен резектабилна и локално адвансирала болест, включват и т.нар. гранично резектабилен ПДАК. В най-общи линии като гранично резектабилна лезия се определя тази, при която резекцията, включително със съдова реконструкция, е технически възможна; вероятността за постигане на R0-резекция обаче е по-мал-



**Фигура 1.** Стадиране на ПДАК: (А, В) стадий I – първичният тумор е ограничен в панкреаса, заобиколен от интактна панкреасна тъкан (съответно T1 < 2 cm, T2 > 2 cm), без лимфаденопатия или дистантни метастази; (С) стадий IIA – туморът се разпространява извън панкреаса, без засягане на съдове, лимфаденопатия или далечни метастази; (Е) стадий IIB – лимфаденопатия; (D) засягане на съдовете; (F) далечни метастази (Zins et al, Radiology 2018)

## ОБРАЗНИ КРИТЕРИИ ЗА РЕЗЕКТАБИЛНОСТ ...

ка. Понастоящем най-широко се използват критериите за резектабилност на National Comprehensive Cancer Network (NCCN), представени в Табл. 1.<sup>13</sup> Тези критерии са и добре валидирани: *Rhee et al.* в скорошен обзор цитират постигане на R0-резекция при 73% от определените като резектабилни, при 55% от определените като гранично резектабилни и при 16% при определените като нерезектабилни ПДАК-и.<sup>20</sup>

Подобни, макар и донякъде по-реструктивни, са критериите на M.D. Anderson (Табл. 2)<sup>12</sup>, докато критериите на American Society of Clinical Oncology (ASCO) са значително по-консервативни и не допускат резектабилност, дори само при контакт на масата с портална или горна мезентериална вена<sup>7,14</sup>.

Бележите на инвазия в прилежащите съдове, включени в критериите за резекта-

Таблица 1. Критерии за резектабилност на ПДАК с оглед съдовата инвазия (NCCN, VI.2021)

Съд	Резектабилен	Гранично резектабилен	Нерезектабилен
Портална вена/горна мезентериална вена	Няма контакт на тумора с вената или контакт с < 180° от циркуференцията ѝ, без неравност на контура	Контакт > 180° или < 180° с неравност на контура или тромбоза, но с възможност за реконструкция, контакт с долна празна вена	Обструкция без възможност за реконструкция, контакт с най-проксималния йеюнален контрибутор
Обща чернодробна артерия	Няма контакт	Контакт без достигане до трункус целиакус или до бифуркацията	Контакт с достигане до трункус целиакус или до бифуркацията
Трункус целиакус	Няма контакт	Няма контакт (карцином на глава), контакт < 180° (карцином на тяло/опашка)	Контакт > 180°, всякакъв контакт с аортата
Горна мезентериална артерия	Няма контакт	Контакт < 180°	Контакт > 180°, контакт с най-проксималния йеюнален клон, контакт с аорта

Таблица 2. Критерии за резектабилност на ПДАК спрямо съдова инвазия (M.D. Anderson Cancer Center)

Съд	Резектабилен	Гранично резектабилен	Нерезектабилен
Горна мезентериална артерия	Няма ангажиране; свободен мастен план между тумор и артерия	Контакт на тумора със стената на съда по не повече от 1/2 от циркуференцията му (180°); уплътняване на периартериалната мастна тъкан или конвексно проминиране на тумора по посока на съда	Обхващане на съда (> 180° от циркуференцията му)
Трункус целиакус/обща чернодробна артерия	Няма ангажиране	Контакт или обхващане на къс сегмент от общата чернодробна артерия (типично на нивото на отделяне на гастродуоденалната артерия); възможно е да се наложи съдова реконструкция	Обхващане, без техническа възможност за реконструкция, обикновено поради разпространение на тумора до ниво на отделяне на лиенална артерия/артерия гастрика sinistra или до отделяне на трункуса от аортата
Горна мезентериална вена/портална вена	Проходими	Къса сегментна оклузия със свободен съд на достатъчно протежение за реконструкция	Оклузия без техническа възможност за реконструкция

билност на ПДАК, са обект на проучване още от началото на 90-е години на 20. век. През 1992 г. *Ishikawa et al.* установяват, че постоперативните резултати, включително 5-годишната преживяемост, след разширена панкреатектомия, са по-добри при пациенти без свързана с тумора промяна в калибъра на портална и горна мезентериална вени, при едностранна стеноза поради ангажиране и при ангажиране на по-малко от 1.2 cm от протежението на тези съдове.<sup>9, 15</sup> Пет години по-късно *Lu et al.* проучват значението на контакта на тумора с циркумференцията на съда.<sup>16</sup> В това проспективно проучване, включващо 25 пациенти с радикална резекция или палиативна хирургия за ПДАК, авторите установяват, че контакт на тумора с над 50% (180°) от циркумференцията на артериален или венозен съд има чувствителност 84% и специфичност 98% по отношение на необходимостта от реконструкция в хода на операцията. Други автори посочват, че деформацията на портална и/или горна мезентериална вени (teardrop sign) е силно асоциирана с туморна инвазия.<sup>17</sup> По-ново проучване свързва протежението на контакта на тумор с портална и мезентериална вени с необходимостта от съдова резекция и с хистологично верифициране на туморна инвазия, установявайки 97.4% специфичност и 89.5% позитивна предиктивна стойност при обхващане на повече от 180° от циркумференцията.<sup>18</sup>; чувствителността обаче остава ниска. Интересно е, че авторите не намират връзка между степен на ангажиране на вените и успеха на резекция, дефинирана като постигане на R0; преживяемостта без прогресия (ПБП) и общата преживяемост (ОП) обаче е достоверно по-ниска при пациенти с по-значимо съдово ангажиране.

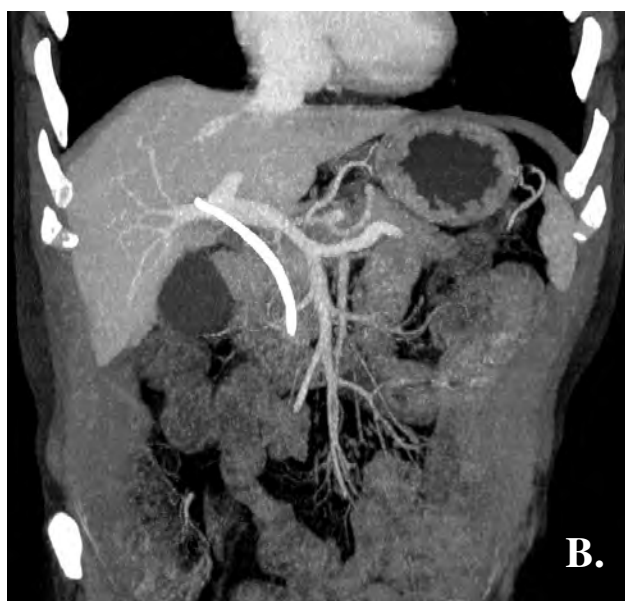
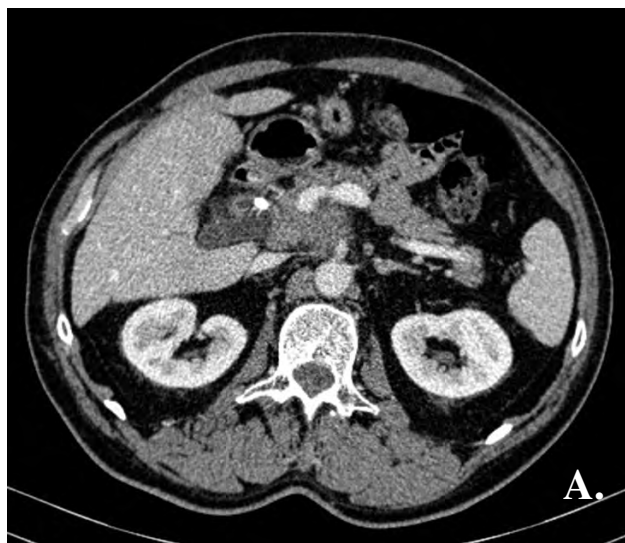
Критериите на всички групи са разработени първоначално на базата на мултидетекторна компютърна томография

(МДКТ), доколкото това е най-широко прилаганият метод при стадирането на ПДАК. Критериите обаче са напълно приложими и към магнитнорезонансната томография (МРТ) при условие, че протоколът включва динамично контрастно изследване, и са неприложими при трансабдоминално ултразвуково изследване (УЗИ), доколкото последното не позволява сигурна морфологична оценка на артериални и венозни съдове извън порта хепатис.

**Технически аспекти.** Белезите на съдова инвазия обикновено са дискретни и могат да се идентифицират сигурно само на образи с висока пространствена и контрастна разделителна способност. Качеството на образите определя непосредствено приложимостта на критериите за резектабилност спрямо конкретното изследване, така че всички автори обръщат специално внимание на техниката на МДКТ и МРТ, провеждани за оценка на резектабилност на ПДАК. При МДКТ се подчертава значението на изотропните пакети данни с голяма пространствена резолюция (малка дебелина на среза, за предпочитане под 1 mm, без интервал между срезовете), на използване на позитивен интравенозен контраст с подходящ избор на началния момент на сканиране (40-50 sec за панкреасна фаза, 65-70 sec за портенозна фаза) и на негативен (вода) перорален контраст и на използване на протоколи за съдова реконструкция (MIP) (Фиг. 2).<sup>7, 19, 20</sup> По отношение на МРТ-изследванията се обръща внимание на включването в протокола на DW-образи и динамично контрастно изследване, като част от авторите препоръчват и включване на магнитнорезонансна холангио-панкреатография.<sup>7, 19-21</sup>

**Мултидетекторна компютърна томография, магнитнорезонансна томография и ендоскопско ултразвуково изследване.** Първи избор на образно изследване за оценка на резектабилността на ПДАК





**Фигура 2.** Нерезектабилен ПДАК: (А) трансверзален МДКТ образ (0.6 тт дебелина на среза, 1.5 тт дебелина на реконструкцията) в порто-венозната фаза от изследването; контакт на масата с повече от половината от циркумференцията на порталната вена ( $> 180^\circ$ ); (В) съдова реконструкция на образите от същата серия (MIP протокол) – ясно се вижда стесняване на порталната вена

обикновено е МДКТ. Методът е относително достъпен и е добре валидиран. В скорошен метаанализ, включващ 29 оригинални статии, публикувани след 2000 г., Somers and Virat намират сумарна позитивна предик-

тивна стойност на МДКТ-изследванията по отношение на резектабилност (R0) от 81%, като фалшиво позитивните резултати са следствие предимно на неоткрити малки чернодробни метастази, метастази в нерегионални лимфни възли или перитонеална карциноматоза. Въпреки значителната хетерогенност на данните от проучванията, включени в този метаанализ, резултатите му показват, че броят на пациентите с резектабилна болест, на които не е предложена потенциално куративна хирургия, ще е малък.<sup>22</sup> Правят се директни съпоставки между МДКТ и МРТ при оценка на резектабилността на ПДАК. Chen et al. в проучване от 2016 г. не намират съществена разлика между двата метода за идентифициране на съдова инвазия и лимфни метастази и за определяне на резектабилност на тумора.<sup>23</sup> Rhee et al. цитират близки чувствителност и специфичност на МДКТ и МРТ при диагноза на ПДАК (съотв. 89-91% срещу 84-93% и 85-90% срещу 82-98%); за същите показатели при оценка на резектабилност се посочват съотв. 81% срещу 82% и 82% срещу 78%.<sup>20</sup> До подобен извод стигат и автори на други метаанализи и обзорни статии.<sup>19, 21</sup> Несъмнено предимство на МРТ е при откриване на малки чернодробни метастази. От 118 пациенти с потенциално резектабилен ПДАК, включени в проспективно мултицентрично проучване от 2018 г., МРТ открива чернодробни метастази по-малки от 1 см при 12 (10.2%).<sup>24</sup> Чувствителността и специфичността на метода в това проучване са съотв. 73.3% и 100% при типични метастази и 80% и 96.1% при всички (типични и атипични) чернодробни лезии. По-старо ретроспективно проучване, включващо 54 пациенти с ПДАК, установява чувствителност на МРТ по отношение на чернодробни метастази от 85% срещу 69% на МДКТ<sup>25</sup> при сходна чувствителност по отношение на първичен тумор. Предимството на МРТ

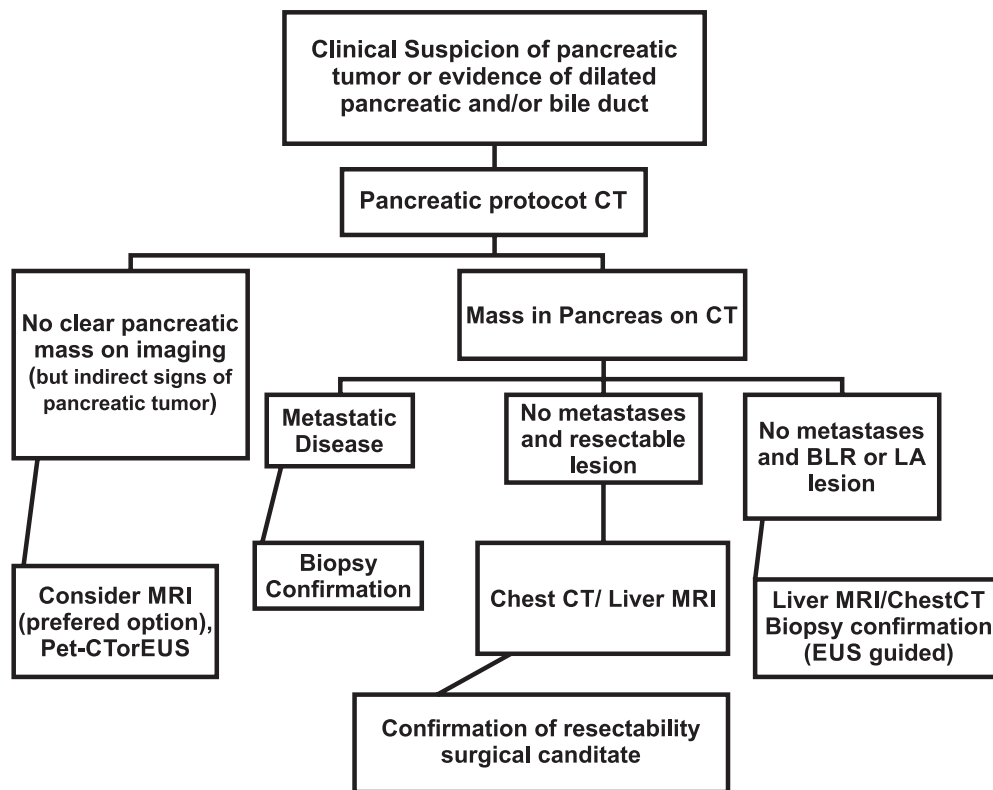
при откриване на малки чернодробни метастази и при характеризиране на лезии с нетипичен МДКТ-образ е изтъкнато и в редица обзорни статии и метаанализи.<sup>7, 19, 21</sup>

Резултатите от съпоставка на МДКТ и МРТ с ендоскопско ултразвуково изследване (ЕУЗИ) са нееднозначни. В обзорна статия, базирана на 66 оригинални публикации, Shrikhande et al. намират сходни чувствителност, специфичност и диагностична точност за трите метода при оценка на съдова инвазия и лимфни метастази, като ЕУЗИ отстъпва значително при идентифициране на чернодробни метастази поради ограничен обхват на изследването.<sup>21</sup> Друг систематичен анализ от 2014 г. обаче на базата на 30 проучвания (1554 пациенти) намира, че чувствителността на ЕУЗИ при оценка на съдова инвазия е достоверно по-добра (72%) от тази на МДКТ (63%) при сходна специфичност (съотв. 89% и 92%).<sup>26</sup>

Подобно е и заключението на Zhang et al. в обзор от 2018 г.<sup>19</sup> Всички автори обаче посочват като основно предимство на метода възможността за потвърдителна биопсия, а като основни недостатъци – ограничена достъпност, инвазивност и зависимост на резултатите от опита на оператора.<sup>7, 19-21</sup> Това дава основание на авторите да твърдят, че ролята на ЕУЗИ е основно при потвърдителна биопсия за пациенти с нерезектабилни лезии и при пациенти с клинични данни за ПДАК, но без идентифициран с МДКТ тумор (Фиг. 3).<sup>7</sup>

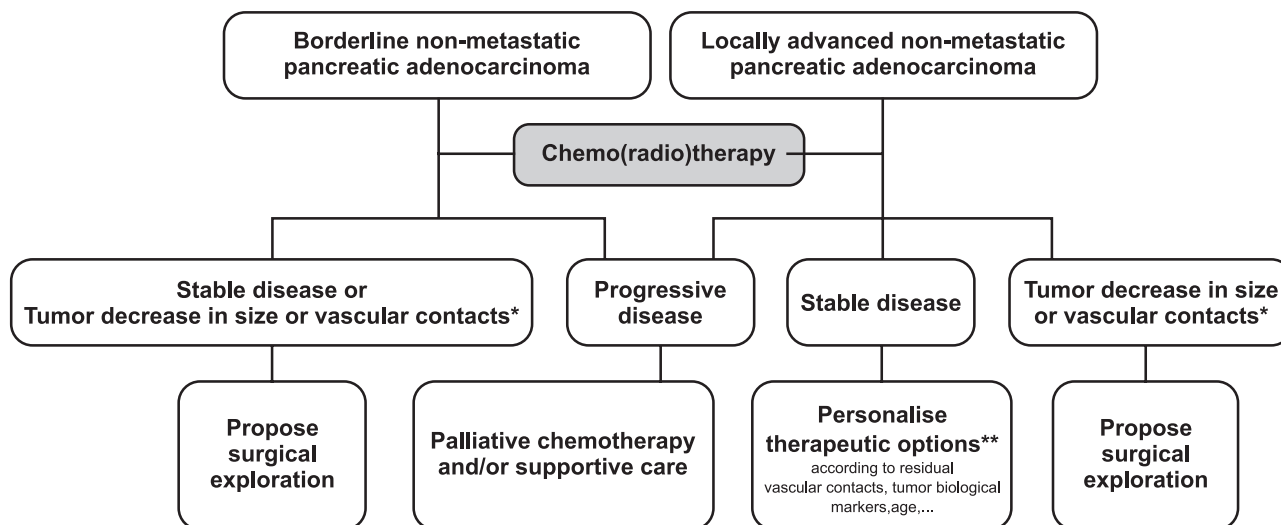
### Рестадиране

Към момента са натрупани достатъчно доказателства, че неоадювантната терапия (НАТ), особено след въвеждане на режимите FOLFIRINOX и mFOLFIRINOX, е в състояние да предизвика терапевтичен



Фигура 3. Стратегия за първоначално стадирание на ПДАК (Zins et al., Radiology 2018)

## ОБРАЗНИ КРИТЕРИИ ЗА РЕЗЕКТАБИЛНОСТ ...



Фигура 4. Стратегия за рестадиране на ПДАК след НАТ (Zins et al., Radiology 2018)

отговор и да позволи постигане на R0-резекция при пациенти с гранично резектабилен и дори локално адвансирал ПДАК.<sup>7</sup> При това нивата на постоперативна заболяемост и смъртност са сравнително ниски, а преживяемостта е по-добра, отколкото при първична резекция. Това поставя въпроса за оценка на вторичната резектабилност на тумора. Първоначалните резултати с МДКТ са разочароващи, макар и донякъде неочаквани – методът подценява терапевтичния отговор. В голямо проспективно проучване от 2001 г. със 133 пациенти (със стадираща лапароскопия като верифициращ метод) 55% от случаите, определени от рестадиращата МДКТ като нерезектабилни, са прекласирани на базата на лапароскопия с последващо постигане на R0-резекция.<sup>27</sup> По-късно ретроспективно проучване, обхващащо 129 пациенти от MD Anderson Cancer Center, потвърждава тези резултати.<sup>28</sup> В друго голямо проучване от 2013 г. МДКТ предвижда постигане на R0-резекция при 83% от пациентите без НАТ и само при 58% от пациентите след НАТ.<sup>29</sup> Причина за слабото представяне на образните методи, по-специално на МДКТ, при рестадиране на ПДАК след НАТ следва да се търси най-вече

в типичната за този карцином плътна десмопластична реакция – туморната строма не реагира на НАТ, а лечението може дори да предизвика допълнителна фиброза. Така стандартните критерии за оценка на терапевтичния отговор при солидни тумори (RECIST) се оказват непримени. Нещо повече, фиброзата предизвиква уплътняване на периваскуларната мастна тъкан, ретракция и деформация на съдовия контур, които се интерпретират като персистенция съдова инвазия.<sup>7</sup> За да се преодолеят тези ограничения, се предлагат нови критерии за оценка на резектабилност на ПДАК след НАТ. Проспективно проучване от 2014 г. демонстрира, че стандартните критерии (максимален размер на тумора и промяната в плътността при МДКТ-изследване) не корелират с възможността за радикална резекция. Авторите обаче откриват силна корелация между контакта на тумора със съдовете и постигането на R0-резекция, като позитивната предиктивна стойност на каквато и да е редукция на контакта с който и да е от съдовете на цъолиачната и мезентериалната оси е 91%.<sup>30</sup> Това предполага, че дори минимален отговор на терапия, идентифициран с образни изследвания, може

да индикира добър хистологичен резултат, който да оправдае хирургична експлорация.<sup>7</sup> Скорошен метаанализ от 2021 г. косвено подкрепя този подход. На базата на 6 проучвания *Park et al.* установяват, че чувствителността и специфичността по отношение на резектабилност са 45% и 85% при пациенти с ПДАК, определен като резектабилен на базата на МДКТ, проведен за рестадиране след НАТ (обикновен критерий). Когато в групата се включат и пациентите с болест, определена като гранично резектабилна (разширен критерий), чувствителността нараства до 81%, но специфичността намалява до 42%.<sup>31</sup>

## Заклучение

Адекватно проведеното образно изследване, най-вече МДКТ и МРТ, позволява да се предвиди възможността за постигане на радикална резекция (R0) на ПДАК с достатъчна степен на сигурност в условията на първоначално стадиране. Особеностите на биологията на този карцином обаче ограничават възможностите на образните методи и на базираните на тях критерии за резектабилност след НАТ. Очевидно се налага модифициране и разширяване на критериите за резектабилност на ПДАК след НАТ. Междувременно разумна възможност е обсъждане на хирургична експлорация при всеки пациент с макар и минимален терапевтичен отговор.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ricci C, Ingaldi C, Alberici L, et al. Blumgart Anastomosis after pancreaticoduodenectomy. a comprehensive systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *World J Surg* 2021; 45 (6): 1929-1939
2. Deng LH, Xiong JJ, Xia Q. Isolated roux-en-Y pancreaticojejunostomy versus conventional pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2017; 10 (1): 37-45
3. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas – 616 patients: Results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4 (6): 567-579
4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2001; 234 (6): 758-768
5. Laeseke PF, Chen R, Jeffrey RB, et al. Combining in vitro diagnostics with in vivo imaging for earlier detection of pancreatic ductal adenocarcinoma: challenges and solutions. *Radiology* 2015; 277 (3): 644-661
6. Chang ST, Jeffrey RB, Patel BN, et al. Preoperative multidetector CT diagnosis of extrapancreatic perineural or duodenal invasion is associated with reduced postoperative survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: preliminary experience and implications for patient care. *Radiology* 2016; 281 (3): 816-825
7. Zins M, Matos C, Cassinotto C. Pancreatic adenocarcinoma staging in the era of preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2018; 287 (2): 374-390
8. Bilimoria KY, Talamonti MS, Sener SF, et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 207 (4): 510-519
9. Zaky AM, Wolfgang CL, Weiss MJ, et al. Tumor-vessel relationships in pancreatic ductal adenocarcinoma at multidetector CT: Different classification systems and their influence on treatment planning. *Radiographics* 2017; 37 (1): 93-112
10. Giovinazzo F, Turri G, Katz MH, et al. Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2016; 103 (3): 179-191
11. Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is upfront synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (6): 1874-1883
12. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: Definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1035-1046



13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2016. Fort Washington, Pa: National Comprehensive Cancer Network, 2016.
14. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35 (20): 2324-2328
15. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann Surg* 1992; 215 (3): 231-236
16. Lu DS, Reber HA, Krasny RM, et al. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168 (6): 1439-1443
17. Hough TJ, Raptopoulos V, Siewert B, Matthews JB. Teardrop superior mesenteric vein: CT sign for unresectable carcinoma of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173 (6): 1509-1512
18. Tran Cao HS, Balachandran A, Wang H, et al. Radiographic tumor-vein interface as a predictor of intraoperative, pathologic, and oncologic outcomes in resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2014; 18 (2): 269-278
19. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (19): 2047-2060
20. Rhee H, Park MS. The role of imaging in current treatment strategies for pancreatic adenocarcinoma. *Korean J Radiol* 2021; 22 (1): 23-40
21. Shrikhande SV, Barreto SG, Goel M, Arya S. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. *HPB (Oxford)* 2012; 14 (10): 658-668
22. Somers I, Bipat S. Contrast-enhanced CT in determining resectability in patients with pancreatic carcinoma: a meta-analysis of the positive predictive values of CT. *Eur Radiol* 2017; 27 (8): 3408-3435
23. Chen FM, Ni JM, Zhang ZY, et al. Presurgical evaluation of pancreatic cancer: a comprehensive imaging comparison of CT versus MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206 (3): 526-535
24. Marion-Audibert AM, Vullierme MP, Ronot M, et al. Routine MRI with DWI sequences to detect liver metastases in patients with potentially resectable pancreatic ductal carcinoma and normal liver CT: A prospective multicenter study. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 211 (5): W217-W225
25. Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, et al. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 2011; 260 (2): 446-453
26. Yang R, Lu M, Qian X, et al. Diagnostic accuracy of EUS and CT of vascular invasion in pancreatic cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140 (12): 2077-2086
27. White RR, Paulson EK, Freed KS, et al. Staging of pancreatic cancer before and after neoadjuvant chemoradiation. *J Gastrointest Surg* 2001; 5 (6): 626-633
28. Katz MH, Fleming JB, Bhosale P, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer* 2012; 118 (23): 5749-5756
29. Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. *Eur J Radiol* 2013; 82 (4): 589-593
30. Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade JP, et al. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: reassessment of response with CT after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2014; 273 (1): 108-116
31. Park S, Jang JK, Byun JH, et al. CT in the prediction of margin-negative resection in pancreatic cancer following neoadjuvant treatment: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2021; 31 (5): 3383-3393





---

**РЕТ/СТ ЗА ДЕТЕКЦИЯ НА РЕЦИДИВ И  
СЛЕДТЕРАПЕВТИЧЕН МОНИТОРИНГ ПРИ  
ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ**

---

**доц. д-р Павел Бочев, дм  
проф. д-р Ирена Костадинова, дмн**

УМБАЛ Аджубагем Сити Клиник, София



# РЕТ/СТ ЗА ДЕТЕКЦИЯ НА РЕЦИДИВ И СЛЕДТЕРАПЕВТИЧЕН МОНИТОРИНГ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

*доц. д-р Павел Бочев, дм*  
*проф. д-р Ирена Костадинова, дмн*

УМБАЛ Аджубадем Сити Клиник, София

## ОБЗОР

Рестадиране след радикална хирургия и доказване на рецидиви при панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) е широка и неконкретна формулировка, включваща оценка и търсене на локорегионална прогресия след R0-резекция, потвърждаване на локорегионална прогресия при R1-резекция и позитивен нодален статус или детекция на системна прогресия при различни варианти на инициално лечение. Статията интерпретира хетерогенността на изходните индикации, спрямо които методът на РЕТ/СТ се употребява за рестадиране и терапевтично проследяване. Дискутира се диагностичната точност и на други образни методи.

## Увод

Въпреки съвременните постижения на системата лекарствена терапия, имунотерапия, лъчелечение и радиохирургия, основна детерминанта на преживяемостта от панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) си остава хирургичната резекция. За съжаление, дори след потенциано куративна хирургия голяма част от пациентите рецидивират локално или метастазират, което прави прогнозата крайно неблагоприятна. Рестадирането след потенциално радикална хирургия и доказването на рецидиви при ПДАК е широка и неконкретна формулировка, включваща както оценка и търсене на локорегионална прогресия след потенциално

куративна R0-резекция, потвърждаване на очаквана локорегионална прогресия при R1-резекция и при позитивен нодален статус, така и варианти на детекция на системна прогресия и прогресия при персистенция при различни варианти на инициално лечение. При такава хетерогенност на изходните индикации, спрямо които се осъществява рестадирането, е логично доказателствената стойност на литературните данни за който и да е метод да не е особено висок. Исторически в практиката се е наложило образното рестадиране с компютър-томография (КТ) с контраст и изследване на серумни нива на СА 19-9 като основни методи за рестадиране и следтерапевтичен мониторинг. Оценка на диагностичната

точност и клиничната употреба на по-нови образни методи, включително и FDG PET/CT включва като компаратор именно КТ. В практиката обаче се използват и други образни методи като магнотнорезонансна томография (МРТ) и контраст-усилено ултразвуково изследване (УЗИ), които са както комплементарни, така и конкурентни на останалите, което прави дефинирането на диагностичния алгоритъм при рецидивиращи пациенти още по-спекулативен.

### FDG PET/CT при рестадиране на ПДАК

Като цяло, FDG PET/CT показва добра сензитивност и специфичност при детекция на рецидиви след радикална хирургия и има съществена прогностична стойност по отношение на обща преживяемост (ОП). В систематичен обзор на *Amone et al* се отчитат специфични ситуации, в които PET/CT добавя допълнителни данни към стандартното рестадиране с КТ, без да може да се изведе препоръка за рутинно приложение, най-вече заради крайно хетерогенните проучвания, включени в обзора.<sup>1</sup> В двуцентрово ретроспективно проучване на общо 33 пациенти с ПДАК *Albano et al.* отчитат достоверна разлика в преживяемостта при PET-позитивни и PET-негативни пациенти (29% срещу 81%) 12 месеца след провеждане на изследването, но при много хетерогенна група, включваща както радикално рецидивиращи, така и инициално метастатични пациенти, което снижава доказателствената стойност на проучването.<sup>2</sup> Практически важното в този анализ е процентът на промяна в терапевтичното поведение, като при 31% се отчита по-обширна дисеминация от очакваната, но при 10% от случаите стадият се променя към локализиран и пациентите са насочени към опит за дефинитивно лечение. Друга важна констатация от проучването е възможността за

арбитражиране на спорни находки от предходещи образни изследвания, като тук методът е краен коректор на терапевтичното поведение, както и на дефиниране на гранична стойност на SUV 6.0 като дискриминатор за малигнени находки/рецидив. *Spetti et al.* в сравнително обемно проучване и много селектирана група от пациенти след инициална резекция демонстрират възможността на FDG PET/CT за по-ранна детекция на локални или системни рецидиви спрямо КТ.<sup>3</sup> Студията представлява директно сравнение на два образни метода, като интересно е групирането на пациентите – PET- и КТ-позитивни срещу PET-позитивни/КТ-негативни или недиагностични. Авторите отчитат тенденция към по-добра преживяемост в групата на PET-позитивни/КТ-некатегорични-недиагностични, което вероятно е заради по-малък туморен товар или нискообемни рецидиви. И в двете групи са реализирани по две потенциално куративни R0-резекции на рецидиви. В най-големия до момента систематичен обзор на общо 7 проучвания и 333 пациенти с ПДАК *Daamen et al.* отчитат по-добра сензитивност и специфичност на FDG PET/CT при детекция на локален или системен рецидив, съответно 0.88 и 0.89 срещу 0.70 и 0.80 за конвенционална КТ.<sup>4</sup> В същия анализ се отчита най-висока сензитивност при комбиниране на FDG PET с диагностична КТ с контраст от 0.95, но при известна загуба на специфичност, но последното следва да се приеме по-скоро за статистическа вариация, а не за реален факт. В практичски аспект и извън обичайно използваните в проучванията дефиниции за оценка на рецидив, които в повечето случаи просто маскират хетерогенността на изследваните групи, следва да се прави разлика при детекция на локален рецидив, нодални рецидиви или системни рецидиви/прогресия към метастатична болест. Друг критичен момент е хетерогенността на глюкозната



утилизация от панкреасните тумори, които могат да варират от силно FDG-позитивни до недетектабилни на метаболитните образи, и тази особеност при на практика не може надеждно да се предвиди при ПДАК.

### **FDG PET/CT за оценка на локални рецидиви**

При оценка на локални рецидиви разчитащият образното изследване специалист, независимо от типа на метода, обичайно е поставен в ситуация на силно променена нормална анатомия, насложени инфламаторни промени и често пъти загуба на естествен контраст на абдоминалната мастна тъкан поради изконсумиране (слаби, кахектични пациенти). Това важи в еднаква степен както за КТ, така и за РЕТ/СТ и МРТ. В този смисъл от критично значение е предварителното запознаване с типа на оперативната процедура и оперативния протокол с цел идентифициране на анастомози и зони, критични за рецидив, например панкреатојеленоаастомозата и меки тъкани около стволите на а. mesenterica sup. и портална вена. Това важи в особено голяма степен за FDG PET/CT, където основен фактор, снижаващ специфичността на метода, са именно възпалителните промени. Тук допълнителна трудност създава и тенденцията към фистулизиране и образуване на псевдокисти, особено при дистална панкреасна резекция. Друга особеност, отново засягаща всички образни методи, е честият инфилтративен растеж на рецидивите, при който до много късен етап липсва реално оформена туморна маса. За избягване на фалшиво позитивни резултати като първа стъпка следва да се оцени локализацията на промените – както на рецидивиращия първичен тумор, така и на формираните анастомози. Например, активност в областта на гастројеленоаналната аанстомоза следва да се приеме за патологична и диагностична за рецидив един-

ствено при наличие на явна туморна маса, докато активност в анастомозата е винаги високорисков. При пациенти с R1-резекция следва да се отчете коя е засегнатата резекционна линия и съответната зона да се счита високорискова за рецидив. Също в практически план следва да се има предвид възможност за фалшиво позитивни находки поради тромбоза на портална вена (такава следва да се очаква при дистална резекция със спленектомия). Тъй като оценката на постоперативния панкреас е многофакторно обусловена и е директна функция на експерименталната разчитащия, в голяма степен тя е интерпретация, а не просто детекция на находки. Затова някои автори препоръчват провеждане на късни регистрации за оценка на диференциална ретенция на FDG.<sup>5</sup> Въпреки че литературните данни за ПДАК са доста оскъдни и донякъде екстраполаторни от данни за други туморни локализации, в чисто практически аспект визуализацията на рецидиви при късни регистрации след 120-а минута е значително по-добра и недвусмислена (ниво на доказателственост – експертно мнение).<sup>6</sup>

### **FDG PET CT за оценка на системен рецидив/ метастатична прогресия**

По отношение на нодални и далечни метастази, като проява на рецидив на ПДАК, вече са налице съществени разлики по отношение на диагностичната стойност на различните образни методи. В проучване на *Nzhiata et al.*, което принципно е в дизайн за стадирание на пациенти с ПДАК, се прави директно сравнение между КТ и РЕТ/СТ по метастатични локализации.<sup>7</sup> Отчита се достоверно по-висока сензитивност на FDG PET срещу КТ – 87% срещу 64%, при идентична специфичност от 98%. Типът на метастазиране на ПДАК е сравнително разнопосоеен,

но рядко е хаотичен и може да бъде предвиден в известна степен. Като основна метастатична локализация се явява нодалното и хепаталното ангажиране. Нодалното ангажиране, като цяло, е субоптимално оценено с всички образни методи, но все пак FDG PET/CT има известно предимство пред КТ и МРТ, особено по отношение на субсантиметровите лимфни възли и в зоните с нарушен естествен контраст. В практически аспект следва да се има предвид, че нодалното ангажиране обикновено следва логичния ход на лимфния дренаж за съответния панкреасен сегмент, обаче може и да бъде нарушен при големи хирургични интервенции. И тук критична е оценката на типа хирургия и потенциалната девиация в лимфния дренаж. Хепаталното ангажиране обикновено е оценено по-добре с КТ и МРТ срещу FDG PET/CT, но и тук има практически аспекти извън медицината, основана на доказателства: предимството на КТ се реализира единствено при провеждане на мултифазно изследване с контраст, а не на КТ с контраст “по принцип” със сканиране в неидентифицирана фаза. Провеждането на КТ без контраст принципно е по-добро от физикален преглед, но под никаква форма не може да се приеме за приемлива алтернатива, особено при пациенти с ПДАК. Както КТ, така и FDG PET и особено МРТ могат да пропуснат лезии под квафрагментите куполи. В тази локализация е уместна комбинирана оценка на КТ с контраст и FDG или FDG PET/CT с фрейм със задържане на дишането (това обаче е приложимо само при апарати с висока сензитивност). Алтернатива е сканирането при синхронизиране с дишането, което е изпълнимо и за трите метода. Извън хепаталното ангажиране, за което КТ с контраст остава основен метод, FDG PET/CT значимо надвишава диагностичните възможности на КТ, особено за перитонеална, костно (в повечето случаи е костно-мозъчно) и далечно нодално ангажиране.

Демонстрация на диагностичното приложение на всички обсъждани аспекти при оценка на рецидив на ПДАК може да се намери в малкото проучване на *Ruf et al.*, което разглежда 31 пациенти след резекция и със суспектен рецидив, сравнявайки ги директно FDG PET/CT срещу КТ или МРТ.<sup>8</sup> За разлика от повечето проучвания, тук са посочени изрично критериите за суспекция на рецидив – внезапна загуба на тегло, болка или елевация на серумен СА 19-9. Друг ценен момент в проучването е, че на практика всички пациенти рецидивират при проследяване, т.е. не може да се изведе специфичност, то пък се избягва размиване на статистическите данни. От 25 пациенти с локален рецидив при 23 такъв е предположен от образен метод, като FDG PET го детектира в 96% (22 от 23), а КТ/МРТ само в 39% (9/23). По отношение на чернодробните метастази статистиката е обърната – КТ/МРТ детектира в 92% (11/12), докато FDG PET само в 42%. От друга страна обаче, FDG детектира 7/9 допълнителни интраабдоминални лезии при нито една за КТ/МРТ, както и две екстраабдоминални локализации.

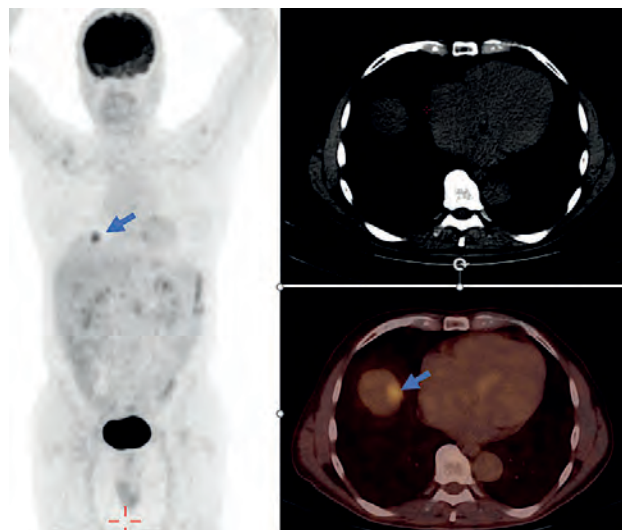
### **FDG PET/CT при следтерапевтичен мониторинг/проследяване**

Извън рестадиране и доказване на рецидив остава отворен въпросът за рутинното проследяване на безсимптомни пациенти с радикално опериран ПДАК. В голям метаанализ на *Halle-Smith et al.* от 2021 г. се отчита по-голяма вероятност пациенти на активно проследяване да се диагностицират с рецидив в безсимптомна стadia и да получат лечение, сравнено с пациенти, които не са системно проследявани до поява на симптоматичен рецидив.<sup>9</sup> Отчита се съответно по-голяма ОП при пациенти в групата с проследяване. Обаче ролята на FDG PET/

СТ в рамките на рутинното проследяване остава неясна. В ерата на изкуствен интелект и търсене на дигитална сигнатура на различни видове тумори някои автори долавят възможност за предварителна селекция на пациенти с висок риск от рецидиви на база специфични образни параметри, специално за FDG PET/CT при ПДАК. Това обаче е много зависимо от конкретни софтуерни продукти и изисква насочена външна валидация.<sup>10</sup> Засега рутинното проследяване на ПДАК все още включва главно КТ с контраст и серумни нива на маркера СА 19-9.

### FDG PET/CT при високи мониториращи нива на СА 19-9 и негативни конвенционални образни изследвания

Специфична ситуация при рестадиране и проследяване на пациенти с онкологични болести е елевация на съответен туморен маркер при негативни образни изследвания. Тъй като СА 19-9 е туморен маркер на избор при пациенти с ПДАК, клиничната ситуация тук обичайно представлява нарастване на СА 19-9 при проследяване, последвано от рестадиране с КТ. При липса на доказан рецидив или на очевидна причина за нарастване на маркера основна опция следва да се осъжда провеждане на FDG PET/CT. Въпреки че това се прави рутинно в ежедневната клинична практика, парадоксална е липсата на конкретни литературни данни, оценяващи диагностичната точност на FDG PET/CT при такава ситуация. Литературна подкрепа се открива в цитираното по-горе проучване на *Ruf et al.*, където част от пациентите попадат в този сценарий.<sup>8</sup> Подобни данни се отчитат и в проучване на *Rayatajhi et al.*, подкрепящо приложение на FDG PET/CT както при висок маркер, така и в ситуации с нисък/нормален СА 19-9 и



*Фигура 1. Пациент след радикална резекция на ПДАК. При проследяване са установени високи стойности на СА 19-9 до 213 IU/ml. Проведена КТ с контраст е без отчетена патология. На проведена FDG PET/CT се отчита метаболитно активна чернодробна лезия високо субдиафрагмално (вероятна причината за недиагностицирането ѝ на КТ). Находката е хистологично верифицирана като метастатична.*

некатегорични данни от КТ с контраст.<sup>11</sup> Както при цитираните проучвания, така и от практически опит при висок маркер и негативна КТ най-често отчитаме наличие на нискообемни или инфилтративни локални рецидиви, перитонеални метастази или (в изолирани случаи) далечни метастази, най-често костномозъчни, белодробни или далечни нодални локализации (Фиг. 1).

### Заклучение

Методът на FDG PET/CT достоверно превъзхожда конвенционалните образни методи (КТ с контраст и МРТ) за детекция на локални рецидиви при потенциално радикално опериран ПДАК и на екстрахепатални метастази, но отстъпва и на двата метода по отношение на оценка на хепатално ангажиране (най-честа метастатична локализация). В този смисъл методът може да бъде изведен като втора линия образно изследване след КТ с контраст за насочена оценка

или проследяване на селектирани групи пациенти, както следва: за арбитриране на несигурни/неясни находки от КТ; при негативна КТ и висок индивидуален риск от метастазирани; при локализирана патология от КТ за системно рестадииране, ако това ще промени терапевтичното поведение; при симптоматични пациенти с находки от КТ, некорелируещи с наличната симптоматика; пациенти с висок серумен маркер СА 19-9 и негативни конвенционални образни изследвания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Arnone A, Laudicella R, Caobelli F, et al. Clinical Impact of 18F-FDG PET/CT in the diagnostic workup of pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2020; 10 (12): 1042. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121042>
2. Albano D, Familiari D, Gentile R, et al. Clinical and prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in restaging of pancreatic cancer. *Nucl Med Commun* 2018; 39 (8): 741-746
3. Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, et al. Tumor relapse after pancreatic cancer resection is detected earlier by 18-FDG PET than by CT. *J Gastrointest Surg* 2010; 14 (1): 131-140
4. Daamen LA, Groot VP, Goense L, et al. The diagnostic performance of CT versus FDG PET-CT for the detection of recurrent pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2018; 106: 128-136
5. El-Kholy EA, Khaled L. Diagnostic accuracy of dual-time-point fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in verification local recurrence in pancreatic cancer patients. *Indian J Nucl Med* 2019; 34: 271-277
6. Dancheva Z, Bochev P, Chaushev B, et al. Dual-time point 18FDG-PET/CT imaging may be useful in assessing local recurrent disease in high grade bone and soft tissue sarcoma. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2016; 19 (1): 22-27
7. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, et al. Contribution of whole body FDG-PET to the detection of distant metastasis in pancreatic cancer. *Ann Nucl Med* 2005; 19 (6): 491-497
8. Ruf J, Enrique Lopez Hänninen, Helmut Oettle, et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: Comparison of FDG-PET with CT/MRI. *Pancreatology* 2005; 5 (2-3): 266-272
9. Halle-Smith JM, Hall L, Daamen LA, et al. Clinical benefit of surveillance after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2021; 10: S0748-7983(21)00462-5. doi: 10.1016/j.ejso.2021.04.031
10. Miaoyan W, Gu Bingxin, Song Shaoli, et al. A novel validated recurrence stratification system based on 18F-FDG PET/CT radiomics to guide surveillance after resection of pancreatic cancer. *Front Oncology* 2021; 11: 1611
11. Rayamajhi S, Balachandran A, Katz M, et al. Utility of (18) F-FDG PET/CT and CECT in conjunction with serum CA 19-9 for detecting recurrent pancreatic adenocarcinoma. *Abdom Radiol* 2018; 43: 505-513

////////////////////////////////////

**НОВИ ТАРГЕТИРАЩИ АГЕНТИ ЗА СПРЕСТ/СТ  
ИЗСЛЕДВАНИЯ И ТЕРАНОСТИЧНИ ПОДХОДИ  
В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН  
АДЕНОКАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

**проф. д-р Соня Сергиева, гм**

*СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов, София*





# НОВИ ТАРГЕТИРАЩИ АГЕНТИ ЗА SPECT/СТ ИЗСЛЕДВАНИЯ И ТЕРАНОСТИЧНИ ПОДХОДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

*проф. д-р Соня Сергиева, дм*

СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушимов, София

## ОБЗОР

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) е един от най-агресивните и хетерогенни тумори, причиняващ висока смъртност, като средната 5-годишна преживяемост се установява само при 7% от болните и достига до около 26% при пациенти с диагноза в ранен клиничен стадий. Тези фактори определят важното значение на съвременните образни методи за диагностика и стадиране. Един от авангардните подходи за молекулярно визуализиране на неопластичните процеси е приложение на радиомаркирани адаптирани моноклонални антитела за провеждане на SPECT/СТ или PET/СТ изследвания. Революцията в геномиката на рака разкри клинично значими промени, които биха могли да бъдат интегрирани в бъдещите диагностични и терапевтични практики. Съвременният иновативен диагностичен подход се нарича имунотаргетна визуализация и комбинира целевата селективност и специфичност на антителата и техните фрагменти към даден повърхностноклетъчен мембранен туморен маркер или антиген с възможностите на дадена техника за изобразяване.

## Увод

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) е един от най-агресивните и хетерогенни тумори, свързан с висока смъртност. Средната 5-годишна преживяемост се установява само при 7% от болните и достига до около 26% при пациенти с диагноза в ранен клиничен стадий. Тази ниска преживяемост се дължи на безсимптомното развитие на ПДАК, липсата на ефективни скринингови програми, бързото развитие на лекарствена резистентност по отноше-

ние на провежданата медикаментозна терапия и ниска ефективност на лъчелечението. Единственото радикално лечение на ПДАК е хирургичната резекция в ранен стадий, което е възможно да се проведе само при 15-20 % от болните без далечни метастази.<sup>1</sup>

## Имунотаргетна визуализация

Тези фактори определят важното значение на съвременните образни методи за диагностика и стадиране на ПДАК. Един

от авангардните подходи за молекулярно визуализиране на неопластичните процеси е приложение на радиомаркирани адаптирани моноклонални антитела за провеждане на СПЕСТ/СТ или ПЕТ/СТ изследвания.<sup>2,3</sup> Туморната тъкан се различава от нормалната по своя морфологичен строеж и функционални свойства. Особено то биохимично и генетично състояние на раковата клетка и повърхностноклетъчните ѝ мембрани могат да бъдат използвани в нуклеарната медицина за функционално изобразяване и предиктивна информация за последваща индивидуализирана таргетна терапия, основана на принципите на тераностиката (*theranostics* = *therapy* + *diagnostics*) при ПДАК.

Революцията в геномиката на рака разкри клинично значими промени, които биха могли да бъдат интегрирани в бъдещите диагностични и терапевтични онкологични практики. Съвременният иновативен диагностичен подход се нарича имунотаргетна визуализация.<sup>2,3</sup> Тя комбинира целевата селективност и специфичност на антителата и техните фрагменти към даден повърхностноклетъчен мембранен туморен маркер или антиген, от една страна, с възможностите на дадена техника за изобразяване, от друга.<sup>2,3</sup> За да се разработят методите за имунотаргетна визуализация, трябва да се имат пред вид следните основни критерии: (1) избор на специфична молекулярна мишена за изобразяване или епитоп, който трябва да е разположен на извънклетъчната повърхост на плазмената мембрана; (2) свърхекспресия на таргетния антиген – наличност и силна експресия в туморната клетка и много ниска или липсваща концентрация в нормалната тъкан; (3) селектираният клетъчен епитоп трябва да идентифицира предполагаема тераностична връзка между аплицираната молекула за имунотаргетна визуализация с прицелната терапевтична молекула срещу една и съща

мишена в туморната клетка. Според тези критерии идеалният имунотаргетен биомаркер за визуализация ще може да предопределя индивидуалния терапевтичен подход и прогноза на болестта.<sup>4,6</sup>

## Исторически данни

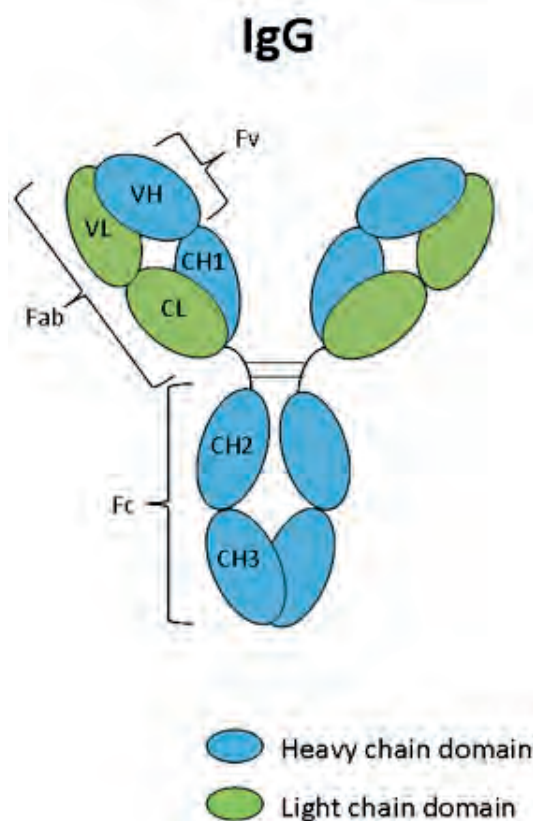
Идеята за използване на маркирани моноклонални антитела за диагностика и терапия на рака не е нова. В обзорна статия на *S.H.de Bie, et al.*, 1992, се съобщава, че първите опити за прилагане на антитела срещу туморно образуване са докладвани през 1895 г. от *Hericourt R.* и *Richet T.*, които са разработили антисерум срещу остеогенен сарком.<sup>7</sup> Следващите опити да се третират неоплазмените процеси с антисерум имат ограничен успех, вероятно защото тези серуми не съдържат антитела, реагиращи специфично със съответните туморни антигени и съдържат множество неспецифични имуноглобулини, които се свързват с други тъкани. В същата статия се посочва, че през 1948 г. *Pressman* и *Keighley* съобщават за успешна продукция на антитела от бъбречна тъкан на плъхове, които, маркирани със <sup>131</sup>I, не губят своя афинитет към антигена и дават възможност за специфично натрупване *in vivo*.<sup>7</sup> Използвайки тези радиоимунореагенти, изследователите успешно са локализирали бъбреците на тези плъхове при сканиране. След това откритие са публикувани данни за изолирани антитела, които имат относителна специфичност към различни тумори (*Korngold L, Pressman D*, 1954, *Wissler et al.*, 1956). След откриването на т.нар. хибридомна технология от *Kohler* и *Milstein* през 1975 г. започва нов етап в развитието на изследванията с маркирани моноклонални антитела.<sup>8</sup> В резултат на сливането на лимфоцит от слезка на мишка, предварително имунизирана с даден антиген, с клетка от миша миеломна линия се получават хибриди, които могат да се делят неограничено

В клетъчни култури, като същевременно могат да синтезират антитела срещу определени антигени. По този начин могат да се създават разнообразни по свойства моноклонални антитела, взаимодействащи с различни по локализация, специфичност и биохимична природа антигени, диференционни маркери на туморните клетки.<sup>8</sup> Тези антигени не са строго специфични за определен вид неопластично образуване, в минимални концентрации се намират в нормалните тъкани и телесни течности, поради което са наречени тумор-асоциирани антигени. През 1988 г. Goldenberg D, et al. съобщават за първата успешна клинична апробация на моноклонални антитела, маркирани със <sup>131</sup>I, при болни с колоректален карцином.<sup>9</sup>

### Структура и свойства на моноклоналните антитела

Молекулите на антителата, или имуноглобулините, са от семейството на гликопротеините. Класовете, означени като IgG, IgE, IgA, IgD и IgM, съответстват на антитела с различни ефекторни функции. Повечето от имуноглобулините, използвани като таргетни, са от клас IgG, най-често от субкласове IgG1 и IgG2a, мономери с молекулно тегло около 150 000 Da. Основната структурна единица на имуноглобулиновата молекула е комплексът от 4 полипептидни вериги – две, наречени леки (low molecular weight) и две тежки (high molecular weight), свързани помежду си с дисулфидни мостове (Фиг. 1).

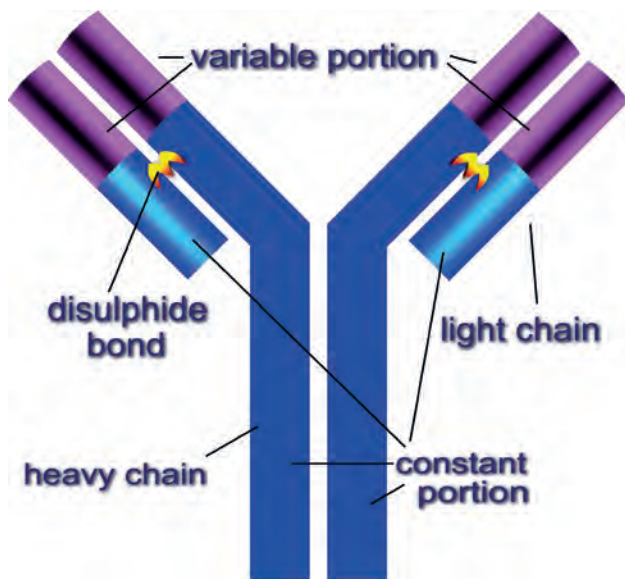
Завършващите с карбоксилни групи краища (С-краища на леката и тежката верига) са почти еднакви за антителата от един и същи клас и се наричат постоянни области (constant fraction – Fc). Стволът на имуноглобулиновата молекула се образува от С-крайните половинки на двете тежки вериги, като се сформира една обща Fc-област. Завършващият с аминокгрупа N-край



Фигура 1. Основна структурна единица на IgG

на леката и тежката верига има различен аминокиселинен състав при различните видове антитела.<sup>10-12</sup> Тази променлива област на леките и тежките вериги образува антиген-свързващите участъци на молекулата и антитялото, наречени антигенна детерминанта или Fv (variable fraction) област (Фиг. 2).<sup>3, 10, 11</sup>.

Валентността на едно антитяло представлява броя на идентичните антиген-свързващи участъци на една молекула. Афинитетът на един антиген-свързващ участък е мярка за силата му да идентифицира и взаимодейства с една антигенна детерминанта. Терминът *авицитет* се използва за описване на общата сила на взаимодействие на едно антитяло или неговите фрагменти в прицелните лезии.<sup>11-4</sup> Тези свойства на антителата характеризират стабилността на комплекса антиген-антитяло



Фигура 2. Строеж на имуноглобулинова молекула

ло, която е от съществено значение, за да не настъпи преждевременно бързо метаболитно разграждане на радиоимунологичен комплекс, което би довело до спадане концентрацията на маркираното моноклонално антитяло в тъканта. Устойчивостта на комплекса антиген-антитяло играе важна роля за качеството на имунотаргетното изобразяване.<sup>11-14</sup>

Концентрацията на въведения радиоимунологичен комплекс се обуславя и от някои особености от страна на организма – състояние на капилярната микроваскулатура, клетъчен пермеабилитет и физиологично състояние на тъканите.<sup>12, 14</sup> Установено е, че при панкреасните хетерогенни тумори с по-голям размер и с наличие на некротичен център и хипоксия разпределението на маркираните моноклонални антитела е неравномерно, съсредоточено в периферната част на мекотъканната формация. Интра-туморното проникване на имуноглобулиновите молекули зависи от неоваскуларната мрежа, степента на експресия на прицелните антигени върху малигнените клетки и степента на интернализация в цитозола,

пропускливостта на повърхностноклетъчните мембрани, стойностите на вътретуморното интерстициално налягане и висока киселинност на средата.<sup>3, 14</sup>

### Фрагментиране на моноклоналните антитела

Въпреки съвременните постижения на генното инженерство, приложението на човешки моноклонални антитела се възпрепятства от трудности в производството на необходимите количества и постигане на желаната имуноглобулинова еднотипност. Оптимален вариант е маркираното антитяло да бъде човешко моноклонално или хуманизирана химерна IgG молекула, за да се намали възможната имуногенност. Това се постига чрез рекомбинантна ДНК-технология на свързване на определящата комплементарност област от донорското мише антитяло към молекулата на човешкото антитяло. Свързващите свойства на хуманизираните антитела се определят чрез измервания на афинитета и авидитета към таргетния епитоп, анализира се конкурентното неспецифично взаимодействие с други циркулиращи антигени и фармакокинетиката след тяхното инжектиране.<sup>11-14</sup> Антителата, които не отговарят на необходимите критерии за специфичност, стабилност и имуногенност, се модифицират или елиминират, докато адаптираните антителата, които показват непроменени свойства на реакция с таргетния антиген, се изследват за тяхната биологична активност.

Целите молекули IgG имат бавна скорост на елиминиране от кръвната плазма, протрахиран чернодробен метаболизъм и продължително присъствие в организма на болния. Интактните антитела функционират добре като терапевтични агенти поради дългия им серумен полуживот (от 2.5 дни за IgE до 23 дни за IgG), с максимална концентра-



ция в тумора между втори и пети ген след апликация, което увеличава експозицията на засегнатите тъкани към антитялото.<sup>13, 14</sup> Това обуславя и приложението им като цитотоксични радиофармацевтици след свързването им с терапевтични  $\beta/\alpha$ -излъчващи радионуклиди. Въпреки това, дългият полуживот на цялата имуноглобулинова молекула ограничава използването им като образни средства, тъй като след маркирането им с  $\gamma$ -емитери и тяхното инжектиране са необходими няколко дни за елиминирането им от кръвната циркулация с оглед постигане на оптимално съотношение таргетна туморна активност/целотелесен фон и получаване на качествен сцинтиграфски образ.<sup>11-14</sup> За предоголяване на тези нежелани ефекти, в нуклеарната медицина се предпочитат моновалентните Fab- и бивалентните F/ab/-<sub>2</sub>фрагменти, получени при обработката на IgG с ензимите папаин и пепсин. Fab-фрагментите имат молекулно тегло 50000 Da, а F/ab/-<sub>2</sub>фрагментите – 100000 Da, те не притежават Fc-област и се елиминират от организма чрез отделителната система. Отделни конструирани фрагменти имат различна фармакокинетика, без да се нарушава тяхната антигенна специфичност и афинитет.<sup>14</sup> Показано е, че Fab се елиминира от кръвната циркулация за 0.2 дни, по-бързо от F (ab')<sub>2</sub> фрагментите, за които са необходими 0.5 дни. Изчистването им от кръвното русло може да бъде повлияно от техния размер, заряд и хидрофобност/хидрофилност, както и от конюгирани протеини или маркиране с радионуклиди.<sup>12, 14</sup> Намаляването на общия размер на имуноглобулиновия фрагмент води до ускорен кръвен клирънс, а отстраняването на Fc-областта на антитялото редуцира молекулното тегло под прага за бърз клирънс (~60kDa) и предотвратява нежеланите Fc-медирувани взаимодействия с нетаргетни протеини и рецептори, като по този начин се редуцира и тяхната имуно-

генност.<sup>14</sup> Това рефлектира върху по-ниски стойности на кръвния клирънс в сравнение с цели IgG молекули, значително по-малко физиологично натрупване в клетките на черния дроб, слезка и костен мозък, вследствие на което се повишава съотношението на активността тумор/околна тъкан в оптималните граници от 2:1 до 7:1.

Създадени са комбинации от по-малки вариабилни фрагменти от антитела – Fv, с ускорен фармакокинетични профили. Те включват гуатела – двувалентни sc(Fv)<sub>2</sub> или тривалентни [sc (Fv) 2] Fv минитела, които се състоят от два scFv-фрагмента, генетично свързани с CH3-домейн, и три антитела, създадени чрез генетично свързване на два scFv- с Fc-фрагмент.<sup>11, 12, 14</sup> Всеки един от тези малки фрагменти от антитела би могъл да намери приложение за изследване на мозъчни метастази от ПДАК, тъй като те имат потенциал по-ефективно да преодолееят кръвно-мозъчната бариера, предотвратяваща навлизането на повечето големи молекули в централната нервна система (ЦНС).<sup>12</sup>

### Приложение на СПЕСТ/ СТ хибридни методи за визуализиране на ПДАК

Навлизането на СПЕСТ/СТ хибридните образни методи в клиничната практика през последното десетилетие направи значително по-достъпно съвременното прицелно визуализиране със специфични радиофармацевтици при много от злокачествените тумори, като невроендокринните неоплазми с <sup>99m</sup>Tc/<sup>111</sup>In-Octreoscan, простатния карцином с <sup>99m</sup>Tc-PSMA и др., като предиктивно базисно изследване с оглед провеждане на персонализирано таргетно лечение по принципите на тераностиката. Необходимостта от селективна и високочувствителна диагностика на ПДАК и терапевтичен мо-

ниторинг наложи търсенето на нови образни методи.<sup>3-5</sup>

Един от основните проблеми при ПДАК е силно изразената хетерогенност и генетично разнообразие на тази болест, с наличие на некротични и хипоксични участъци в туморната тъкан, което прави трудно идентифицирането на потенциални биомаркери за целите на имунотаргетното изобразяване, приложимо при всички пациенти.<sup>2, 3, 5</sup> Много от изследваните биомаркери се експресират само в част от злокачествените клетки на панкреаса, което ги прави неподходящи за рутинна диагностика. Поради тази причина откриването на биомаркери, експресирани в повечето дуктални аденокарциноми на панкреаса, е критично необходимо. Същевременно визуализацията на регионални и далечни метастази изисква свръхекспресия на повърхностноклетъчни туморни антигени, която в много от случаите е различна от тази в първичния тумор. Концентрацията на маркирани антители и тяхната клетъчна интернализация могат да бъдат възпрепятствани от плътната туморна строма, открита в туморите на панкреаса, състояща се от увеличени количества стромални клетки и протеини от извънклетъчния матрикс.<sup>2, 3, 5</sup>

Предварителните резултати от изпитвания с разработени антители, маркирани с гама-емитиращи радионуклиди, показват, че те имат клиничен потенциал като симултантно приложение за визуализиране на първичния ПДАК и за получаване на предиктивна информация за ефекта от имунотерапия при тези болни.<sup>15-20</sup> Молекулярните СПЕСТ/СТ изображения биха могли да се използват за предварителна селекция на пациенти, експресирани специфични туморни антигени при панкреасни неоплазии, подходящи за лечение с прицелни антители, тъй като в клиничната практика за идентифициране се прилагат само инвазивни биопсии.

Много добре са проучени AXL RTK (AXL receptor tyrosine kinase) прицелни антители, изследвани от *Leconet et al.* AXL RTK-антигенът се експресира в 76% от ПДАК и е пряко свързан с активната клетъчна пролиферация на туморните клетки. Инхибиращият ефект на разработените антители е проучен във фаза I клинично изпитване след тяхното маркиране със <sup>125</sup>I. Първоначалните резултати показват клиничен потенциал за развитие на нови терапии на базата на взаимодействието на антителя, насочени срещу този рецептор, потискащи туморния растеж.<sup>15-17</sup>

Claudin-4 е мембранен протеин, експресирани при повечето ПДАК-и. *Fossi et al.* са разработили антицяло срещу този антиген, маркирано със <sup>123</sup>I, за провеждане на СПЕСТ/СТ изображения. Първоначалните резултати показват инхибиращо въздействие върху адхезията на туморните клетки и извънматричните протеини с краен резултат – потискане на туморния растеж и възможност за бъдещо приложение като лекарствена молекула за таргетна терапия.<sup>18-21</sup>

*England CG, et al.* публикуват обобщен анализ на данни, получени предимно във фаза I и II клинични изпитвания, за значението на молекулярното изображение на туморите със специфични маркирани молекули, като съобщават за обнадеждаващи позитивни резултати при визуализиране на първичен и метастатичен ПДАК със специфични радиомаркирани фрагментирани моноклонални антители.<sup>15</sup>

## Заклучение

Въвеждането на СПЕСТ/СТ хибридни методи с адаптирани антители, маркирани с гама-емитиращи радионуклиди, като <sup>99m</sup>Tc, <sup>111</sup>In, <sup>123</sup>I, и др., позволява визуализиране на молекулярните процеси и взаимодействия в туморните клетки, рефлектиращо върху неинвазивната характеристика

на експресираните туморни антигени, оценката на реакцията лекарство/рецептор и биоразпределението на различни инжектирани медикаменти в реално време. СПЕСТ/СТ изследванията с маркирани антители биха могли да намерят клинично приложение за специфична образна диагностика на ПДАК в ранен стадий и за изобразяване на вторичните лезии при авансирани тумори, позволяващо предварителна селекция на пациенти, експресиращи специфични туморни антигени и подходящи за персонализирана терапия с прицелни антители.

### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74: 2913-2921
2. González-Gómez R, Pazo-Cid RA, Sarría L, et al. Diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma by immuno-positron emission tomography. *J Clin Med* 2021; 10: 1151
3. England C, et al. Molecular imaging of pancreatic cancer with antibodies. *J Mol Pharmacol* 201; 13: 8-24
4. Wu AM. Engineered antibodies for molecular imaging of cancer. *Methods* 2014; 65: 139-147
5. Freise AC, Wu AM. In vivo imaging with antibodies and engineered fragments. *Mol Immunol* 2015; 67: 142-152
6. James ML, Gambhir SS. A molecular imaging primer: Modalities, imaging agents, and applications. *Physiol Rev* 2012; 92: 897-965
7. de Bie SH, Ferreira TC, Pauwels EK, et al. Radioimmunoscintigraphy for cancer detection. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 118: 1-15
8. Kohler G, Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-497
9. Goldenberg DM. Targeting of cancer with radiolabelled antibodies. *J Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 580-587
10. Garousi J, Orlova A, Frejd F, et al. Imaging using radiolabelled targeted proteins: radioimmunodetection and beyond. *EJNMMI Radiopharm Chemistry* 2020, 5, 16:1-26
11. Holliger P, Hudson PJ. Engineered antibody fragments and the rise of single domains. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 1126-1136
12. Todorovska A, Roovers RC, Dolezal O, et al. Design and application of diabodies, triabodies and tetrabodies for cancer targeting. *J Immunol Methods* 2001; 248: 47-66
13. Chames P, Van Regenmortel M, Weiss E, Baty D. Therapeutic antibodies: successes, limitations and hopes for the future. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 220-233
14. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2645-2668
15. England CG, Hernandez R, Eddine SB, Cai W. Molecular imaging of pancreatic cancer with antibodies. *Mol Pharm* 2016; 13 (1): 8-24
16. Leconet W, Larbouret C, Chardes T, et al. Preclinical validation of axl receptor as a target for antibody-based pancreatic cancer immunotherapy. *Oncogene* 2014; 33: 5405-5414
17. Song X, Wang H, Logsdon, et al. Overexpression of receptor tyrosine kinase axl promotes tumor cell invasion and survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2011; 117: 734-743
18. Foss CA, Fox JJ, Feldmann G, et al. Radiolabeled anti-claudin 4 and anti-prostate stem cell antigen: Initial imaging in experimental models of pancreatic cancer. *Mol Imaging* 2007; 6: 131-139
19. Michl P, Buchholz M, Rolke M, et al. Claudin-4: A new target for pancreatic cancer treatment using clostridium perfringens enterotoxin. *Gastroenterology* 2001; 121: 678-684
20. Nichols LS, Ashfaq R, Iacobuzio-Donahue CA. Claudin 4 protein expression in primary and metastatic pancreatic cancer: support for use as a therapeutic target. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 226-230
21. Jadvar H. Targeted radionuclide therapy: An evolution toward precision cancer treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209 (2): 277-288



////////////////////////////////////

**ХИРУРГИЧНИ ПОДХОДИ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА  
ОБЩАТА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ПАНКРЕАСЕН  
ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

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

Първа клиника по коремна хирургия, Военномедицинска академия, София





# ХИРУРГИЧНИ ПОДХОДИ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА ОБЩАТА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

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

Първа клиника по коремна хирургия, Военномедицинска академия, София

## ОБЗОР

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) все още остава едно от най-големите предизвикателства в съвременната хирургия с 5-годишна преживяемост от едва 10%. Въпреки развитието на системната химиотерапия и добрите резултати от прилагане на неоадювантна химиотерапия, хирургичният подход остава единствен радикален лечебен избор. В последните години се наблюдава прогрес в развитието на хирургичните техники и въвеждането на иновативни методи, чиято цел е постигане на R0-резекция в по-голям процент от случаите и подобряване на общата преживяемост. Тези техники включват специфични оперативни стъпки (подход към артерия мезентерика супериор (АМС), подход към процесус унцинатус), техники за запазване на артериалните съдове с постигане на R0-резекция, безопасното извършване на съдови резекции и реконструкции. Цел на тази статия е да представи и дискутира тези иновативни хирургични подходи.

## Увод

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) остава едно от заболяванията с най-лоша прогноза и 5-годишна преживяемост от едва 10.8%.<sup>1</sup> Смъртността в България от ПДАК за 2020 г. според Националния статистически институт е 18/100000.<sup>2</sup> Въпреки лошата прогноза и обща преживяемост (ОП), радикалната хирургична интервенция остава единствен лечебен избор при тези пациенти. Това поставя хирурзите пред отговорността да открият и развият нови

хирургични техники и оперативни подходи, които могат да подобрят резултатите. За съжаление, под 20% от пациентите с ПДАК се считат за първично резектабилни.<sup>3</sup> С развитието на диагностичните методи, химиотерапията (ХТ) и хирургичните техники все повече пациенти биват диагностицирани в ранен стадий или биват стабилизирани до състояние, подходящо за радикална хирургична интервенция. Това, от своя страна, води до промяна в критериите за резектабилност и извършването на по-високообемни операции с цел постигане на R0-резекционни линии.

Според анатомичните особености и локалното разпространение на тумора ПДАК се дефинира като резектабилен, гранично-резектабилен и нерезектабилен. Резектабилността се определя главно от ангажирането на съседни съдови структури – трункус целиакус (ТЦ), артерия мезентерика супериор (АМС), вена порте (ВП) и вена мезентерика супериор (ВМС). Карциномът се определя като резектабилен, ако няма засегнати съдови структури. За гранично резектабилни се считат тумори, които ангажират ВП или ВМС, но засегнатите сегменти позволяват извършването на резекция и последваща реконструкция. Ако туморът ангажира артериални структури (ТЦ или АМС) или масивно венозни съдове, се определя като локално авансирал и нерезектабилен, въпреки че са описани артериални резекции и реконструкции, приложими в специализирани центрове.<sup>4-6</sup> Според Международния консенсус за дефиниция и критерии при гранично резектабилен ПДАК (International consensus on definition and

criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma, 2017) критериите за резектабилност не трябва да се определят само от анатомичните особености на тумора, но от неговите биологични фактори и от общия статус на пациента. Анатомичните фактори включват контакт на тумора с ТЦ или АМС < 180°, без данни за стеноза или деформация на съдовия лумен; тумор, стенопирен до артерия хепатика комунис (АХК), без данни за ангажиране на ТЦ или артерия хепатика проприя (АХП), както и данни за ангажиране на ВП или ВМС, без да има туморно разпространение под долния ръб на дуоденума. Биологичните фактори включват резектабилен тумор и съмнение за ангажирани лимфни възли или недоказуеми далечни метастази, както и нива на серумен маркер СА 19-9 > 500 U/ml. Общият пърформанс статус се определя по система ECOG и бива 2 или повече. Дефиницията за гранично резектабилен тумор включва един или повече положителни критерии.<sup>7</sup>

Таблица 1. Международен консенсус за класификация на гранично резектабилен ПДАК<sup>6,7</sup>

Категория	Анатомични особености
Резектабилен	ВМС/ВП: без контакт с тумора или наличие на едностранно стесняване
	АМС/ТЦ/АХК: без контакт с тумора
Гранично резектабилен	Подкласификация според ангажиране на ВМС и ВП или/и ангажиране на артериален съд
Гранично резектабилен с ангажиране на вена порте/вена мезентерика супериор	Туморен контакт от 180° или повече или двустранно ангажиране, без тумора да се разпространява под долния ръб на дуоденум
	Без данни за ангажиране на АМС, ТЦ или АХК
Гранично резектабилен с ангажиране на артериален съд	АМС/ТЦ: туморен контакт на протежение по-малко от 180°, без данни за деформитет/стеноза
	АХК: без данни за туморен контакт с АХП и/или ТЦ
Нерезектабилен	Подкласификация според локалното туморно разпространение или наличие на далечни метастази

## ХИРУРГИЧНИ ПОДХОДИ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА ОБЩАТА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ...

Категория	Анатомични особености
Локално авансирал	ВМС/ВП: ангажиране на цялата циркумференция в обем, преминаващ под долния ръб на дуоденум
	АМС/ТЦ: инфилтрация на протежение $\geq 180^\circ$
	АХК: инфилтрация, която ангажира и АХП и/или ТЦ
	АА: наличие на контакт или инвазия
Метастатичен	Наличие на далечни метастази

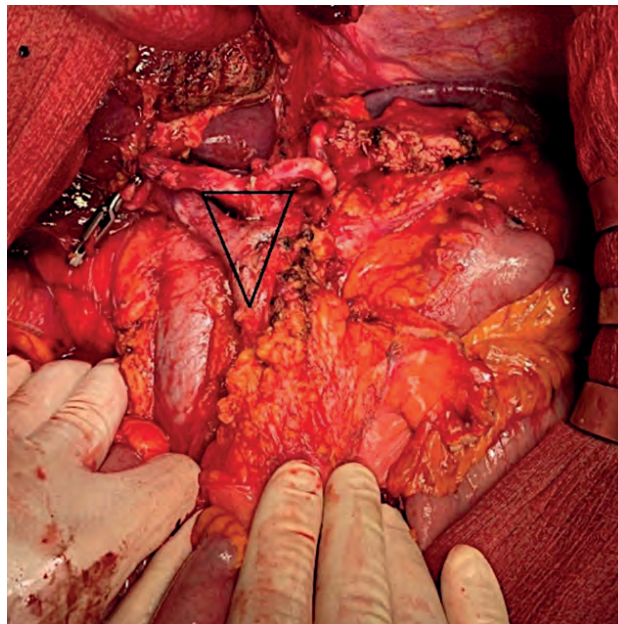
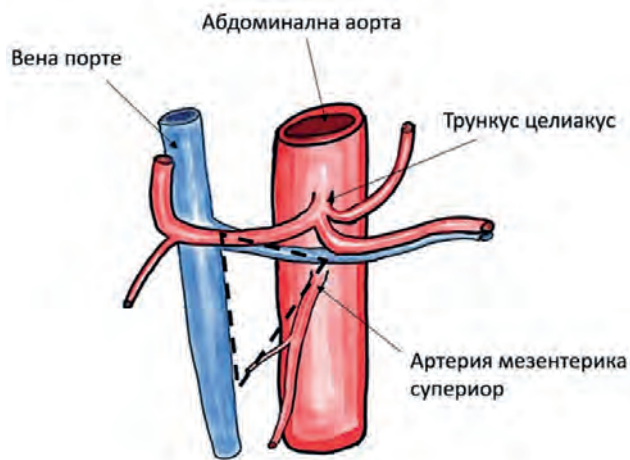
**Легенда:** ВМС – вена мезентерика супериор, ВП – вена порте, АМС – артерия мезентерика супериор, ТЦ – трупкус целиакус, АХП – артерия хепатика проприя, АХК – артерия хепатика комунис, АА – аорта абдоминалис

### Хирургични техники

Целта на хирургичната интервенция е постигане на R0-резекционни линии, тъй като е доказано, че чистотата на хирургичния план е от изключителна важност за подобряване на дългосрочната преживяемост.<sup>10, 11</sup> Честотата на ангажиране на резекционните линии варира между 20% и 80% и е основна причина за развитие на локален рецидив.<sup>10</sup> Тя зависи от няколко фактора, които включват правилна селекция на пациенти, опит и техника на хирурга, неопогновантна ХТ, както и техника на патологично оценяване.<sup>12</sup> Интересен е фактът, че пациенти, оперирани във високо специализирани центрове, в по-малък процент имат ангажирани резекционни линии, което се счита за ефект от извършената обширна оперативна интервенция.<sup>13</sup> Най-често ангажираната от туморния процес зона е медуларният/ретроперитонеалният резекционен ръб или частта, прилежаща към АМС, което, от своя страна, води до развитие на иновативни хирургични подходи.<sup>14, 15</sup>

**Подход първо към артерия мезентерика супериор (АМС).** Описан е за първи път през 2010 г. от Weitz et al.<sup>15</sup> Основният принцип е ранно идентифициране на АМС в основата на излизането ѝ от абдоминалната аорта. По този начин в много ранен етап от операцията може да бъде установено анга-

жиране на артерията и съответно да бъде прекратена оперативната интервенция или да бъде планирана артериална резекция. След извършването на Кохер маньовър идентифицирането на предната повърхност на вена кава инфериор и лявата бъбречна вена се пристъпва към мобилизация на проксималната йеюнална бримка и отварянето на *ligamentum Treitz*. Идентифицира се напълно лявата бъбречна вена и дисекцията продължава в краниален план по предната повърхност на абдоминалната аорта до достигане на основата на АМС. Дисекцията може да продължи краниално до идентифицирането и на ТЦ. По този начин може да бъде извършена контролирана и радикална резекция по десния ръб на АМС.<sup>15</sup> Weitz et al. публикуват и метаанализ, включващ 1472 пациенти, от които при 771 е извършена панкреато-дуоденална резекция с подход към АМС, а при 701 – стандартна процедура. При пациенти с АМС-подход резултатите показват по-малка кръвозагуба и по-нисък процент на развитие на постоперативна панкреатична фистула тип В/С (7.4% срещу 12.8%). Честотата на R0-резекции е достоверно по-голяма при АМС-подхода в сравнение със стандартната процедура (75.8% срещу 67%). Общата преживяемост също е достоверно по-висока в сравнение със стандартния оперативен подход ( $p < 0.001$ ).<sup>16</sup>



**Фигура 1.** TRIANGLE операция – стените на анатомичния триъгълник се образуват от ВП, АМС, ТЦ; (схематично представена вляво и интраоперативна фотография вдясно)

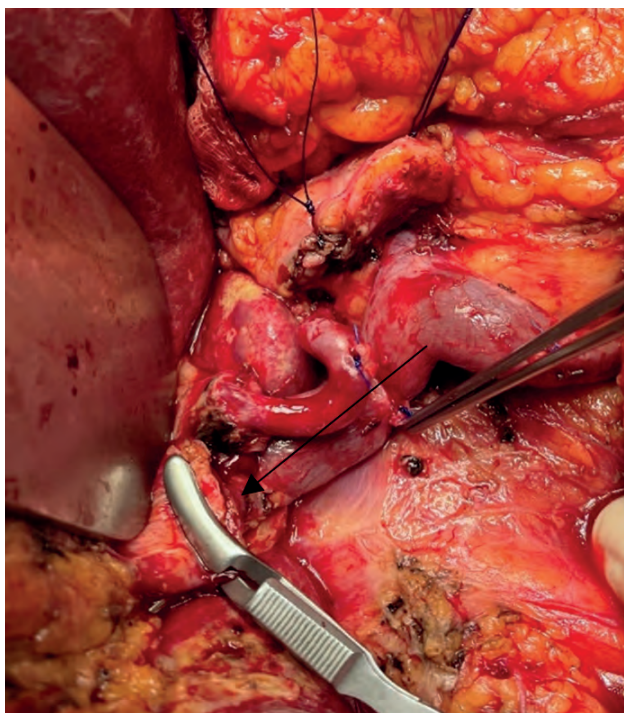
**Подход първо към процесус унцина-тус.** Представлява модифицирана техника за ретрограден достъп към главата на панкреаса при дуодено-панкреатична резекция, описан за първи път през 2010 г. от Hackert et al.<sup>8,9</sup> Тази техника включва прекъсване на ѝлеоналната бримка и нейната транслокация преди останалите стъпки от операцията. Дисекцията на главата на панкреаса се извършва каудокраниално преди да се осъществи панкреасната трансекция. Това позволява визуализиране и дисекция на АМС и ВМС в ранен етап на операцията и оценка на тяхната ангажираност. Друго предимство на техниката е ограничаване на кръвозагубата чрез директен визуален контрол върху АМС и ВМС, както и постигане на R0-резекция в по-голям процент от случаите.

**TRIANGLE операция.** Описана е за първи път през 2017 г. от Hackert et al. и представлява иновативен оперативен метод при пациенти с локално авансирал ПДАК след проведена неоадювантна ХТ.<sup>17</sup> Образните методи при тези пациенти не могат точно да различат дали е налице анга-

жиране на съдови структури от туморния процес, или има фиброзна тъкан, останала след ХТ. Поради това техниката има за цел да определи дали има туморна инфилтрация на АМС, АХ или ТЦ. Стартира се с подход първо към АМС, като се изпраща материал за експресно хистологично изследване. При установяване на наличие на фиброзна тъкан се продължава към извършването на радикална оперативна интервенция. След пълната дисекция на съдовите структури и отстраняване на всички прилежащи меки тъкани се визуализира анатомичен триъгълник, чиито страни се формират от АМС, ТЦ и конfluence на ВП (Фиг. 1).

**Периартериално отпрепарирание.** Представлява субадвентициална дисекция между стената на артериален съд и туморния процес/фиброзна тъкан, която позволява радикално отстраняване на тумора без да е необходима артериална резекция и реконструкция (Фиг. 2).<sup>18</sup> Тази техника, съчетана с описаните по-горе подходи, може да повиши честотата на постигнати R0-резекционни линии, ограничавайки нуждата от сложни артериални ре-





**Фигура 2.** Интраоперативна фотография, показваща артерия хепатика, нагъвано „оголена“ от перирартериална тъкан

резекции и реконструкции и снижавайки по този начин риска от постоперативни усложнения и морталитет.

**„No-touch“ техника.** Описана е през 1967 г. от *Turnbull et al.* при колоректален карцином.<sup>30</sup> Техниката представлява избягване на всякаква манипулация на тумора, докато не бъдат прекъснати кръвоснабдяването и лимфният му дренаж. Тази техника води до подобряване в ОП от 34 до 50 месеца вероятно поради факта, че ограничаването на допира до туморния процес намалява риска от разпространение на туморни клетки и възникване на далечни метастази.<sup>30</sup> Ославяйки се на тези резултати, *Hirota et al.* прилагат „no-touch“ техниката при 8 пациенти с ПДАК и я сравняват с 10 случая с конвенционална операция. Те изследват нивата на информативна РНК (иРНК-и) на серумен карциноембрионален антиген (СЕА) в порталния кръвоток и установяват наличието ѝ в 13% (1/8) от случаите на „no-touch“ тех-

ника срещу 50% (5/10) при стандартна панкреато-дуоденална резекция.<sup>31</sup> Наблюдаван е рецидив при 38% от „no-touch“ групата и при 90% в стандартната група. Въпреки добрите резултати, необходимо е провеждане на рандомизирано проспективно проучване, за да се докаже предимството на „no-touch“ техниката при по-голяма група пациенти.

### Съдови резекции/ реконструкции

**Венозни резекции.** Резекцията на ВП и ВМС се прилагат често в днешно време при селектирани пациенти. За първи път резекция на ВМС при панкреатодуоденектомия е описана от *Moore et al.* през 1951 г.<sup>19</sup> В последните години венозните резекции са се превърнали в рутинна процедура във високоспециализираните центрове. Според Френските препоръки за съдови резекции при ПДАК от 2019 г. индикациите са следните: (1) наличие на малка латерална или циркуферентна инфилтрация, но без съдова оклузия и туморен контакт с ТЦ и АМС (степен на препоръка В); (2) пациентите да са в добро общо състояние поради повишен морбидитет и морталитет на венозните резекции (степен на препоръка В); (3) в случаи на планирана съдова резекция се препоръчва на първи етап неоаглювантна ХТ, водеща до подобряване на честотата на R0-резекции и до повишаване на ОП (степен на препоръка В).<sup>20</sup> Венозна резекция може да бъде извършена при всички видове панкреасни резекции (дуодено-панкреатична, дистална- или тотална панкреатектомия). Въпреки високият морбидитет и морталитет след венозна резекция, когато тя е съчетана със системни подходи (неоаглювантната и аглювантна ХТ) или бива извършена в планов порядък (не в етап на операция, който е необратим), в дългосрочен план се счита, че е свързана с подобряване на ОП.<sup>21</sup> Въпреки това са необ-



ходими допълнителни проучвания, защото при сравняване на стандартна панкреато-дуоденална резекция и такава, съчетана с венозна резекция на първи етап, резултатите показват по-ниска 1-, 3-, 5-годишна преживяемост при венозна резекция, по-висок процент на локален рецидив и по-висока честота на R1-резекции.<sup>22-24</sup>

**Артериални резекции.** Първата артериална резекция е описана от *Appleby* през 1953 г. по време на разширена гастректомия, съчетана с дистална панкреатектомия и резекция на трункус целиакус.<sup>25</sup> В сравнение с венозните, артериалните резекции все още са обект на дебат поради висок морбидитет и морталитет, а решението за извършването им е при селектирани пациенти по преценка на хирурга.<sup>26</sup> Според Френските препоръки за съдови резекции при ПДАК от 2019 г. панкреато-дуоденална резекция с планирана артериална резекция (с изключение на АМС) може да бъде извършена при селектирани пациенти със стабилен тумор след неоадювантна ХТ, но само след обсъждане от мултидисциплинарен екип и във високо специализирани центрове.<sup>20</sup> Според метаанализ, включващ 2710 пациенти, извършването на артериална резекция е свързано с по-висок морбидитет, морталитет и по-лоша 3-годишна преживяемост.<sup>27</sup> *Chiaro et al.* публикуват проучване, според което извършването на панкреатектомия, съчетана с артериална резекция, е свързано с по-добра 1-, 3- и 5-годишна преживяемост в сравнение с палиативно лечение при локално авансирал ПДАК.<sup>28</sup> *Loos et al.* публикуват през 2020 г. проучване, включващо 385 пациенти (195 след артериална резекция и 190 след т.нар. периаартериално отпрепарирание), и доказват, че с повишаване на хирургичния опит (обучителната крива включва 15 артериални резекции) намалява процентът на вътреболничен морталитет.<sup>29</sup>

## Заклучение

Според литературата в днешно време неоадювантната терапия, индивидуалният подход към пациента и стриктната им селекция, съчетана с радикална оперативна интервенция, могат да доведат до достоверно подобряване на прогнозата и повишаване на ОП при пациенти с ПДАК. От изключителна важност за избиране на правилен хирургичен подход и извършване на максимално радикална оперативна интервенция са както индивидуалният опит на хирурга, така и вземането на решения от мултидисциплинарен екип.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2017. National Cancer Institute; based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER website, April, 2020. Accessed May 4, 2020. [seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/)
2. Available at: <https://www.nsi.bg/bg/content/3355/>
3. Kleeff J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16022
4. Tempero M, Malafa M, Chiorean E, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 1.2019. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019; 17: 202-210
5. Bockhorn M, Uzunoglu F, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; 155: 977-988
6. Wei K, Hackert T. Surgical treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers* 2021; 13: 1971
7. Isaji S, Mizuno S, Windsor J, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* 2018; 18: 2-11
8. Hackert T, Büchler M. An innovative technique for pancreatic head resection: The „Uncinate First“ approach. *Surg Technol Int* 2011; 21: 92-96
9. Hackert T, Werner J, Weitz J, et al. Uncinate process first-a novel approach for pancreatic head resection. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395 (8): 1161-1164

## ХИРУРГИЧНИ ПОДХОДИ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА ОБЩАТА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ...

---

10. Chang D, Johns A, Merrett N, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2855-2862
11. Varadhachary G, Tamm E, Abbruzzese J, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: Definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1035-1046
12. Hishinuma S, Ogota Y, Tomikawa M, et al. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy studies. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 511-518
13. Bilimoria K, Talamonti M, Sener S, et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 207: 510-519
14. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1651-1660
15. Weitz J, Rahbari N, Koch M, Buchler MW. The “artery first” approach for resection of pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg* 2010; 210 (2): e1-e4
16. Ironside N, Barreto S, Loveday B, et al. Meta-analysis of an artery-first approach versus standard pancreatoduodenectomy on perioperative outcomes and survival. *Br J Surg* 2018; 105 (6): 628-636
17. Hackert T, Strobel O, Michalski C, et al. The TRIANGLE operation – radical surgery after neoadjuvant treatment for advanced pancreatic cancer: a single arm observational study. *HPB* 2017; S1365182X17308626.
18. Diener M, Mihaljevic A, Strobel O, et al. Periarterial divestment in pancreatic cancer surgery. *Surgery* 2021; 169 (5): 1019-1025
19. Moore G, Sako Y, Thomas L. Radical pancreatoduodenectomy with resection and reanastomosis of the superior mesenteric vein. *Surgery* 1951; 30: 550-553
20. Delpero J, Sauvanet A. Vascular resection for pancreatic cancer: 2019 French Recommendations Based on a Literature Review From 2008 to 6-2019. *Front Oncol* 2020;10: 40
21. Katz M, Wang H, Fleming J, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 836-847
22. Kasumova G, Conway W, Tseng J. The role of venous and arterial resection in pancreatic cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 51-58
23. Wang X, Demir I, Schorn S, et al. Venous resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: A systematic review. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 46
24. Fancellu A, Petrucciani N, Porcu A, et al. The impact on survival and morbidity of portal-mesenteric resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Cancers* 2020; 12: 1976
25. Appleby LH. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer* 1953; 6: 704-707
26. Klaiber U, Mihaljevic A, Hackert T. Radical pancreatic cancer surgery – with arterial resection. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 8
27. Małczak P, Sierzega M, Stefura T, et al. Arterial resections in pancreatic cancer – Systematic review and meta-analysis. *HPB* 2020; 22: 961-968
28. Del Chiaro M, Rangelova E, Halimi A, et al. Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer. *HPB* 2019; 21: 219-225
29. Loos M, Kester T, Klaiber U, et al. Arterial resection in pancreatic cancer surgery: Effective after a learning curve. *Ann Surg* 2020; doi: 10.1097/SLA.0000000000004054
30. Turnbull R, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technique on survival rates. *Ann Surg* 1967; 166 (3): 420-427
31. Hirota M, Shimada S, Yamamoto K, et al. Pancreatectomy using the no-touch isolation technique followed by extensive intraoperative peritoneal lavage to prevent cancer cell dissemination: A pilot study. *JOP* 2005; 6 (2): 143-151



////////////////////////////////////  
**СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПАНКРЕАСНИ  
РЕЗЕКЦИИ, СЪЧЕТАНИ СЪС СЪДОВИ РЕЗЕКЦИИ**  
////////////////////////////////////

**доц. д-р Васил Михайлов, гм**  
**проф. д-р Никола Владов, гмн**  
**д-р Цветан Тривков**

Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология,  
Военномедицинска академия, София





# СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПАНКРЕАСНИ РЕЗЕКЦИИ, СЪЧЕТАНИ СЪС СЪДОВИ РЕЗЕКЦИИ

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

Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология,  
Военномедицинска академия, София

## ОБЗОР

Главна цел на проучването е да се представи сравнителен анализ за преживяемостта, усложненията и основните рискови фактори при пациенти, оперирани за панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) на главата, при който е извършена съдова резекция и реконструкция.

*Материали и методи.* Касае се за едноцентрово ретроспективно проучване, при което са анализирани клинични, хирургични и патоанатомични показатели при 467 пациенти, радикално оперирани във връзка с ПДАК на главата за периода от септември 2004 г. до октомври 2019 г. В серията влизат 88 пациенти (18.8%), при които е извършена панкреато-дуоденална венозна резекция (ПДВР) поради гранично резектабилен ПДАК. Извършен е статистически анализ на различни фактори и показатели, като постоперативни усложнения, периперативна смъртност, кратко- и дългосрочна преживяемост и различни хистологични характеристики.

*Резултати.* Средната преживяемост в месеци е гранично сигнификантна, като измежду 88-те случая на ПДВР е 19.3, докато тази при ПДР – 26.9 ( $p = 0.047$ ). От друга страна, 1-, 3- и 5-годишната преживяемост при венозните резекции е съотв. 46.6%, 17.6% и 8.3%, а при самостоятелна панкреато-дуоденална резекция (ПДР) са съотв. 53.6%, 20.8% и 14.9% ( $p = 0.13, 0.50$  и  $0.11$ ), т.е. не са статистически значими. При сравняване на преживяемостта между ПДР, ПДВР и палиативна процедура (ПП) по метода на *Kaplan-Maier* се установи сигнификантна разлика и между трите групи ( $p < 0.05$ ) в горепосочения рег. Данните сочат, че значимите постоперативни усложнения по *Clavien-Dindo* (IIIa/IIIb/IV) не са статистически значими: при венозните резекции са 13.6%, докато при ПДР са 14.8% ( $p = 0.77$ ). Налична е сигнификантна значимост относно периперативната 30-дневна смъртност: при ПДВР тя е 12.5%, а при стандартните процедури е 3.2% ( $p = 0.0003$ ). При 44.3% от съдовите резекции се е наложила интра- или постоперативна хемотрансфузия, докато едва при 19.8% от стан-

гартните процедури е извършено кръвопреливане ( $p < 0.0001$ ). За ПДВР е характерен сигнификантно по-висок процент на G3-карциноми ( $p = 0.045$ ), както и по-често постигане на R0-резекция ( $p = 0.039$ ). Освен че са статистически значими за двете групи пациенти, постоперативното кървене ( $p < 0.05$ ) и реоперацията ( $p < 0.05$ ) се явяват и независими прогностични фактори за по-лоша преживяемост. Няма сигнификантна разлика за преживяемостта спрямо наличие или отсъствие на съдова инвазия при ПДВР ( $p = 0.581$ ).

**Заключение.** В сравнение със стандартни процедури при венозните резекции се наблюдава по-ниска месечна преживяемост, но сигнификантно по-висока от тази при палиативни интервенции. От друга страна, при 1-, 3- и 5-годишната преживяемост за двете групи липсва статистическа значимост. Това се отнася също за общия процент на постоперативните усложнения, както и за преживяемостта, установена при липса или наличие на съдова инвазия. От това може да заключим, че в опитни ръце панкреато-дуоденалните резекции, комбинирани с венозна резекция и реконструкция, са надеждни и сигурни процедури за постигането на чисти резекционни линии, когато се прилагат от опитни хирурзи във високо специализирани центрове с голям обем на дейност.

## Увод

В последните десетилетия панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) се утвърди като най-злокачественият тумор на гастро-интестиналния тракт. Той съставлява 90% от малигнените заболявания на задстомашната жлеза, с 5-годишна преживяемост от едва 7-8%.<sup>1</sup> Епидемиологично ПДАК е четвърти по смъртност сред онкологичните болести в развитите страни, като се прогнозира, че до края на 2030 г. ще се нареди на второ място.<sup>2</sup> В днешно време единственият начин за лечение е радикалната хирургична резекция на панкреаса и заобикалящите го тъкани.<sup>3</sup> Въпреки това, само между 15% и 20% от пациентите начално са подходящи за радикална оперативна интервенция.<sup>4,5</sup> Това се дължи на факта, че при над 50% от заболялите в момента на диагностицирането са налични далечни метастази, а при 35% туморът е локално авансирал.<sup>6,7</sup>

Предоперативното стадиране е от изключителна важност с цел да се избегнат ненужни хирургични процедури при авансирала

болест, а от друга страна, да не се пренебрегнат оперативните случаи.<sup>8</sup> Стандартният подход при резектабилна болест е извършване на оперативна интервенция, последвана от адювантна химиотерапия (ХТ). В последните години все по-голяма популярност набива и неoadювантният подход. При различен процент от предоперативните случаи на венозна инвазия се касае за възпалителни адхезии, установени след патоанатомичното изследване на резектата. Поради този факт е трудно да се отграничи истинска венозна инвазия от перитуморна възпалителна реакция. Тъй като съвременните образни средства не могат да определят предоперативно разликата между тумор-асоцирана дезмоплазия и ХТ-индуцирана фиброза или фиброза поради регресия на тумора<sup>9</sup>, трябва да се извършва хирургична интервенция както при пациентите с туморна регресия, така и при тези със стабилна болест след неoadювантната ХТ<sup>10</sup>. Пациенти с прогресия на болестта на фона на неoadювантно лечение не подлежат на хирургична експлорация.

Съвременни проучвания предлагат т.нар. „sandwich approach” – неоаглювантна ХТ/операция/аглювантна ХТ (проучване ACOSOG). Въпросът с неоаглювантната ХТ е широко и противоречиво дискутиран.<sup>11, 12</sup> Препоръките на International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) на този етап не препоръчват тоталната неоаглювантната концепция поради факта, че все още няма достатъчно количество надеждни серии, които да представят предимствата ѝ спрямо радикално хирургично лечение.<sup>5</sup> Съгласно National Comprehensive Cancer Network (NCCN) неоаглювантната терапия притежава качеството да доведе до потенциална резектабилност с последваща R0-резекция.<sup>13</sup> От друга страна, френско мултицентрично проучване, включващо 1399 пациенти, описва извършването на начална резекция като лош прогностичен фактор за дългосрочната преживяемост.<sup>14</sup>

В исторически план първите опити за съдова резекция при ПДАК са извършени от Moore<sup>15</sup> през 1951 г. и Asada<sup>16</sup> през 1963 г., които извършват панкреато-дуоденална резекция (ПДР) с резекция и реконструкция на горната мезентериална вена (ГМВ). По-късно Fortner<sup>17</sup> през 1973 г. използва термина „регионална панкреатектомия“, за да опише процедура, включваща тотална панкреатектомия, радикална лимфна дисекция, както и венозна резекция и реконструкция на порто-мезентериалната венозна ос (ПМВО). Тези, изпреварили времето си радикални оперативни процедури, са изоставени десетилетия наред поради лоша преживяемост и висок процент на постоперативни усложнения и смъртност. Въпреки това, през новия век развитието на хирургичните техники и на периоперативните грижи направи възможно да се редуцира постоперативната смъртност под 5%. Този процент е докладван от редица автори като напълно сравним на стандартните ПДР-и.<sup>18-21</sup> Това

позволи много по-радикален хирургичен подход при ПДАК, който ангажира порталната или ГМВ.<sup>21-25</sup> С течение на времето венозната резекция се превърна в надеждна процедура в случаи, когато ПДАК не може да бъде отделен от прилежащата мезентериална или портална вена.<sup>26, 27</sup>

По правило ПДАК се класифицира като резектабилен, гранично резектабилен и нерезектабилен.<sup>5</sup> При резектабилните тумори няма съдово засягане и е налице чист съединително-тъканен марж покрай горната мезентериална артерия (ГМА). Гранично резектабилни са тези неоплазми, при които е налична компресия или оклузия на ПМВО, но въпреки това технически е възможна резекция и реконструкция на ангажирания сегмент. Към тях спадат и тези тумори, които ангажират < 180 градуса от ГМА или са стенодопирни до хепаталната артерия, без да обхващат трункус целиакус. Като нерезектабилни или локално авансирани се определят тези тумори, които обхващат повече от половината циркумференция или оклузират ГМА, както и тези, при които е технически невъзможна венозна резекция и реконструкция.

Гранично резектабилните тумори (ГРТ) се характеризират с анатомични и онкологични фактори. Към първите спадат ангажирането на ПМВО, както и на ГМА<sup>11, 13, 28, 29</sup>, а към онкологичните спадат наличието на позитивни лимфни възли или завишени стойности на серумен туморен маркер СА 19-9. Ангажирането на магистралните перипанкреасни съдове се явява при около половината от пациентите с ПДАК.<sup>30</sup> С развитието на образните методици и хирургичните техники все повече пациенти попадат в категорията на ГРТ.<sup>5, 31</sup> Тези, при които туморът е стенодопирен (< 180°) на ГМА, обхваща ГДА или ангажира ПМО, са подходящи за резекция и реконструкция.

Концепцията за ГРТ е недобре дефинирана, като съществуват редица меж-

дународни различия по начина, по който се прилага. Трябва внимателно да се вземе решението дали да се опита снижение на стадия<sup>32, 33</sup> чрез неоаглювантна ХТ, или да се извърши елективна оперативна интервенция с цел радикална резекция<sup>5, 34</sup>. При първия подход са докладвани серии, при които се повишава броят на радикалните резекции и същевременно се отчита намален брой на позитивни лимфни възли, перинеурална инвазия и честота на постоперативни компликации.<sup>35-37</sup>

По съвременни данни ПДВР достига до 20-25% във високо специализираните центрове.<sup>3, 38-40</sup> Основната цел при извършването ѝ е възможността за постигане на свободни резекционни линии. Този агресивен хирургичен подход чрез извършването на съдова резекция и реконструкция е единствената надежда за по-продължителна преживяемост при пациенти с ГРТ-и.<sup>3, 41</sup> Когато е налице венозна гранична резектабилност, не може да се препоръча априори неоаглювантна ХТ, а в повечето случаи се прибегва до начална хирургична намеса. Ако се установи интраоперативно венозно ангажиране, извършва се ПДР, комбинирана със съдова резекция.<sup>5, 31, 42</sup> При операбилност радикална резекция се извършва поради факта, че останалите нехирургични терапевтични подходи не предлагат нито комплексно излекуване, нито дългосрочна преживяемост<sup>43</sup>, а се приемат за палиативни процедури<sup>44</sup>.

Описани са четири варианта на венозна реконструкция: тангенциална резекция с директна сутура; тангенциална резекция и пластика посредством пач; сегментна резекция с термино-терминална анастомоза и сегментна резекция с използване на графт.<sup>45-47</sup> Порталната венозна инфилтрация с последваща резекция е технически по-лесно изпълнима поради по-широк съдов лумен. От друга страна, дисталната инфилтрация в областта на ГМВ, далеч от сплено-мезентериал-

ния конfluence, е трудна за изпълнение поради намален съдов диаметър.<sup>5</sup> Тангенциалната портална резекция е възможна, когато туморът инфилтрира венозната циркуференция десностранно и може да бъде резецирана директно, без да се образуват хемодинамично значими стенози.<sup>48-50</sup> Може да се извърши венозна резекция и реконструкция посредством автоложен графт, например перитонеален пач<sup>51, 52</sup> или вена илиака екстерна<sup>53</sup>. Вариант е клампирането на ГМА преди венозната резекция с цел да се избегне тънкочревна конгестия и едем.<sup>50, 54</sup> При невъзможност за тангенциална резекция може да се извърши мобилизация на мезентериума чрез освобождаване на десния колон или Cattell-Braasch манювър за по-добър съдов контрол.<sup>18, 55</sup> Това дава добра експозиция и намалява опъна на мезентериалната вена, като по този начин се снижава и напрежението върху бъдещата венозна анастомоза.

В случай, че не може да се извърши директна реконструкция, се прибегва до използването на венозен графт. Той може да бъде автоложен (вена реналис или вена сафена), налагащ приготвяне на присадката преди клампиране и резекция.<sup>18</sup> Като алтернатива може да се използва рингова синтетична протеза за „бриджинг“ на венозния сегмент. Прилагането на подобен изкуствен графт винаги могат да доведат до усложнения като инфектиране или „ликидж“.<sup>42</sup> Комбинацията между синтетична протеза и постоперативна панкреатична фистула (ПОПФ) трябва да се разглежда като високо рискова констелация за постоперативно кървене или протрахирана инфекция на графта. Директната венозна реконструкция без използването на пач или графт има пониска честота на тромботичните усложнения<sup>56</sup>, докато синтетичните протези се асоциират с четирикратно повишен риск от ранна тромбоза, като при тях се наблюдава и по-лоша преживяемост<sup>57</sup>.



Внимание трябва да се обърне и на затрудненото венозно оттичане на стомаха в случаи, при които се прекъсва коронарната вена. В тази ситуация са възможни два сценария. При първия може да се наложи дистална или субтотална стомашна резекция, за да се избегнат исхемични усложнения като продължителна стомашна дилатация или некроза на засегнатите участъци. От друга страна, ако прекъснатата коронарна вена се запази, технически може да се реимплантира в порто-мезентериалната венозна ос, като по този начин да се запази стомашния венозен отток и да се избегне нуждата от стомашна резекция.<sup>58</sup>

Рядко се среща ангажиране на ГМА без да е налична и венозна инфилтрация. От друга страна, сегментната инфилтрация на ПМВО без ангажиране на ГМА също не се среща често.<sup>11</sup> При образни съмнения за артериално ангажиране се предлага експлозивна лапаротомия, а при установяване на гранична артериална резектабилност се препоръчва палиативна процедура.<sup>5, 31</sup> За повечето хирурзи артериалната инвазия е абсолютно противопоказание за резекция<sup>59-62</sup>, докато други посочват, че тя трябва да се извършва само при стриктно селектирани случаи на фона на внимателна оценка на съотношение полза-риск<sup>42, 63-67</sup>. Ръководството на ISGPS също не препоръчва артериалната резекция като рутинна процедура. До подхода „artery-first“ трябва да се прибегва с оглед установяване на ретроперитонеалното ангажиране на ГМА при суспектни случаи.<sup>68</sup> За целта може да се прибегне до маньовър на Кохер, мобилизиране на дуодено-йеюналната флексура или чрез инфраколичен достъп.<sup>68</sup> Освен това, при този подход е налице най-добро представяне на резектата, а венозната резекция е последна стъпка преди спешният да бъде премахнат, осигурявайки и извършване на адекватен съдов контрол.<sup>69</sup>

## Материали и методи

Касае се за едноцентрово ретроспективно проучване, при което са анализирани клинични, хирургични и патологични показатели при 467 пациенти с извършена ПДР за периода от септември 2004 г. до октомври 2019 г. Серията включва случаи, оперирани за ПДАК на главата. При 88 пациенти (18.8%) е извършена венозна резекция поради гранично-резектабилен ПДАК. Извършен е статистически анализ на различни фактори и показатели, като постоперативни усложнения, периоперативна смъртност, кратко- и дългосрочна преживяемост и различни хистологични характеристики. За статистическа достоверност е приета  $p\text{-value} < 0.05$ . Анализът на показателите е извършен чрез SPSS® Statistics версия 26.0 на IBM®.

## Резултати

На Табл. 1, 2 и 3 са представени клинични, хирургични и патологични показатели, както и усложненията, сравнени между двете таргетни групи. При някои от тях е налице значима статистическа разлика, докато при други е гранична. Средната преживяемост в месеци е сигнификантна, като при 88-те случая на ПДВР е 19.3, а при ПДР – 26.9 ( $p = 0.047$ ). От друга страна, 1-, 3- и 5-годишната преживяемост при венозните резекции е съотв. 46.6%, 17.6% и 8.3%, а при ПДР е съотв. 53.6%, 20.8% и 14.9% ( $p = 0.13, 0.50$  и  $0.11$ ), т.е. не са статистически значими. При сравняване на преживяемостта между ПДР, ПДВР и палиативна процедура (ПП) по метода на *Kaplan-Maier* се установи сигнификантна разлика и между трите групи ( $p < 0.05$ ) в горепосочения ред. Налична е сигнификантна значимост за периоперативната 30-дневна смъртност: при ПДВР тя е 12.5%, докато при стандартните процедури е 3.2% ( $p = 0.0003$ ).

Таблица 1. Клинични параметри и периперативни резултати

Показател	ПДР	ПДВР	p	95% CI	$\chi^2$ test
<b>Пол</b>					
Мъже	246 (64.9%)	47 (53.4%)	0.045	0.295-22.836	4.031
Жени	133 (35.1%)	41 (46.6%)	0.045	0.295-22.836	4.031
<b>Средна възраст</b>	59.5	60.5	0.362	-1.155-3.155	-
<b>Иктер</b>	331 (82.6%)	63 (71.6%)	0.020	1.669-21.750	5.499
<b>Болка</b>	121 (31.9%)	42 (47.7%)	0.005	4.577-27.047	7.833
<b>Предходни операции за иктер</b>	35 (9.2%)	7 (8.0%)	0.723	-6.783-6.455	0.126
<b>Стентиране на билиарните пътища</b>	245 (64.6%)	52 (59.1%)	0.335	-5.369-16.930	0.931
<b>Вид на операцията</b>					
ПСПДР	306 (80.7%)	57 (64.8%)	0.001	5.785-26.930	10.399
Whipple	69 (18.2%)	23 (26.1%)	0.094	-1.168-18.549	2.813
Тотална панкреатектомия	4 (1.1%)	8 (9.1%)	0.000	3.288-15.865	17.960
<b>Хемотрансфузии</b>	75 (19.8%)	39 (44.3%)	0.000	13.682-35.539	23.179
<b>Среден болничен престой (дни)</b>	16.6	17.1	0.576	-1.257-2.257	-
<b>Средна преживяемост (месеци)</b>	26.9	19.3	0.047	-15.094-0.106	-
<b>Годишна преживяемост</b>					
1-годишна	53.6%	46.6%	0.128	-2.548-20.111	2.312
3-годишна	20.8%	17.6%	0.501	-6.804-11.074	0.453
5-годишна	14.9%	8.3%	0.105	-1.705-12.328	2.633
<b>30-дневна смъртност</b>	12 (3.2%)	11 (12.5%)	0.000	3.456-17.919	13.094

**Легенда:** ПДР – панкреато-дуоденална резекция; ПДВР – панкреато-дуоденална венозна резекция; p – уровень на значимост; 95% CI – интервал на доверителност;  $\chi^2$  test – тест за статистическа хипотеза; ПДПДР – пилоро-съхраняваща панкреато-дуоденална резекция; Whipple – панкреато-дуоденална резекция по метода на Уипъл



## СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПАНКРЕАСНИ РЕЗЕКЦИИ ...

Таблица 2. Постоперативни усложнения

Показател	ПДР	ПДВР	<i>p</i>	95% CI	$\chi^2$ test
Dindo-Clavien IIIA/IIIB/IV	56 (14.8%)	12 (13.6%)	0.774	-8.074-8.082	0.082
Кървене	47 (12.4%)	19 (21.6%)	0.026	1.005-19.325	4.970
Реоперация	48 (12.7%)	20 (22.7%)	0.017	5.721-20.229	5.721
ПОПФ	45 (11.9%)	6 (6.8%)	0.168	-2.715-10.260	1.903
ПОБФ	17 (4.5%)	4 (4.5%)	1.000	-3.768-6.760	0.000
Сепсис	10 (2.6%)	8 (9.1%)	0.004	1.594-14.426	8.185
Стомашна дилатация	36 (9.5%)	5 (5.7%)	0.257	-3.600-8.475	1.284
Абсцес/ колекция	25 (6.6%)	9 (10.2%)	0.242	-1.993-11.940	0.119

Легенда: ПДР – панкреато-дуоденална резекция; ПДВР – панкреато-дуоденална венозна резекция; *p* – уровень на значимост; 95% CI – интервал на доверителност;  $\chi^2$  test – тест за статистическа хипотеза; ПОПФ – постоперативна панкреатична фистула; ПОБФ – постоперативна билиарна фистула

Таблица 3. Патологоанатомични характеристики

Показател	ПДР	ПДВР	<i>p</i>	95% CI	$\chi^2$ test
Средни размери на тумора (cm)	3.08	3.26	0.193	-0.091-0.451	-
<b>Перинеурална инвазия</b>					
Rn+	215 (56.7%)	57 (64.8%)	0.166	-3.401-18.558	1.922
Rn-	71 (18.7%)	10 (11.4%)	0.104	-1.760-13.914	2.651
Rn <sub>x</sub>	93 (24.5%)	21 (23.9%)	0.906	-10.083 to 9.554	0.014
<b>Степен на диференциация</b>					
G1	62 (16.4%)	7 (7.95%)	0.045	0.162-14.183	4.034
G2	231 (60.9%)	52 (59.1%)	0.756	-9.096-13.285	0.097
G3	86 (22.7%)	29(32.95%)	0.045	0.263-21.324	4.033
<b>Лимфни възли</b>					
N+	187 (49.3%)	40 (45.5%)	0.521	-7.717-14.985	0.412
N-	146 (38.5%)	32 (36.4%)	0.715	-9.361-12.644	0.133
N <sub>x</sub>	46 (12.1%)	16(18.2%)	0.129	-1.515-15.875	2.307
<b>Резекционни линии</b>					
R1	32 (8.4%)	5 (5.7%)	0.398	-4.644-7.272	0.715
R0	274 (72.3%)	73 (83.0%)	0.039	0.573-8.668	4.275
Rx	73 (19.3%)	10 (11.4%)	0.081	-1.181-14.540	3.038

Легенда: ПДР – панкреато-дуоденална резекция; ПДВР – панкреато-дуоденална венозна резекция; *p* – уровень на значимост; 95% CI – интервал на доверителност;  $\chi^2$  test – тест за статистическа хипотеза

Таблица 4. Разпределение на васкуларните резекции

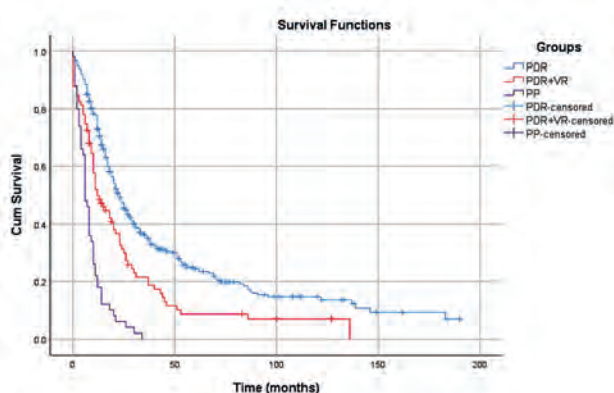
Вид на съдова резекция	Тангенциална n=41 (46.6%)	Сегментна n=47 (53.4%)		Общо
		Термино-терминална n=36 (40.9%)	Синтетична протеза n=11 (12.5%)	
Портална вена	25 (28.4%)	20 (22.7%)	5 (5.7%)	50 (56.8%)
Горна мезентериална вена	14 (15.9%)	9 (10.2%)	3 (3.4%)	26 (29.5%)
Порто-мезентериален конfluence	2 (2.3%)	7 (8.0%)	3 (3.4%)	12 (13.7%)
Долна празна вена				6
Горна мезентериална артерия				5

Сумарно, значимите постоперативни компликации по Clavien-Dindo (IIIa+IIIb+IV) не са статистически достоверни: при венозните резекции са 13.6%, а при ПДР са 14.8% ( $p = 0.774$ ). От друга страна, наблюдава се сигнификантност при някои отделни усложнения. Освен че са статистически значими, показателите за постоперативно кървене ( $p < 0.05$ ) и реоперация ( $p < 0.05$ ) се явяват и независими прогностични фактори за по-лоша преживяемост. При 44.3% от съдовите резекции се е наложила интра- или постоперативна хемотрансфузия, а едва при 19.8% от стандартните процедури е

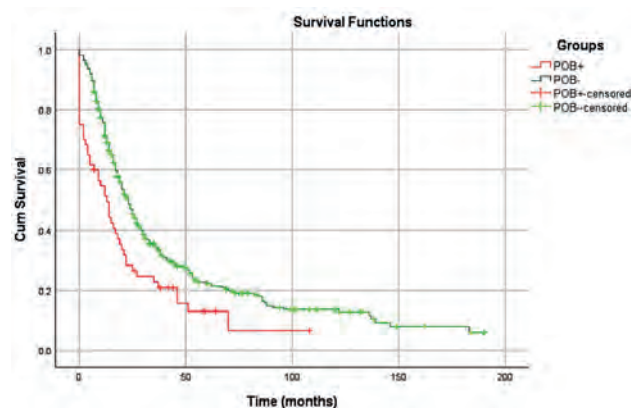
извършено кръвопреливане ( $p < 0.0001$ ). За ПДВР е характерен сигнификантно по-висок процент на G3-карциноми ( $p = 0.045$ ) и по-честото постигане на R0-резекция ( $p = 0.039$ ), сравнено с ПДР. Липсва сигнификантна разлика за преживяемостта спрямо наличие или отсъствие на съдова инвазия в групата на ПДВР ( $p = 0.581$ ).

## Дискусия

Инвазията на ПМВО сама по себе си не е противопоказание за оперативно лечение.<sup>18, 19, 40, 70, 71</sup> Тя цели постигането на чисти резекционни линии.<sup>27, 46, 72</sup> В опитни ръце

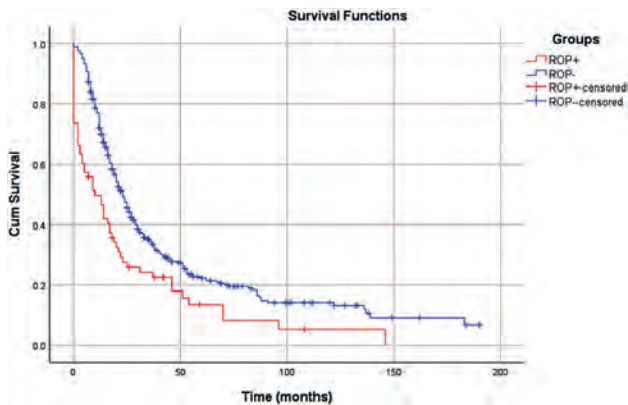


Фигура 1. Сравняване на преживяемостта между ПДР (PDR), ПДВР (PDR+VR) и ПП (PP)

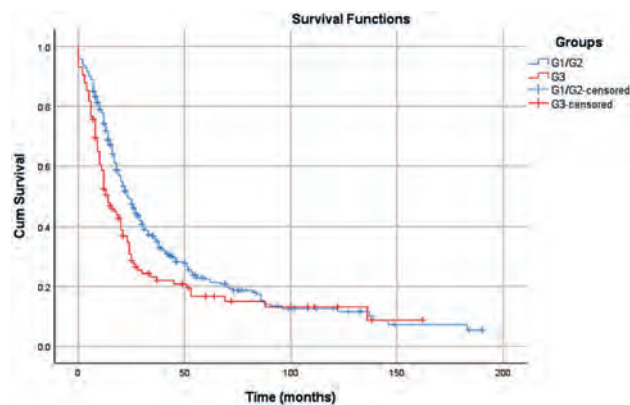


Фигура 2. Сравняване на преживяемостта при случаи с постоперативно кървене (POB+) спрямо тези без (POB-)

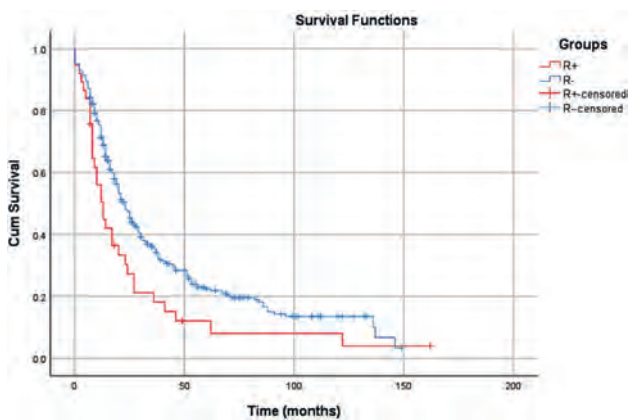
## СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПАНКРЕАСНИ РЕЗЕКЦИИ ...



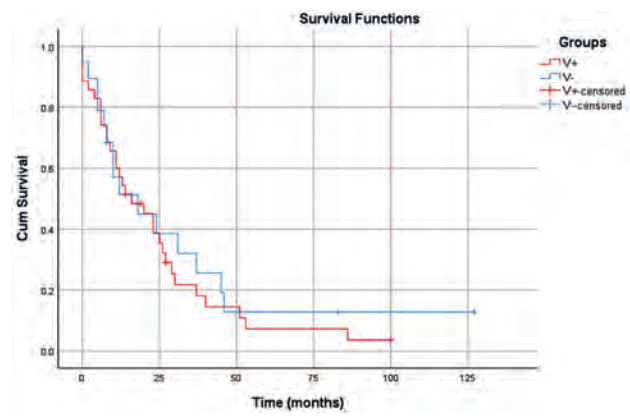
**Фигура 3.** Сравняване на преживяемостта при реоперираните пациенти (ROP+) спрямо тези, които не са претърпели ревизия (ROP-).



**Фигура 4.** Сравняване на преживяемостта при случаите с високо- и умерено диференциран карцином (G1/G2) спрямо нискодиференциран тумор (G3)



**Фигура 5.** Сравняване на преживяемостта при пациентите, при които са установени чисти резекционни линии (R-), съпоставени с тези при които е установена R1-резекция (R+)



**Фигура 6.** Сравняване на преживяемостта спрямо наличието (V+) или отсъствието (V-) на съдова инвазия

ПДВР се превръща в стандартна процедура с цел радикално отстраняване на тумора.<sup>73-75</sup>

Решението дали да се прибегне до съдова резекция е важно и зависи най-вече от предоперативната мултидисциплинарна оценка. Все още няма единно становище, което да препоръчва начална резекция и реконструкция, от една страна, или неоадювантен терапевтичен подход, от друга. При болшинството от нашите случаи сме прибегнали директно към хирургична резекция при ГРТ, като само при единични пациенти е извършена неоадювантна ХТ с последваща резекция, но поради малкия им брой все още не можем да напра-

вим изводи за терапевтичната им ефективност.

Редица проучвания не показват разлика за преживяемостта при пациенти с ПДР спрямо тези с ПДВР.<sup>3, 18, 78-82, 19, 22, 46, 60, 70, 71, 76, 77</sup> Други автори посочват по-лоша преживяемост при ПДВР, отдавайки го на по-агресивната патологоанатомична характеристика на тумора.<sup>83-86</sup> При нашето проучване установихме гранично-сигнификантна разлика за преживяемостта, проследена в месеци, в полза на ПДР – 26.9 срещу 19.3 месеца при ПДВР ( $p = 0.047$ ) (Табл. 1). Въпреки това, при 1-, 3- и 5-годишната преживяемост не се устано-

вява статистическа значимост ( $p = 0.128$ ,  $0.501$  и  $0.105$ ). За подобна корелация относно 5-годишната преживяемост съобщава и *Siriwardana* през 2006 г.<sup>20</sup> От друга страна, 30-дневната смъртност е значимо по-висока в групата на съдовите резекции, отколкото при ПДР ( $p = 0.0003$ ). Това се докладва и от *Peng* в скорошен метаанализ.<sup>87</sup> При сравняването на преживяемостта между ПДР, ПДРСР и ПП се вижда, че ПП-и са със сигнификантно по-лоша преживяемост спрямо съдовите резекции ( $p < 0.05$ ) (Фиг. 1). Това ни дава основание да заключим, че извършването на ПДВР при гранично резектабилни тумори е оправдано в опитни ръце с цел постигане на по-добра преживяемост при пациенти, които при други обстоятелства биха били класифицирани като неоперабилни. Тази зависимост с течение на годините е установена и от други автори.<sup>22, 46, 82, 88</sup>

Значимите постоперативни усложнения, систематизирани по класификацията на Clavien-Dindo<sup>89</sup> и ISGPS<sup>90</sup>, са представени в Табл. 2 и се вижда, че липса на сигнификантна значимост при компликациите в стадий IIIa, IIIb и IV ( $p = 0.082$ ). Подобна корелация за постоперативни усложнения е установена и при редица други проучвания.<sup>18, 19, 80, 81, 91, 21, 22, 38-40, 64, 70, 71</sup> От друга страна, при по-детайлен преглед установяваме по-висок процент на постоперативно кървене и реоперации в групата на ПДВР (съотв.  $p = 0.026$  и  $p = 0.017$ ). Тези два показателя се явяват и независими прогностични фактори за по-лоша преживяемост ( $p < 0.05$ ) (Фиг. 2 и 3). Установява се и повишен процент на септични усложнения при съдови резекции ( $p = 0.004$ ), което най-вероятно се дължи на голямата ранева повърхност и хирургичната травма от обема на процедурата. Не е налична сигнификантност при сравняване на ПОПФ-и ( $p = 0.168$ ) и постоперативни билиарни фистули (ПОБФ) ( $p = 1.0$ ) при двете групи. Метаанализ на *Peng* установява повишена често-

та на ПОБФ-и при ПДВР, което е възможно да се дължи на нарушено кръвоснабдяване в хепато-дуоденалния лигамент в хода на съдовите резекции.<sup>87</sup> Въпреки че много серии докладват съпоставими постоперативни компликации при ПДР спрямо ПДВР, редица други автори посочват, че усложненията са сигнификантно завишени в полза на съдовите резекции.<sup>24, 84-86</sup>

Сигнификантно по-голяма честота на хемотрансфузии се наблюдава при ПДВР (44.3%) спрямо конвенционалните процедури (19.8%) ( $p < 0.0001$ ). Това се обяснява с по-голяма честота на реоперации и постоперативно кървене при съдовите резекции. При серията на *Ravikumar* от 2014 г. едно от най-честите усложнения е нуждата от хемотрансфузия в ранния следоперативен период.<sup>22</sup>

От гледна точка на вида на хирургичните процедури, сравнени между двете групи, при ПДР са по-чести пилоро-съхраняващите подходи ( $p = 0.001$ ), докато при ПДВР са извършени повече тотални панкреатектомии ( $p < 0.0001$ ). Това се дължи на по-екстензивна резекция при васкуларните процедури.

Средният болничен престой е с половин ден по-продължителен при ПДВР, отколкото при ПДР (16.6 срещу 17.1), но без статистическа значимост ( $p = 0.576$ ). Тази корелация е докладвана и от други автори.<sup>22</sup> В метаанализа на *Peng*<sup>87</sup> при съдовите резекции се наблюдава по-продължителен болничен престой.

При ПДВР се отчита по-голям среден размер на туморите с 16 mm, но това е без сигнификантна значимост ( $p = 0.193$ ) (Табл. 3). *Ravikumar* също установява, че средната големина на туморите при съдови резекции е незначително по-голяма от тази при стандартни ПДР-и<sup>22</sup>, докато опонентите на ПДВР изказват мнение, че ГРТ са по-големи и с по-лоша прогноза поради съдовата инвазия<sup>64, 92-94</sup>. *Peng* докладва, че средният размер на туморите в групата на съдовите резек-



## СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПАНКРЕАСНИ РЕЗЕКЦИИ ...

ци е по-голям, отколкото при стандартни панкреато-дуоденални процедури.<sup>87</sup> Освен това, редица серии посочват, че липсата на сигнификантни патологоанатомични различия между двете групи доказва, че венозната инвазия се дължи по-скоро на топографски фактори, а не на хистологична агресивност на тумора.<sup>85, 95, 96</sup>

Не се установяват сигнификантно значими разлики за лимфния и перинеуралния статус ( $p > 0.05$ ). Според степента на диференциация се наблюдава известна корелация: G1-карциномите се срещат по-често при ПДР ( $p = 0.045$ ), докато при ПДВР се наблюдава по-голям процент на G3-тумори ( $p = 0.045$ ). При умерено диференцирани бластоми не се наблюдава статистическа значимост между двете групи. *Michalski* докладва, че пациенти, претърпели съдова резекция с G1- и G2-тумори, преживяват по-дълго от тези с G3-диференцирани неоплазии.<sup>97</sup> Същата сигнификантна корелация е установена и в нашето проучване ( $p = 0.006$ ) (Фиг. 4).

При съдовите процедури се наблюдава сигнификантно по-голям процент на R0-резекции (83%) отколкото при ПДР (72.3%) ( $p = 0.039$ ). Относно R1-резекциите между двете групи не се установи статистическа значимост ( $p = 0.398$ ). В проучване на *Peng* R0-резекциите са по-малко в групата на ПДВР<sup>87</sup>, докато *Ravikumar* съобщава за повече R1-резекции в същата група<sup>22</sup>. Освен това, ние свързваме R0-резекциите със сигнификантно по-висока преживяемост в сравнение с R1 ( $p = 0.011$ ) (Фиг. 5). *Carrere* потвърждава, че основен прогностичен фактор е постигането на R0-резекция, поради което засягането на ПМВО не е контраиндикация за панкреато-дуоденална резекция.<sup>98</sup> Други серии също представят R0-резекцията като благоприятен прогностичен показател за дългосрочна преживяемост.<sup>99-102</sup> От друга страна обаче, няколко проучвания от последната декада показват, че R1-ста-

тусът не е от значение за дългосрочна преживяемост.<sup>18, 64, 79, 103</sup>

При ПДР се наблюдава по-висока честота на иктер, отколкото при ПДВР ( $p = 0.02$ ), докато, от друга страна, при съдовите резекции се наблюдава по-висок процент на дебел наболестта с болка ( $p = 0.005$ ). Това се обяснява с топографската локализация на тумора и инфилтрирането към жлъчните пътища, от една страна, или от локализацията му по-дорзално към ретроперитонеалните нервни сплетения и ПМВО.

Освен 88 резекции на ПМВО, извършени са и 5 резекции на ГМА, както и 6 на вена кава инфериор (Табла. 4). Най-честа локализация на венозни резекции е порталната вена ( $n = 50, 56.8\%$ ), последвана от ГМВ ( $n = 26, 29.5\%$ ). Извършени са 41 тангенциални (46.6%) и 47 сегментни (53.4%) резекции; от тях 36 завършват с т-т съдова анастомоза (40.9%), а при 11 реконструкцията е извършена посредством синтетичен графт (12.5%). Не се установява статистическа зависимост за вида на резекцията и наличните постоперативни усложнения дори и в случаите на реконструкция с протеза ( $p > 0.05$ ). В серия на *Hackert, Schneider* и *Büchler* авторите съветват, че прилагане на подобни синтетични протези могат по-често да доведат до усложнения, като инфектиране или „ликвидж“.<sup>42</sup> Особено комбинацията между изкуствен графт и ПОПФ трябва да се разглежда като високо рискова констелация за постоперативно кървене и протрахирана инфекция на протезата.

Според различните автори наличието на хистологично потвърдена съдова инвазия се установява между 21% и 70% от пациентите.<sup>98, 104-106</sup> В нашата серия при 43.2% от пациентите, претърпели съдова резекция, е установена хистологична инфилтрация на венозната стена (V+), докато при 26.1% такава не е била налична (V-). Останалите 30.7% са класифицирани като Vx, т.е. при



тях не е било възможно да се определи съдовия статус поради патологоанатомични лимитиращи причини. При сравняване на преживяемостта между V+ и V- не се установява сигнификантна разлика ( $p = 0.581$ ) (Фиг. 6). До същия извод достигат и редица други автори.<sup>18, 38, 46, 64</sup> От друга страна, Nakagohri посочва, че негативно хистологично ангажиране на венозната стена (V-) се асоциира с по-добра преживяемост.<sup>107</sup> Като важна закономерност Mierke установява, че пациенти с хистологично-потвърдена венозна инфилтрация (V+) имат по-голяма честота на метакронни чернодробни метастази.<sup>108</sup> При тях средната преживяемост е 11.9 месеца срещу 16.1 при пациентите без реално венозно ангажиране. В нашето проучване средната преживяемост е 18 месеца при V- и 16 месеца при V+ ( $p > 0.05$ ).

Поради малкия брой случаи на резекция на вена кава инфериор ( $n = 6$ ) и ГМА ( $n = 5$ ) не може да направим заключения за евентуални ползи и недостатъци на този тип процедури. Mollberg посочва сигнификантно по-висок процент на усложнения (53.6%) и периперативна смъртност (11.8%) при пациенти, претърпели артериална резекция, сравнени със стандартни ПДР-и.<sup>63</sup> Също така те се асоциират с по-лоша едногодишна и средна преживяемост.<sup>57</sup> Въпреки това, изказва се и мнението, че артериалната резекция в опитни ръце е технически постижима, но на този етап не може да се препоръча като стандартна процедура.<sup>40</sup> Del Chiaro дори посочва по-добра преживяемост при артериални резекции, сравнена с тази при ПП-и.<sup>109</sup>

Обобщено, може да заключим, че при ПДВР установяваме по-ниска месечна преживяемост, отколкото при ПДР. Въпреки това, 1-, 3- и 5-годишната преживяемост е статистически напълно сравнима. Наблюдава се и значима периперативна смъртност в групата на съдовите резекции. При сравняване на дългосрочните резултати

при ПДР, ПДВР и ПП се установява, че съдовите резекции имат по-лоша преживяемост, сравнени с стандартни процедури, но сигнификантно по-висока спрямо палиативните. Общият процент на значими усложнения при двете групи е напълно сравним, но при ПДВР се наблюдава по-висока честота на постоперативно кървене и реоперации, като те се явяват и независими прогностични фактори за преживяемост. Като следствие на това се наблюдава и много по-висок процент на хемотрансфузии при венозни резекции. Средната големина на туморите при ПДВР е малко по-голяма от тази при стандартни процедури, но без статистически значима разлика. За сметка на това при съдови резекции се наблюдават сигнификантно по-голям процент на ниско диференцирани тумори. R0-резекции се постигат по-често в групата на ПДВР, като се асоциират и с по-добри дългосрочни резултати спрямо R1. При ПДР се наблюдава по-често дебютиране на болестта с иктер, докато при съдови резекции по-често манифестиране е с болка. За наличие или отсъствие на съдова инфилтрация в групата на венозните резекции се установява, че тя няма сигнификантна значимост за преживяемостта.

Недостатъците на нашето проучване са в неговата ретроспективност. Освен това, не беше възможно дългосрочно проследяването на пациентите за качество на живот. Друг недостатък е невъзможност в определен процент от случаите за определяне на резекционен, съдов и перинеурален статус при патологоанатомично изследване на спесиментите. Това се дължи на лимитиращи причини от способността и обучителната крива на специалистите по патология. Също така не са използвани еднакви критерии за определяне на резекционните линии: в едни случаи са използвани критериите на AJCC (0 mm) за R1-резекция<sup>110</sup>, а в друг – тези на Verbeke ( $\leq 1$  mm).<sup>111</sup>

### Заклучение

Съдовите резекции при ПДАК все още са голямо предизвикателство за всеки един хирург. До тях не бива да се прибегва прибързано, а трябва да бъдат мултидисциплинарно обсъдени и селектирани, като се сравнят ползите и рисковете за всеки един пациент. Те водят до по-добра преживяемост спрямо палиативните процедури и до почти сравнима с тази при стандартните. Освен това, постигането на R0-резекция е фактор, допринасящ за по-добри дългосрочни резултати. С малки изключения усложненията при тях са също статистически сравними. От всичко това можем да заключим, че панкреато-дуоденалните процедури, комбинирани със съдова резекция, са надеждни и безопасни, но само тогава, когато се извършват от хирурзи с дългогодишен опит в специализирани високообемни центрове.

### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis*. Published online 2018. doi:10.1016/j.dld.2018.08.008
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states. *Cancer Res*. Published online 2014. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
3. Al-Haddad M, Martin JK, Nguyen J, et al. Vascular resection and reconstruction for pancreatic malignancy: A single center survival study. *J Gastrointest Surg*. Published online 2007. doi:10.1007/s11605-007-0216-x
4. Butturini G, Stocken DD, Wentz MN, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. Published online 2008. doi:10.1001/archsurg.2007.17
5. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surg (United States)*. Published online 2014. doi:10.1016/j.surg.2014.02.001
6. Illuminati G, Carboni F, Lorusso R, et al. Results of a pancreatectomy with a limited venous resection for pancreatic cancer. *Surg Today*. Published online 2008. doi:10.1007/s00595-007-3661-y
7. Neoptolemos JP, Russell RCG, Bramhall S, Theis B. Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients: UK survey of specialist pancreatic units. *Br J Surg*. Published online 1997. doi:10.1002/bjs.1800841010
8. Soriano A, Castells A, Ayuso C, et al. Preoperative Staging and Tumor Resectability Assessment of Pancreatic Cancer: Prospective Study Comparing Endoscopic Ultrasonography, Helical Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, and Angiography. *Am J Gastroenterol*. Published online 2004. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04087.x
9. Bang S, Chung HW, Park SW, et al. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol*. Published online 2006. doi:10.1097/01.mcg.0000225672.68852.05
10. Habermehl D, Kessel K, Welzel T, et al. Neoadjuvant chemoradiation with Gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol*. Published online 2012. doi:10.1186/1748-717X-7-28
11. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: Definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. Published online 2006. doi:10.1245/ASO.2006.08.011
12. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Expert consensus statement. In: *Annals of Surgical Oncology*; 2009. doi:10.1245/s10434-009-0408-6
13. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017: Clinical practice guidelines in Oncology. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. Published online 2017. doi:10.6004/jnccn.2017.0131

14. Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, et al. Pancreatic Adenocarcinoma with Venous Involvement: Is Up-Front Synchronous Portal-Superior Mesenteric Vein Resection Still Justified? A Survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol*. Published online 2015. doi:10.1245/s10434-014-4304-3
15. Moore GE, Sako Y, Thomas LB. Radical pancreatoduodenectomy with resection and reanastomosis of the superior mesenteric vein. *Surgery*. Published online 1951. doi:10.5555/uri:pii:0039606051902012
16. Asada S, Itava H, Nakamura K, et al. Radical Pancreatoduodenectomy and Portal Vein Resection: Report of Two Successful Cases With Transplantation of Portal Vein. *Arch Surg*. Published online 1963. doi:10.1001/archsurg.1963.01310160071012
17. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach. *Surgery*. Published online 1973. doi:10.5555/uri:pii:0039606073902717
18. Müller SA, Hartel M, Mehrabi A, et al. Vascular resection in pancreatic cancer surgery: Survival determinants. *J Gastrointest Surg*. Published online 2009. doi:10.1007/s11605-008-0791-5
19. Kim PTW, Wei AC, Atenafu EG, et al. Planned versus unplanned portal vein resections during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. *Br J Surg*. Published online 2013. doi:10.1002/bjs.9222
20. Siriwardana HPP, Siriwardana AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatotomy for cancer. *Br J Surg*. Published online 2006. doi:10.1002/bjs.5368
21. Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, Li B, Xu D. Pancreatotomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J Surg*. Published online 2012. doi:10.1007/s00268-012-1461-z
22. Ravikumar R, Sabin C, Hilal MA, et al. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: A United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg*. Published online 2014. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.017
23. Nakao A, Takeda S, Sakai M, et al. Extended Radical Resection Versus Standard Resection for Pancreatic Cancer: The Rationale for Extended Radical Resection. *Pancreas*. Published online 2004. doi:10.1097/00006676-200404000-00014
24. Worni M, Castleberry AW, Clary BM, et al. Concomitant vascular reconstruction during pancreatotomy for malignant disease: A propensity score-adjusted, population-based trend analysis involving 10 206 patients. *JAMA Surg*. Published online 2013. doi:10.1001/jamasurg.2013.1058
25. Morales R, Cuadrado A, Noguera JF, et al. Evaluación multidisciplinaria y tratamiento multimodal del cáncer de páncreas reseado. Estudio observacional. *Rev Esp Enfermedades Dig*. Published online 2011
26. Christians KK, Riggle K, Keim R, et al. Distal splenorenal and temporary mesocaval shunting at the time of pancreatotomy for cancer: Initial experience from the Medical College of Wisconsin. *Surg (United States)*. Published online 2013. doi:10.1016/j.surg.2012.11.019
27. Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, Vollmer C, Strasberg SM, Schulick RD. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: Expert consensus statement. In: *Annals of Surgical Oncology*. 2009. doi:10.1245/s10434-009-0416-6
28. Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell*. Published online 2012. doi:10.1016/j.cell.2011.11.025
29. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*. Published online 2010. doi:10.1038/nature09515
30. Beltrame V, Gruppo M, Pedrazzoli S, et al. Mesenteric-portal vein resection during pancreatotomy for pancreatic cancer. *Gastroenterol Res Pract*. Published online 2015. doi:10.1155/2015/659730
31. Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, et al. Extended pancreatotomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: Definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surg (United States)*. Published online 2014. doi:10.1016/j.surg.2014.02.009
32. Fortner JG. Regional pancreatotomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results. *Ann Surg*. Published online 1984. doi:10.1097/00006658-198404000-00008
33. Pilepich M V., Miller HH. Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer*. Published online 1980. doi:10.1002/1097-0142(19801101)46:9<1945::AID-CNCR2820460908>3.0.CO;2-X

## СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПАНКРЕАСНИ РЕЗЕКЦИИ ...

---

34. Gillen S, Schuster T, Büschenfelde CM Zum, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. Published online 2010. doi:10.1371/journal.pmed.1000267
35. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. In: *Annals of Surgery*. ; 2015. doi:10.1097/SLA.0000000000000867
36. Tang K, Lu W, Qin W, Wu Y. Neoadjuvant therapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *Pancreatology*. Published online 2016. doi:10.1016/j.pan.2015.11.007
37. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: A meta-analytical review of published studies. *Pancreas*. Published online 2015. doi:10.1097/MPA.0000000000000314
38. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: Perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg*. Published online 2008. doi:10.1097/SLA.0b013e31815aab22
39. Wang C, Wu H, Xiong J, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: A single center retrospective study. *J Gastrointest Surg*. Published online 2008. doi:10.1007/s11605-008-0621-9
40. Luketina RR, Hackert T, Büchler MW. Vascular Resection in Pancreatic Cancer. *Indian J Surg*. Published online 2015. doi:10.1007/s12262-015-1364-y
41. Batoool S, Malik AA, Bari H, ul Islam I, Hanif F. Vascular resection and reconstruction in pancreatic tumours. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. Published online 2018. doi:10.29271/jcsp.2018.06.485
42. Hackert T, Schneider L, Büchler MW. Current state of vascular resections in pancreatic cancer surgery. *Gastroenterol Res Pract*. Published online 2015. doi:10.1155/2015/120207
43. Evans DB. What makes a pancreatic cancer resectable? *Am Soc Clin Oncol Educ B*. Published online 2018. doi:10.1200/edbk\_200861
44. Czito BG, Willett CG, Clark JW, Del Castillo CF. Current perspectives on locally advanced pancreatic cancer. *Oncology*. Published online 2000
45. M.D. C, R. S, C. V, C. A, E. R, L. L. Cattel-Braasch maneuver combined with artery first approach (CBAF) for superior mesenteric-portal vein (SMPV) resection during pancreatectomy. *Pancreatology*. Published online 2014
46. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: Margin status and survival duration. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2004. doi:10.1016/j.gassur.2004.09.046
47. Hackert T, Ulrich A, Büchler MW. Borderline resectable pancreatic cancer. *Cancer Lett*. Published online 2016. doi:10.1016/j.canlet.2016.02.039
48. Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2003. doi:10.1016/j.gassur.2003.08.004
49. Sasson AR, Hoffman JP, Ross EA, et al. En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: Is it worthwhile? *J Gastrointest Surg*. Published online 2002. doi:10.1016/S1091-255X(01)00063-4
50. Weitz J, Kienle P, Schmidt J, Friess H, Büchler MW. Portal Vein resection for advanced pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg*. Published online 2007. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.004
51. Dokmak S, Aussilhou B, Sauvanet A, et al. Parietal peritoneum as an autologous substitute for venous reconstruction in hepatopancreatobiliary surgery. *Ann Surg*. Published online 2015. doi:10.1097/SLA.0000000000000959
52. Strobel O, Büchler MW. Peritoneal patch as autologous venous substitute in pancreatic and hepatobiliary surgery. *Der Chir*. Published online 2015. doi:10.1007/s00104-015-0095-8
53. Yoshioka M, Uchinami H, Watanabe G, et al. Domino Reconstruction of the Portal Vein Using the External Iliac Vein and an ePTFE Graft in Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg*. Published online 2017. doi:10.1007/s11605-017-3413-2
54. Misuta K, Shimada H, Miura Y, et al. The role of splenomesenteric vein anastomosis after division of the splenic vein in pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. Published online 2005. doi:10.1016/j.gassur.2004.06.003



55. Zhang J, Qian HG, Leng JH, et al. Long mesentericoportal vein resection and end-to-End anastomosis without graft in pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. Published online 2009. doi:10.1007/s11605-008-0777-3
56. Dua MM, Tran TB, Klausner J, et al. Pancreatectomy with vein reconstruction: Technique matters. In: *HPB*; 2015. doi:10.1111/hpb.12463
57. Glebova NO, Hicks CW, Piazza KM, et al. Technical risk factors for portal vein reconstruction thrombosis in pancreatic resection. In: *Journal of Vascular Surgery* 2015. doi:10.1016/j.jvs.2015.01.061
58. Hackert T, Weitz J, Büchler MW. Reinsertion of the gastric coronary vein to avoid venous gastric congestion in pancreatic surgery. *HPB*. Published online 2015. doi:10.1111/hpb.12321
59. Settmacher U, Langrehr JM, Husmann I, et al. Reconstruction of visceral arteries with homografts in excision of the pancreas. *Chirurg*. Published online 2004. doi:10.1007/s00104-004-0899-4
60. Martin RCG, Scoggins CR, Egnatashvili V, et al. Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma operative and long-term outcomes. *Arch Surg*. Published online 2009. doi:10.1001/archsurg.2008.547
61. Jegatheeswaran S, Baltatzis M, Jamdar S, Siriwardena AK. Superior mesenteric artery (SMA) resection during pancreatectomy for malignant disease of the pancreas: a systematic review. *HPB*. Published online 2017. doi:10.1016/j.hpb.2017.02.437
62. Horton KM, Fishman EK. Multidetector CT angiography of pancreatic carcinoma: Part I, evaluation of arterial involvement. *Am J Roentgenol*. Published online 2002. doi:10.2214/ajr.178.4.1780827
63. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. Published online 2011. doi:10.1097/SLA.0b013e31823ac299
64. Ouaiissi M, Hubert C, Verhelst R, et al. Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure. *World J Surg*. Published online 2010. doi:10.1007/s00268-010-0699-6
65. Bockhorn M, Burdelski C, Bogoevski D, et al. Arterial en bloc resection for pancreatic carcinoma. *Br J Surg*. Published online 2011. doi:10.1002/bjs.7270
66. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: Risk-analysis and long-term outcome. *Ann Surg*. Published online 2009. doi:10.1097/SLA.0b013e3181ad657b
67. Bachellier P, Rosso E, Lucescu I, et al. Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study. *J Surg Oncol*. Published online 2011. doi:10.1002/jso.21769
68. Weitz J, Rahbari N, Koch M, Büchler MW. The "Artery First" approach for resection of pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg*. Published online 2010. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.10.019
69. Alemi F, Rocha FG, Helton WS, Biehl T, Alseidi A. Classification and techniques of en bloc venous reconstruction for pancreaticoduodenectomy. *HPB*. Published online 2016. doi:10.1016/j.hpb.2016.05.015
70. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. *Ann Surg*. Published online 1996. doi:10.1097/00000658-199602000-00007
71. Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma: A contraindication for resection? In: *Annals of Surgery* 1996. doi:10.1097/00000658-199609000-00010
72. Tseng JF, Tamm EP, Lee JE, Pisters PWT, Evans DB. Venous resection in pancreatic cancer surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Published online 2006. doi:10.1016/j.bpg.2005.11.003
73. Hackert T, Büchler MW, Werner J. Current state of surgical management of pancreatic cancer. *Cancers (Basel)*. Published online 2011. doi:10.3390/cancers3011253
74. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, et al. S3-guideline exocrine pancreatic cancer. *Z Gastroenterol*. Published online 2013. doi:10.1055/s-0033-1356220
75. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Published online 2012. doi:10.1093/annonc/mds224
76. Chu CK, Farnell MB, Nguyen JH, et al. Prosthetic graft reconstruction after portal vein resection in pancreaticoduodenectomy: A multicenter analysis. *J Am Coll Surg*. Published online 2010. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.04.005



## СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПАНКРЕАСНИ РЕЗЕКЦИИ ...

---

77. Howard TJ, Villanustre N, Moore SA, et al. Efficacy of venous reconstruction in patients with adenocarcinoma of the pancreatic head. In: *Journal of Gastrointestinal Surgery*. ; 2003. doi:10.1016/j.gassur.2003.07.010
78. Murakami Y, Satoi S, Motoi F, et al. Portal or superior mesenteric vein resection in pancreatoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Br J Surg*. Published online 2015. doi:10.1002/bjs.9799
79. Jahromi AH, Jafarimehr E, Dabbous HM, et al. Curative resection of pancreatic adenocarcinoma with major venous resection/repair is safe procedure but will not improve survival. *J Pancreas*. Published online 2014. doi:10.6092/1590-8577%2F2430
80. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, et al. Postoperative Morbidity and Long-term Survival After Pancreaticoduodenectomy With Superior Mesenterico-Portal Vein Resection. *J Gastrointest Surg*. Published online 2006. doi:10.1016/j.gassur.2006.04.002
81. Hartel M, Niedergethmann M, Farag-Soliman M, et al. Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg*. Published online 2002. doi:10.1080/000000000000000007
82. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery*. Published online 2009. doi:10.1016/j.surg.2009.04.029
83. Wang F, Gill AJ, Neale M, et al. Adverse tumor biology associated with mesenterico-portal vein resection influences survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. Published online 2014. doi:10.1245/s10434-014-3554-4
84. Castleberry AW, White RR, De La Fuente SG, et al. The impact of vascular resection on early postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy: An analysis of the American college of surgeons national surgical quality improvement program database. *Ann Surg Oncol*. Published online 2012. doi:10.1245/s10434-012-2585-y
85. Banz VM, Croagh D, Coldham C, et al. Factors influencing outcome in patients undergoing portal vein resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Surg Oncol*. Published online 2012. doi:10.1016/j.ejso.2011.08.134
86. Kantor O, Talamonti MS, Stocker SJ, et al. A graded evaluation of outcomes following pancreaticoduodenectomy with major vascular resection in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. Published online 2016. doi:10.1007/s11605-015-2957-2
87. Peng C, Zhou D, Meng L, et al. The value of combined vein resection in pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma: A meta-Analysis. *BMC Surg*. Published online 2019. doi:10.1186/s12893-019-0540-6
88. Gong Y, Zhang L, He T, et al. Pancreaticoduodenectomy combined with vascular resection and reconstruction for patients with locally advanced pancreatic cancer: A multicenter, retrospective analysis. *PLoS One*. Published online 2013. doi:10.1371/journal.pone.0070340
89. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg*. Published online 2009. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
90. Dusch N, Lietzmann A, Barthels F, et al. International Study Group of Pancreatic Surgery definitions for postpancreatectomy complications: Applicability at a High-Volume Center. *Scand J Surg*. Published online 2017. doi:10.1177/1457496916680944
91. Kulemann B, Hoepfner J, Wittel U, et al. Perioperative and long-term outcome after standard pancreaticoduodenectomy, additional portal vein and multivisceral resection for pancreatic head cancer. *J Gastrointest Surg*. Published online 2015. doi:10.1007/s11605-014-2725-8
92. Allema JH, Reinders ME, Van Gulik TM, et al. Portal vein resection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg*. Published online 1994. doi:10.1002/bjs.1800811126
93. Launois B, Franci J, Bardaxoglou E, et al. Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas with special reference to resection of the portal vein and multicentric cancer. *World J Surg*. Published online 1993. doi:10.1007/BF01655724
94. Roder JD, Stein HJ, Siewert JR. Carcinoma of the periampullary region: Who benefits from portal vein resection? *Am J Surg*. Published online 1996. doi:10.1016/S0002-9610(99)80094-4
95. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg*. Published online 1998. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00641.x

96. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: A multicenter, prospective, randomized study. In: *Annals of Surgery* 1998. doi:10.1097/00000658-199810000-00007
97. Michalski CW, Kong B, Jäger C, et al. Outcomes of resections for pancreatic adenocarcinoma with suspected venous involvement: A single center experience. *BMC Surg*. Published online 2015. doi:10.1186/s12893-015-0086-1
98. Carrère N, Sauvanet A, Goere D, et al. Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head. In: *World Journal of Surgery*. ; 2006. doi:10.1007/s00268-005-0784-4
99. Jain S, Sacchi M, Vrachnos P, Lygidakis NJ. Carcinoma of the pancreas with portal vein involvement – Our experience with a modified technique of resection. *Hepatogastroenterology*. Published online 2005
100. Wenger FA, Peter F, Zieren J, Steiert A, Jacobi CA, Müller JM. Prognosis factors in carcinoma of the head of the pancreas. *Dig Surg*. Published online 2000. doi:10.1159/000018797
101. Schniewind B, Bestmann B, Kurdow R, et al. Bypass surgery versus palliative pancreaticoduodenectomy in patients with advanced ductal adenocarcinoma of the pancreatic head, with an emphasis on quality of life analyses. *Ann Surg Oncol*. Published online 2006. doi:10.1245/s10434-006-9172-z
102. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. Published online 2004. doi:10.1002/bjs.4484
103. Flis V, Potrc S, Kobilica N, Ivanecz A. Pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head with venous resection. *Radiol Oncol*. Published online 2016. doi:10.1515/raon-2015-0017
104. Arslan A, Buanes T, Geitung JT. Pancreatic carcinoma: MR, MR angiography and dynamic helical CT in the evaluation of vascular invasion. *Eur J Radiol*. Published online 2001. doi:10.1016/S0720-048X(00)00280-1
105. Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, et al. Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability – Report of the radiology diagnostic oncology group. *Radiology*. Published online 1995. doi:10.1148/radiology.195.2.7724748
106. Aktekin A, Kүçүk M, Odabasi M, et al. The importance of invasion and resection of superior mesenteric and portal veins in adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology*. Published online 2013. doi:10.5754/hge121271
107. Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, et al. Survival benefits of portal vein resection for pancreatic cancer. *Am J Surg*. Published online 2003. doi:10.1016/S0002-9610(03)00173-9
108. Mierke F, Hempel S, Distler M, et al. Impact of portal vein involvement from pancreatic cancer on metastatic pattern after surgical resection. *Ann Surg Oncol*. Published online 2016. doi:10.1245/s10434-016-5515-6
109. Del Chiaro M, Rangelova E, Halimi A, et al. Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer. *HPB*. Published online 2019. doi:10.1016/j.hpb.2018.07.017
110. Wittekind C, Compton C, Quirke P, et al. A uniform residual tumor (R) classification. *Cancer*. Published online 2009. doi:10.1002/cncr.24320
111. Verbeke CS, Menon K V. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB*. Published online 2009. doi:10.1111/j.1477-2574.2009.00055.x





# МИНИИНВАЗИВНИ ДРЕНАЖНИ ПРОЦЕДУРИ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ – ЕНДОСКОПСКА РЕТРОГРАДНА ХОЛАНГИОПАНКРЕАТОГРАФИЯ И ПЕРКУТАНЕН ТРАНСХЕПАТАЛЕН БИЛИАРЕН ДРЕНАЖ

*д-р Александър Кацаров, дм*

Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология,  
Военномедицинска академия, София

## ОБЗОР

Статията е литературен обзор на техническите и клинични параметри за приложение на ендоскопската ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХП) и перкутания трансхепателен билиарен дренаж (ПТХД) при пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК). Детайлно се разглеждат всички разновидности на дренажните процедури, терапевтичната им ефективност, свързаните с тях усложнения и предимствата им пред традиционните подходи. Правят се изводи за стандартизирането на двете интервенции в палиативните алгоритми при ПДАК.

## Увод

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) е заболяване с висок леталитет. Хирургичната резекция е единственото потенциално куративно лечение. За съжаление, поради късния диагностика и късната проява на клинична симптоматика само 15-20% от пациентите са кандидати за оперативна интервенция при дебюта на заболяването, а след радикално извършена хирургична интервенция петгодишната преживяемост е в диапазона 30%. Напредналата клинична изява и липсата на надеждна профилактика остават основен проблем за

ранното диагностициране и своевременно лечение.

## I. Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХПГ)

Процедурата е извършена за първи път през 1968 г. Оттогава до наши дни методиката се налага като „златен стандарт“ за диагностика и лечение на множество заболявания на хепатобилиарната система и панкреаса. В съвременната ендоскопска ера ЕРХПГ е предимно терапевтична процедура, главно поради риска от развитие на усложнения.



## Индикации

Индикации за извършване на процедурата са: (1) палиативен билиарен дренаж – извършва се при иноперабилни пациенти с цел билиарна дезобструкция, лечение на наличен холангит и оптимизиране на чернодробните показатели за последваща химиотерапия (ХТ); (2) предоперативен билиарен дренаж – стентирание при резектабилни пациенти поради наличие на холангит, пруритус или планирана операция, отложена повече от две седмици.

## ЕРХПГ и стентирание

*Пластмасови стентове.* Тези стентове се използват още от 80-е години на миналия век. Изработват се от различни материали – тефлон, полиуретан, полиетилен. Те имат разнообразни форми и перки в двата края, който спомагат за превенция на миграцията им. Също така се предлагат в различни диаметри – от 5 до 11.5 F и размери от 5 до 15 cm. Недостатък на пластмасовите стентове е високата честота на оклузия поради малкия им диаметър. Докладваното време за оклузия от самите производители варира в рамките на 60 до 200 дни. По този въпрос са направени множество проучвания. В рандомизирано проучване, включващо 134 пациенти, на които са поставени различни по материал за изработка (тефлон и полиуретан) 10 F пластмасови стентове, показва, че честотата на обструкция е еднаква и при двата материала.<sup>1</sup> Профилактичната антибиотична терапия не доказва полза за превенция на оклузия при пластмасови стентове.

*Метални саморазширяващи се стентове.* Биват непокрити, полупокрити и изцяло покрити. Покритието служи за превенция на прорастване на туморната тъкан през оплетката на стената. Самите стентове са компресирани и поставени в система за гос-

тавка с размер 8.5 F с цел улесняване преминаването им през работния канал на апарата. След позиционирането им постепенно се разширяват до крайния си диаметър (оттам и името им саморазширяващи се). Металната част на стената е изработена от нитинол (комбинация от никел и титан), а покритието им може да бъде разнообразно (силикон, полиуретан, полипропилен и др.) Размерите биват различни по дължина (от 4 до 10 cm) и в диаметър (8 mm и 10 mm).

*Непокрити метални стентове.* Предимствата на тези стентове са възможността за използването им във всяка част на билиарното дърво. Ниската им честота на миграция се обяснява с липсата на покритие и вкопаване в стената на жлъчното дърво. Недостатъците са затрудненото им отстраняване при нужда (поради вкопаване в стената на жлъчния канал) и повишената честота на прорастване на туморната формация през оплетката на стената.

*Покрити метални стентове.* Основни предимства на металните стентове е намаляване на честотата на прорастване от туморната тъкан и възможност за полесното им отстраняване поради липсата на вкопаване в стената на жлъчния канал. Проспективно проучване в подкрепа на тези факти, включващо 80 пациенти, показва, че няма нито един случай на обструкция в резултат от прорастване.<sup>2</sup> Недостатъците са невъзможност за използването им в хилуса на жлъчното дърво и възможност за обструкция на дуктус цистикус и последващ холецистит.

*Покрити срещу непокрити метални стентове.* Множество проучвания оценяват разликите при поставяне на покрити и непокрити стентове за дистална малигнена стеноза на жлъчните пътища. Метаанализ, включващ 11 проучвания и 1272 пациенти с малигнена дистална стеноза на жлъчния канал, показва, че няма статистически зна-

чима разлика в издръжливостта на двата стеннта.<sup>3</sup> Покритите стеннове имат по-висока честота на миграция, формиране на утайка (слъдж) и по-ниска честота на прорастване от туморната формация. Няма статистически значима разлика в честотата на развитие на панкреатит, холецистит, перфорация и холангит.

*Пластмасови срещу метални стеннове.* Основно предимство на металните пред пластмасовите стеннове е намаленият риск за обструкция, който според повечето проучвания е минимум 270 дни.<sup>4</sup> Рандомизирано проучване с две рамена, включващо 105 пациенти, сравнява метални и пластмасови протези и доказва по-дълго медианно време за функциониране на металните стеннове, без да е налична обструкция – 273 срещу 126 дни. Липсва статистически значима разлика в средната обща преживяемост (ОП).<sup>4</sup> В друго рандомизирано проучване по същия модел, включващо 118 пациенти с едногодишно проследяване, се потвърждават същите данни: честотата на обструкция е 70% за пластмасовите срещу 46% за металните стеннове. Пролежаните леглодни и продължителността на антибиотично лечение са достоверно по-дълги в групата с пластмасово стентирание.

*Усложнения при различните видове стеннове.* Основните усложнения след поставянето на стеннове са оклузия и миграция. По-редки усложнения са панкреатит, холангит, холецистит, перфорация и кървене.

Оклузията на билиарните стеннове е често срещано усложнение при малигнена обструкция на жлъчните пътища. Пациентите често се представят с абнормни чернодробни и холестазни ензими и/или холангит. По-често се запушват пластмасовите стеннове поради малкия им диаметър. В едно проучване средната продължителност без запушване на пластмасови стеннове е 126 дни.<sup>4</sup> Въпреки че са рестентирани, в 48%

от случаите оклузират и вторите поставени стеннове. Оклузията от натрупване на жлъчен и бактериален биофилм по стената на стеннта е основната причина за оклузия. Този вид запушване се наблюдава и при метални протези, но значително по-рядко. В случаи на запушване може да се постави пластмасов стент в наличния метален или да се пробва изчистване с гормия бримка.

Прорастването се наблюдава главно при непокрита стеннове и се разделя на прорастване през оплетката на стеннта и прорастване над поставения стент. В едно проучване, включващо 241 пациенти с непокрит стент, обструкция е регистрирана при 65 случаи (27%), а най-честа причина е прорастване (52%).<sup>5</sup>

Подобно на обструкцията, при миграция на стенновете се наблюдават завишени чернодробни и холестазни ензими, със или без холангит. По-често мигрират покритите метални и пластмасови стеннове, за разлика от металните непокрита стеннове, при които честотата на миграция се докладва в 1-2%.<sup>5</sup> Според някои автори сфинктеромията се явява рисков фактор за миграция на стенновете, поради което рутинното ѝ изпълнение преди поставянето на стент не се препоръчва.

Холецистит след стентирание настъпва главно при поставяне на покрити метални стеннове, предизвикващи запушване на косо вливащия се дуктус цистикус. Теоретично честотата му при стентирание за малигнени дистални стенози трябва да е висока, но въпреки това, множество проучвания докладват едва за 0-4%.<sup>4</sup> Проучване, включващо 457 пациенти с малигнена стеноза на главния жлъчен канал, стентирани с покрити или непокрита метални стеннове, показва по-висока честота на холецистит при покрити (8%) срещу непокрита (1%) стеннове.<sup>6</sup> При такива литературни данни е уместно поставянето на покрит метален

стент да се позиционира под вливането на дуктус цистикус (когато това е възможно).

### Усложнения при ЕРХПГ

По правило ЕРХПГ е една от най-сложните ендоскопски техники в съвременната ендоскопия, която изисква гълга крива на обучение за усвояване и увереност на работещия ендоскопист. Загължително се извършва в специализирана гастроентерологична клиника при строги индикации и подбор на пациентите. Поради тежките усложнения, които могат да настъпят, селектирането на пациенти, показани за манипулацията, е от първостепенна важност.

Четири са основните усложнения, свързани с процедурата: ятрогенен панкреатит, кървене, перфорация и холангит. Според времето на настъпване те се делят на ранни и късни спрямо 30 дни след извършване на манипулацията. Ранните, от своя страна, се делят на настъпващи по време на манипулацията, няколко часа след нея или забавени във времето до 24 часа. Според един метаанализ, включващ 21 проучвания и 16855 пациенти, гореизброените специфични усложнения се случват при общо 1154 (6.9%) пациенти с 55 смъртни случая (0.33%).<sup>7</sup>

Най-често срещаното усложнение е ятрогенният панкреатит, който според различни проучвания се движи в диапазона от 1.6% до 15%; в повечето проучвания стойността е в рамките на 3-5%.<sup>8,9</sup> Основните рискови фактори за това усложнение са неопитност на ендоскописта, дисфункция на сфинктера на *Oddi*, трудна канюлация и терапевтична ЕРХГ.

Кървенето, като усложнение на ЕРХГ, се свързва с извършване на папилосфинктеротомия. Според различни проучвания честотата му е 1-2%. Обзор на 21 проучвания с включени 16000 пациенти съобщава за 226 (1.3%) случая с това усложнение и 8 (0.05%) смъртни случая.<sup>7</sup> Като рискови фактори се

определят нарушен коагулационен статус, антикоагулант терапия, медикаменти, повлияващи тромбоцитната агрегация, пациенти с цироза, бъбречна недостатъчност, хемодиализа. Причини, свързани със самата техника на папилосфинктеротомията, са използване на нож-игла и големината на разреза.

Перфорацията, като усложнение, се дели на четири типа: перфорация на кух черен орган, ретроперитонеална перипапиларна перфорация (най-честа), перфорация на панкреатичния канал и наличие само на ретроперитонеален газ. Според метаанализ, включващ 21 проучвания и общо 16855 пациенти, перфорация е настъпила при 101 случая (0.6%) с 10 смъртни случая (0.06%).<sup>7</sup>

Холангит след ЕРХГ най-често се развива след контрастиране на чернодробни сегменти с последваща техническа невъзможност за поставяне на стент и гренирането им. Този вид холангит се нарича асцендентен и е най-чест. Според цитирания по-горе метаанализ това усложнение е с честота 1.4% и смъртност от 0.1%.<sup>7</sup>

Въпреки технологичното развитие и спазването на препоръките на различните ендоскопски дружества за намаляване на усложненията, в докладваните данни не се наблюдава съществена тенденция за снижение. Въпреки мерките, процентът на усложнения остава стандартна величина. В подкрепа на това са множество проучвания в различни европейски държави, които докладват честота на усложнения и смъртност съответно в 10-12% и 0.1-1.4%.<sup>13</sup>

## II. Перкутанен трансхепатален билиарен дренаж (ПТХД)

Тази процедура е техническо предизвикателство, но може да бъде животоспасяваща. Основна индикация за извършването ѝ е малигнена обструкция на жлъчното дър-

во от разнообразни етиологични фактори, включително и ПДАК. Въпреки че резултатите за дезобструкция са сравними с тези от ЕРХПГ, ендоскопският достъп остава предпочитан поради предоставяното качеството на живот. Все пак, канюлиране на папилата на *Vater* е непостижимо в около 8% от случаите.<sup>14</sup> Така в съвременната практика ПТХД остава алтернатива при невъзможност за ендоскопско стентирание. Също така манипулацията е показана при променена анатомия – хирургия по Билрот II или хепатико-йелоно-анастомоза, при които е невъзможно ендоскопски достъп.

### **Индикации, контраиндикации и подготовка на пациента**

Индикациите за ПТХД са следните: (1) за дезобструкция на жлъчното дърво след неуспешно ЕРХПГ; (2) холангит; (3) променена анатомия – Билрот II или хепатико-йелоно-анастомоза. Контраиндикации включват: (1) масивен асцит; (2) множествени метастатични чернодробни лезии; (3) нарушения в хемостазата.

Във връзка с подготовката на пациента Асоциацията по интервенционална радиология определя ПТХД като манипулация със значителен риск от кървене и препоръчва да се извършва при индивиди с INR < 1.5 и тромбоцити > 50 G.L.<sup>15</sup> При прием на *clopidogrel* и *aspirin* манипулацията трябва да се отложи за 5 дни, защото тези медикаменти увеличават двойно риска от кървене. Когато клиничното състояние не позволява петдневно изчакване, е показана инфузията на тромبوцитна маса или приложение на *desmopressin*. От гледна точка на техническото изпълнение рисковите фактори за усложнения са използване на по-голям калибър игла (18 срещу 22 G), недилатирани жлъчни пътища, множествени убождания с цел попадане в жлъчен канал, цироза и напреднала възраст.

### **Техника на изпълнение**

Манипулацията се извършва под краткотрайна венозна анестезия с *diprivan* и при непрекъснато мониториране на виталните показатели. Първоначалното навигиране на перкутанната игла е под ултразвуков контрол. След попадане на иглата в жлъчен съд се подава контраст и манипулацията продължава под флуороскопски контрол. Отстранява се мандрена на иглата и през лумена се прокарва водач, който попада в жлъчните пътища. Тунелизира се тракта, направен от иглата, с различни по калибър дилататори и по така позиционирания водач може да се постави различен диаметър дренажен катетър за билиарна дезобструкция. Манипулацията завършва със зашиване на дрена към кожата (за по-голяма стабилност) и стерилна превръзка.

### **Усложнения при ПТХД**

Интервенцията е свързана с развитие на усложнения в около 10% от случаите. Разделят се на леки (болка на мястото на дренажа) и тежки, несвързани с кървене (пневмоторакс, плеврален излив/емпием, теч на жлъчен сок в коремната кухина и панкреатит). Кървенето е основно усложнение на процедурата и се докладва в 2-2.5%.<sup>19-20</sup> Най-често е резултат от засягане на портален клон или клонче на артерия хепатика, които са най-податливите структури на увреда поради разположението им в порталните тиради.

### **III. Комбинация между ЕРХПГ и ПТХД (рангебу методика)**

При извършване на ПТХД и контрастиране на дуоденума чрез флуороскопската сериография се прави опит за прокарване на водача през стенозата и попадането му в дуоденума. При успех се преминава към



методика, наречена Rendez-Vous (от фр. *срещи*). При нейното изпълнение след попадане на водача в дуоденума се извършва конверсия към ЕРХПГ: водачът се улавя с помощта на полиептктомична примка, прокарва се в работния канал на ендоскопа и по него ретроградно преминава избраният ендоскопски стент.

## ЛИТЕРАТУРА

1. England RE, Martin DF, Morris J, et al. A prospective randomised multicentre trial comparing 10 Fr Teflon Tannenbaum stents with 10 Fr polyethylene Cotton-Leung stents in patients with malignant common duct strictures. *Gut* 2000; 46 (3): 395
2. Kahaleh M, Tokar J, Conaway MR, et al. Efficacy and complications of covered Wallstents in malignant distal biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2005; 61 (4): 528
3. Tringali A, Hassan C, Rota M, et al. Covered vs. uncovered self-expandable metal stents for malignant distal biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2018; 50 (6): 631
4. Yoon WJ, Ryu JK, Yang KY, et al. A comparison of metal and plastic stents for the relief of jaundice in unresectable malignant biliary obstruction in Korea: An emphasis on cost-effectiveness in a country with a low ERCP cost. *Gastrointest Endosc* 2009; 70 (2): 284
5. Loew BJ, Howell DA, Sanders MK, et al. Comparative performance of uncoated, self-expanding metal biliary stents of different designs in 2 diameters: final results of an international multicenter, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 70 (3): 445
6. Jang S, Stevens T, Parsi M, et al. Association of covered metallic stents with cholecystitis and stent migration in malignant biliary stricture. *Gastrointest Endosc* 2018; 87 (4): 1061
7. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (8): 1781
8. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015; 81 (1): 143-149.e9
9. Mariani A, Segato S, Anderloni A, et al. Prospective evaluation of ERCP performance in an Italian regional database study. *Dig Liver Dis* 2019; 51 (7): 978
10. Siiki A, Tamminen A, Tomminen T, Kuusanmäki P. ERCP procedures in a Finnish community hospital: A retrospective analysis of 1207 cases. *Scand J Surg* 2012; 101 (1): 45-50
11. Kapral C, Mühlberger A, Wewalka F, et al. Quality assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Results of a running nationwide Austrian benchmarking project after 5 years of implementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24 (12): 1447-1454
12. Kienbauer M, Duller C, Gschwantler M, et al. Austrian benchmarking project for ERCP: A 10-year report. *Gastroenterol* 2018; 56 (10): 1227
13. Glomsaker T, Hoff G, Kvaløy JT, et al., on behalf of the Norwegian Gastronet ERCP Group. Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Br J Surg* 2013; 100 (3): 373-380
14. Enochsson L, Swahn F, Arnelo U, et al. Nationwide, population-based data from 11,074 ERCP procedures from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and ERCP. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1175-1184
15. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 727-736
16. Fidelman N, Bloom AI, Kerlan RK, Jr., et al. Hepatic arterial injuries after percutaneous biliary interventions in the era of laparoscopic surgery and liver transplantation: Experience with 930 patients. *Radiology* 2008; 247: 880-886
17. Aung TH, Too CW, Kumar N, et al. Severe bleeding after percutaneous transhepatic drainage of the biliary system. *Radiology* 2016; 278: 957-958



//////

**МИНИИНВАЗИВНИ ДРЕНАЖНИ ИНТЕРВЕНЦИИ  
ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ –  
ЕХОЕНДОСКОПСКИ БИЛИАРЕН ДРЕНАЖ И  
ДУОДЕНАЛНО СТЕНТИРАНЕ**

//////

**г-р Петко Карагьозов, гм, FASGE**

Отделение по интервенционална гастроентерология,  
Аджибадем Сити Клиник, УМБАЛ *Tokyo*, София



# МИНИИНВАЗИВНИ ДРЕНАЖНИ ИНТЕРВЕНЦИИ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ – ЕХОЕНДОСКОПСКИ БИЛИАРЕН ДРЕНАЖ И ДУОДЕНАЛНО СТЕНТИРАНЕ

*д-р Петко Карагъзов, дм, FASGE*

Отделение по интервенционална гастроентерология,  
Аджубадем Сити Клиник, УМБАЛ *Токуда*, София

## ОБЗОР

Статията е литературен обзор на техническите и клинични параметри за приложение на ехоендоскопския билиарен дренаж и дуоденалното стентирание при пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК). Детайлно се разглеждат всички разновидности на дренажните процедури, терапевтичната им ефективност, свързаните с тях усложнения и предимствата им пред традиционните подходи. Правят се изводи за стандартизирането на двете интервенции в палиативните алгоритми при ПДАК.

## I. Ехоендоскопски билиарен дренаж

Ендоскопската ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХПГ) със стентирание е интервенция на избор при пациенти с билиарна обструкция, осигурявайки успешен дренаж при 90-97% от случаите. Усложненията не надвишават 10%<sup>1-3</sup> В някои ситуации (дуоденална стеноза, туморна инфилтрация на папила на *Vater*, хирургично променена анатомия, високостепенна стеноза на общия жлъчен канал) ЕРХПГ е неуспешна или технически невъзможна. Алтернативи в тези случаи са хирургичен дренаж или перкутанен билиарен дренаж (ПТБД). Въпреки високия технически успех (над 95%), ПТБД е свърза-

на с висок морталитет. Усложненията достигат 30%: кървене, инфекции, дислокация на дренажа, билиарен перитонит, външни фистули, хидро/пневмоторакс, метастазирание по хода на тракта и др.<sup>3,4</sup> Освен това, при множествени чернодробни метастази, асцит и екстремна обезитет процедурата е контраиндицирана или технически не може да бъде извършена. По правило ПТБД е свързана с влошаване на качеството на живот (КнЖ).<sup>5</sup> Хирургичният билиарен дренаж при палиативни ситуации, от своя страна, е свързан с неприемливо висок морбидитет и морталитет (съотв. 35-50% и 10-15%).<sup>6</sup> Въвеждането на линейния ехоендоскоп направи възможно извършването на редица интервенции, една от които е ехоендоскоп-

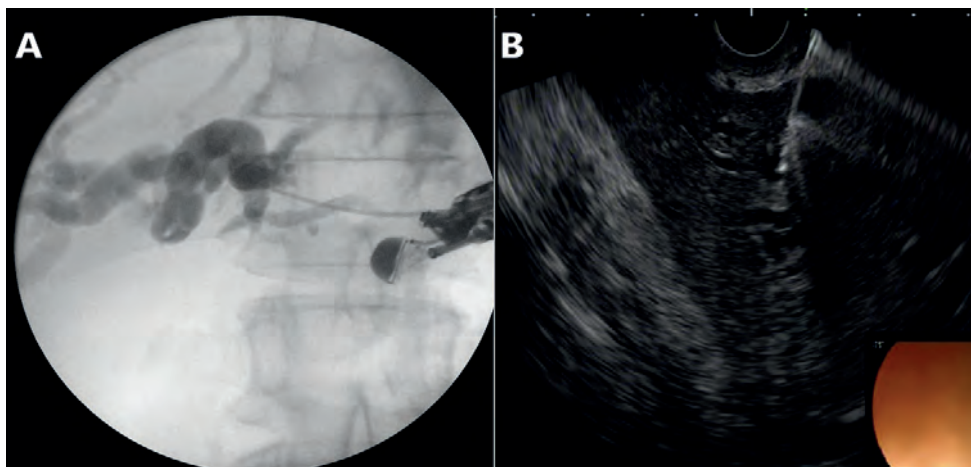
ският билиарен дренаж (EUS-BD). Процедурата е осъществена за пръв път през 2001 г., описана е от *Giovannini*<sup>7</sup> и дава начало на нова ера за миниинвазивния билиарен дренаж. Понастоящем съществуват три EUS-базирани техники: ехоендоскопска рандеву-техника (EUS-RV), ехоендоскопско антеградно стентирание (EUS-AS) и ехоендоскопско трансмурално стентирание (холедоходуоденостомия-CDS и хепатикогастростомия-HGS). Техниките осигуряват възможност за едноетапен вътрешен билиарен дренаж в случаите, когато ЕРХПГ е невъзможна или технически неуспешна.

### Техники за EUS-BD

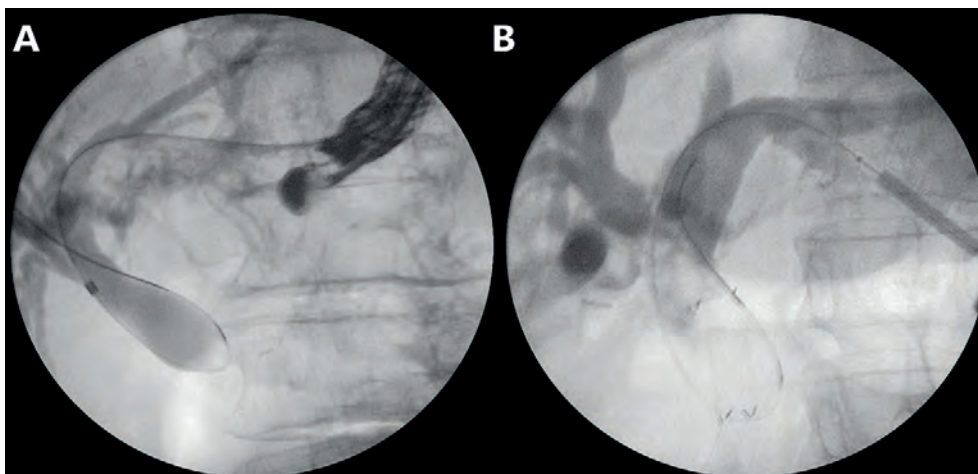
**Ехоендоскопска хепатикогастростомия (EUS-HGS).** Техниката е описана за пръв път от *Burmester et al.*<sup>8</sup> и *Giovannini et al.*<sup>9</sup> през 2003 г. Представява едноетапна процедура и включва трансхепатална пункция на жлъчната система и създаване на стабилна фистула между гастроинтестиналния лумен и жлъчните пътища. Предпочита се, когато папилата не може да бъде достигната ендоскопски (при дуоденална обструкция, след дуоденално стентирание или хирургично променена анатомия). За провеждането ѝ е необходима достатъчна дилатация на интрахепаталните жлъчни

пътища. Противопоказана е при масивен асцит, туморна инфилтрация на стомашната стена или некоригирана коагулопатия. Техниката не е стандартизирана. Обикновено върхът на ехоендоскопа се позиционира по малката кривина в стомаха, пунктира се най-често клонът за сегмент III на левия дуктус хепатикус със 19 G игла. Сегмент II се избягва поради риск от трансезофагеална пункция и медустинални компликации. Процедурата се извършва с комбиниран ехоендоскопски и флуороскопски контрол: след аспириране на жлъчка последва контрастиране, въвеждане и манипулиране на хидрофилен водач (*Фиг. 1* и *2*). Най-важен етап е създаването на стабилна фистула за редуциране на риска от усложнения, като хеморагия, перфорация, билиарен перитонит. За дилатация на тракта обикновено се използва 6 F кистотом, билиарни дилатационни катетри или балон (*Фиг. 3*). Последва поставяне на стент (*Фиг. 4*), като се предпочитат специално създадени за целта метални частично покрити протези.

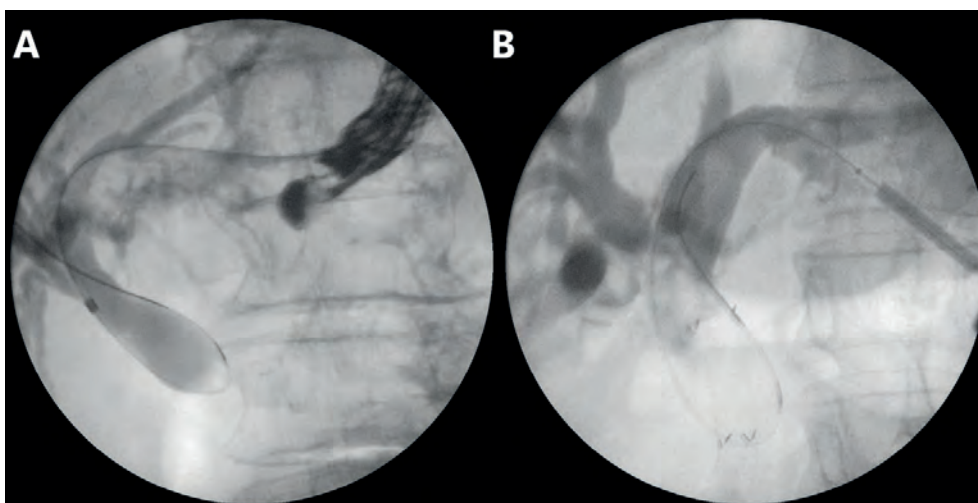
**Ехоендоскопско антеградно стентирание (EUS-AS).** Техниката е описана за пръв път от *Nguyen-Tang et al.* през 2010 г.<sup>10</sup> и дава възможност за физиологичен жлъчен дренаж в случаите на недостъпна папила или неуспешна ретроградна канюлация. Началните



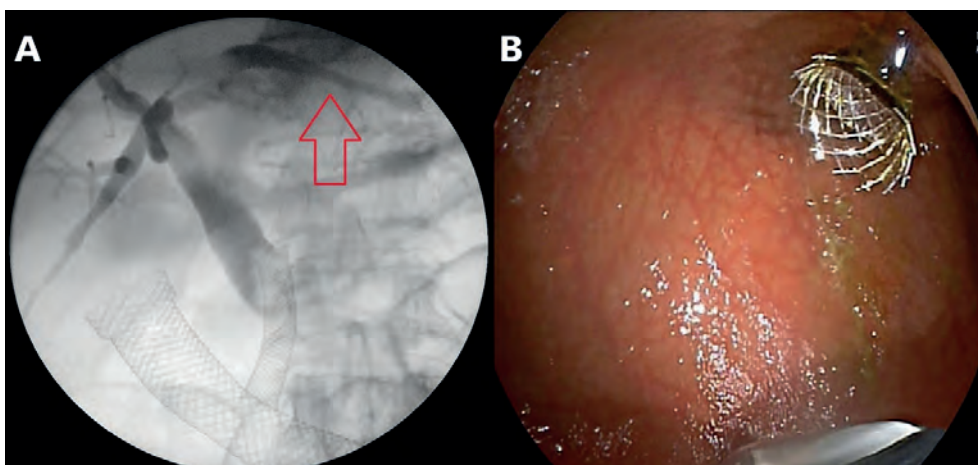
Фигура 1. Пункция на дуктус хепатикус синистер и контрастиране. А: холангиография; В: ехоендоскопски образ



*Фигура 2. Въвеждане на хидрофилен водач. А: в дуктус хепатикус синистер; В: дистално в общия жлъчен канал*

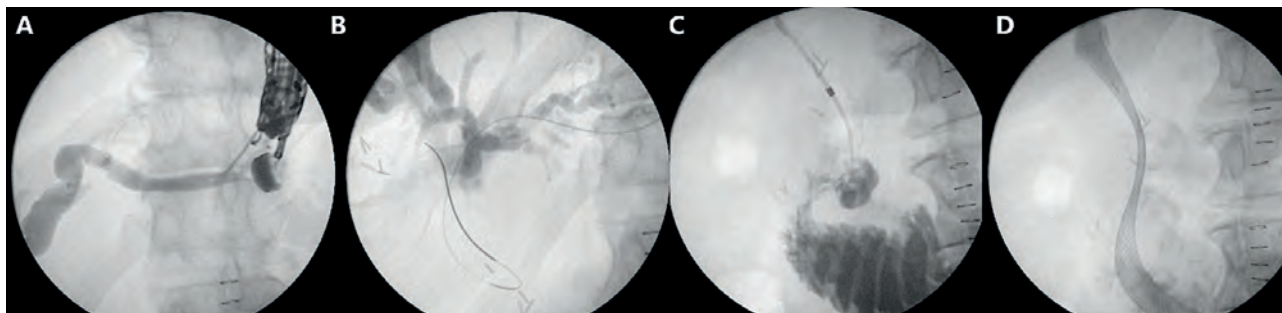


*Фигура 3. Дилатация на тракта. А: билиарен дилатационен катетър; В: 4 mm балон-дилатор*



*Фигура 4. Поставяне на стент (SEMS). А: холангиограма; В: ендоскопски образ;*





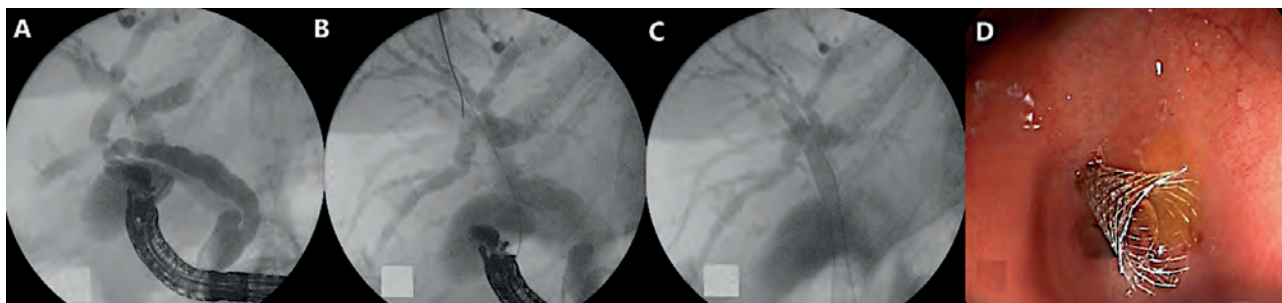
**Фигура 5.** Ехоендоскопско антеградно стентиране. А: пункция на дуктус хепатикус синистер с 19G игла; В: въвеждане на водач; С: дилатация на тракта и въвеждане върха на катетъра транспапиларно в дуоденума; D: поставяне на протеза

етапи на процедурата са същите, както при EUS-HGS: пункция на жлъчен съд, контрастиране, въвеждане и манипулиране на водач, дилатация на тракта. Въведеният през иглата водач се прекарва през стенозата в дуоденума транспапиларно или през стенотична билиарна анастомоза. Процедурата завършва с антеградно позициониране на стент на нивото на стенозата, най-често транспапиларно (Фиг. 5).

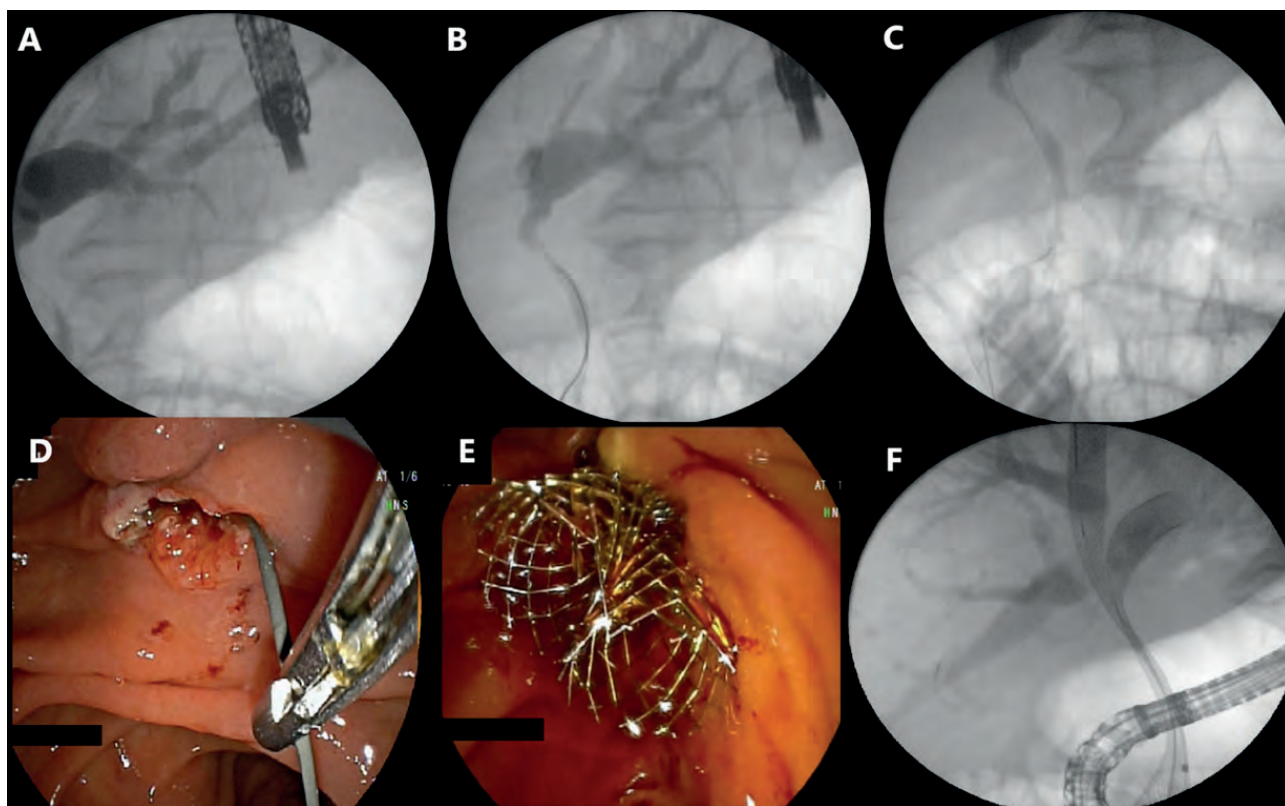
**Ехоендоскопска холедоходуоденостомия (EUS-CDS).** Процедурата се извършва най-често в случаи на малигнена дистална билиарна обструкция след неуспешна ретроградна канюлация или невъзможен ендоскопски достъп до папилата на Vater. За пръв път е описана от *Giovannini et al.* през 2001 г.<sup>7</sup> Върхът на ехоендоскопа се позиционира в булбус дуодени, където дуктус холедохус е анатомично много близо до дуоденалната стена. Пунктира се общият жлъчен канал,

камо посоката на иглата се ориентира към чернодробния хилус. Последва аспирация на жлъчка, контрастиране, въвеждане на водач, дилатация на тракта и стентиране. Най-често се използват напълно или частично покрити метални билиарни стентове или наскоро създадени т.нар. LAMS (Фиг. 6).

**Ехоендоскопска рандеву техника (EUS-RV).** Процедурата е описана за пръв път от *Mallery et al.* през 2004 г.<sup>11</sup> Прилага се в случаи, когато папилата е ендоскопски достъпна, но ретроградната канюлация на общия жлъчен канал е неуспешна. Състои се в пунктиране на интра- или екстрахепатален жлъчен съд под ехоендоскопски и флуороскопски контрол. След контрастиране и въвеждане на водач последва манипулиране на водача и транспапиларното му позициониране в дуоденума. Впоследствие ехоендоскопът се заменя с дуоденоскоп и се канюлира ретроградно по или покрай водача (Фиг. 7).



**Фигура 6.** Ехоендоскопска холедоходуоденостомия А: пункция на общия жлъчен канал и контрастиране; В: въвеждане на водач; С: флуороскопски образ на метален стент; D: ендоскопски образ на метален стент



**Фигура 7.** Ехоендоскопска „рандеву“-техника. А: трансгастрална пункция на дуктус хепатикус синистер; В: въвеждане на водач; С: позициониране на водача транспапиларно в дуоденума; D: Захващане на водача с форцепс; Е: ендоскопски образ на две метални протези; F: флуороскопски образ на две метални протези

### Ефективност и безопасност на EUS-BD

Според наскоро публикуван систематичен анализ, включващ 42 проучвания с 1192 пациенти, техническият успех достига 94.7% при 91.7% клиничен успех.<sup>12</sup> Усложнения и нежелани реакции се докладват при 23.3%. Тези данни доказват, че EUS-BD е приемлива алтернативна техника за билиарен дренаж в случаи, когато ЕРХПГ е невъзможна или неуспешна. Въпреки сравнително високия процент усложнения, важно е да се отбележи, че по-голямата част от тях са леки и подлежат на консервативно лечение. Най-често докладваните усложнения са кървене (4%), изтичане на жлъчка в коремната кухина (4%), пневмоперитонеум (3%), миграция на стеннта (2.7%), холангит (2.4%), перитонит (1.3%), коремна болка (1.5%).

### Алгоритъм за EUS-BD

Tyberg *et al.* предлагат алгоритъм за избор на техника за ехоендоскопски билиарен дренаж в случай на неуспешна или невъзможна ЕРХПГ.<sup>13</sup> При пациенти с образни данни за дилатация на интрахепаталните жлъчни пътища се предпочита интрахепатален достъп и опит за антеградно стентиране. При невъзможност авторите препоръчват преминаване към хепатикогастростомия. При неуспех на интрахепаталния достъп се препоръчва екстрахепатален. В случаите без достатъчна дилатация на интрахепаталните жлъчни пътища се препоръчва екстрахепатален достъп. При трансантрална или трансбулбарна пункция на общия жлъчен канал авторите съветват опит за „рандеву“-процедура, когато папилата е достъпна. В

случай на неуспех или ендоскопски недостъпна папила се преминава към холедохоудоеностомия. Следвайки този алгоритъм, авторите докладват 96% технически успех и 10% усложнения, което е съизмеримо с конвенционална ЕРХПГ.<sup>14</sup>

**Ехоендоскопски дренаж или ЕРХПГ на първи избор.** Понастоящем EUS-BD се използва като алтернативна техника в случаите, когато ЕРХПГ е неуспешна или технически невъзможна. Нарастващият опит с методиката и подобряване на инструментариума довеждат до непрекъснато подобряване на клиничните резултати: успеваемост над 90% при сравнима честота на усложнения.<sup>15,16</sup> От една страна, множество клинични ситуации (туморна инфилтрация на папилата, дивертикули, наличие на дуоденален стент) предполагат продължителни процедури с множество опити за канюлация, което повишава риска от усложнения, особено пост-ЕРХПГ панкреатит. От друга страна, туморната инфилтрация или оклузия на стентовете предполага необходимост от чести реинтервенции. И двете ситуации се преодоляват с EUS-BD.

Няколко систематични и метаанализа, сравняващи EUS-BD с ЕРХПГ, демонстрират сходен технически и клиничен успех на двете методики, но по-ниска честота на постпроцедурен панкреатит, дисфункция на стентовете и необходимост от повторни интервенции при пациентите, лекувани с EUS-BD.<sup>17-21</sup> Имайки предвид данните за идентичен технически и клиничен успех при сходна честота на усложнения, EUS-BD би могла да е разумна алтернатива на ЕРХПГ в някои клинични ситуации и да бъде метод на първи избор.

**Ехоендоскопски срещу перкутанен билиарен дренаж.** През последното десетилетие са събрани достатъчно данни, позволяващи сравнителен анализ между EUS-BD и ПТБД. Установяват се няколко безспорни

предимства на ехоендоскопския билиарен дренаж: осигурява дренаж както на интра-, така и на екстрахепаталните жлъчни пътища според нивото на обструкция, по-малко инвазивен е, липсва външен дренажен катетър и свързаните с него усложнения (кървене, дислокации фистули, кожни мацерации). Според метаанализ от 2017 г., включващ 9 проучвания и 483 пациенти, ехоендоскопският дренаж има по-добър клиничен успех, по-малко усложнения, по-ниска честота на реинтервенции и е икономически по-изгоден в сравнение с ПТБД.<sup>22</sup>

## Заклучение

Ехоендоскопският билиарен дренаж е нова и обещаваща миниинвазивна техника за жлъчна декомпресия с много предимства пред традиционните интервенционални методи и хирургията. Приети индикации са неуспешна ЕРХПГ, дуоденална обструкция или хирургично променена анатомия. Ехоендоскопският билиарен дренаж включва няколко техники и позволява адаптация към конкретната анатомия на пациента. Има достатъчно данни, доказващи, че EUS-BD е предпочитана пред ПТБД и при налична експертиза е процедура на избор при неуспешен или невъзможен дренаж чрез ЕРХПГ. В палиативни ситуации се изтъкват и предимства на EUS-BD пред ЕРХПГ: избягване на стентирание през тумора, което елиминира риска от инфилтрация или оклузия на стента, доказано по-нисък риск от постпроцедурен панкреатит и по-рядка необходимост от реинтервенции.

## II. Дуоденално стентирание

Туморната инфилтрация и стеноза на дуоденума е късна проява при локално авансирал ПДАК, проявяваща се при 10-20% от пациентите, като при тези с тумор, разположен в главата на панкреаса, достига до 38%. Основният метод на лечение при този

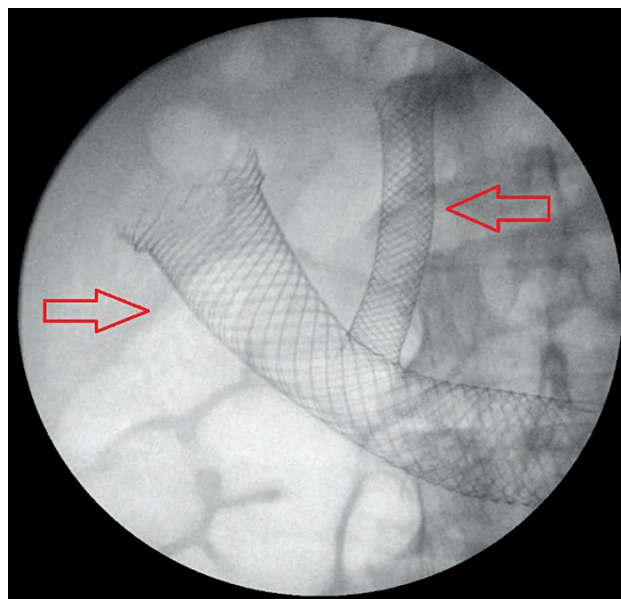


вид пациенти е хирургичен байпас-гастроентероанастомоза. Поради висок периперативен риск ендоскопското протезиране на дуоденума е предпочитан метод при напреднало онкологично заболяване и очаквана преживяемост до 6 месеца. Степента на постигнат клиничен успех при провеждане на ендоскопската интервенция достига 86-89%.<sup>23, 24</sup>

Ендоскопското протезиране на дуоденума се извършва с метални протези Self-Expanding Metal Stent (SEMS). Те са с цилиндрична форма, съставени са от тъкана, плетена или изрязана с лазер мрежа, която упражнява саморазширяваща се сила върху околната тъкан до достигане на максималния си диаметър. Интервенцията е извършена за пръв път през 1992 г. и оттогава са натрупани сериозни доказателства от много проучвания за предимствата на метода пред хирургичното лечение.

Използват се непокрити, напълнопокрити и полупокрити SEMS.<sup>24, 25</sup> Най-често се използват непокрити метални протези (исSEMS) с дължина от 6-9-12 cm и диаметър 27/22 mm. Тяхното предимство, е че са по гъвкави и са с по-малък риск от миграция (до 3%). Недостатъкът им е по-голямата честота на прорастване на тумора в лумена на протезата, т.нар. „ingrowth“ (Фиг. 8).<sup>23,24</sup> Покритите стентове се използват все по-често в Европа, защото осигуряват предимството на ниска честота на туморно прорастване (до 6.9%). Предпочитани са при наличие на хеморагия от дуоденална инфилтрация. Те обаче са по-податливи на миграция (28%) и по-малко гъвкави в сравнение с непокритите протези.<sup>23, 24</sup>

Частично покритите стентове се характеризират с ниски нива на миграция и ingrowth. Според систематичен анализ не се установяват достоверни разлики в степента на техническия или клиничен успех, както и в усложненията между покрити или непокри-



**Фигура 8.** Рентгенологичен образ на дуоденален и биларен метален стент при пациент с локално авансирал ПДАК

ти SEMS.<sup>26</sup> Продължава разработването на стентове, компенсирани недостатъците на съществуващите до момента.

### Техника на дуоденално стентирание

Ендоскопското дуоденално стентирание се извършва под обща анестезия. Интервенцията започва с провеждане на горна ендоскопия с цел установяване на локализацията и дължината на стенозата. При невъзможност за преминаване на апарата през стенотичния участък в него се инжектира контрастно вещество, с помощта на което под флуороскопски контрол се изобразява дуоденалната стеноза. Следващата стъпка е поставяне на водач в работния канал на апарата, чрез който се въвежда системата за протезиране. Необходимо е проксималната част на стента да бъде поставена 2-3 cm над стенотичния участък. Освобождаването и разширяването на стента се извършва в посока от дисталната към проксималната му част. Тази стъпка от ендоскопската ин-

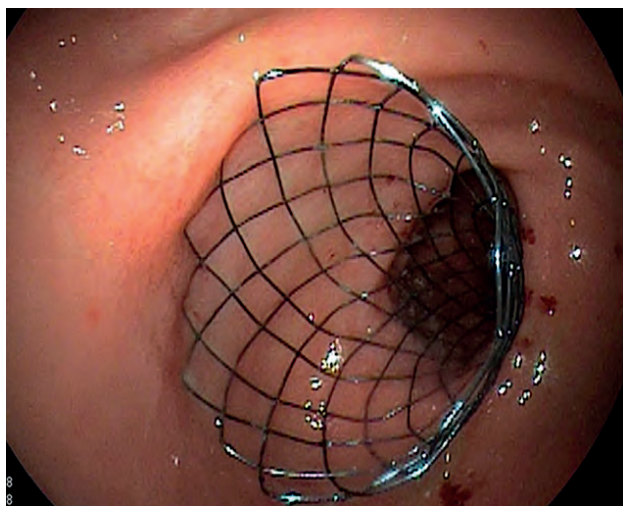
тервенция се извършва под постоянен флуороскопски контрол с цел правилна позиция на стената в стенотичния участък.<sup>24</sup> Последната стъпка от интервенцията е проверка на позицията на стената чрез впръскване на контрастна материя в лумена на протезата под флуороскопски контрол (Фиг. 8 и 9).<sup>24</sup>

За да се определи проходимостта на дуоденалния стент след проведената ендоскопска интервенция се извършва рентгеноскопия воднорастворим контраст (Фиг. 10). При доказване на проходимост на протезата пациентът може незабавно да започне да приема течности. Препоръчително е прием на течна-кашава храна в продължение на 1-2 седмици – време, позволяващо на стената да достигне максималния си диаметър.

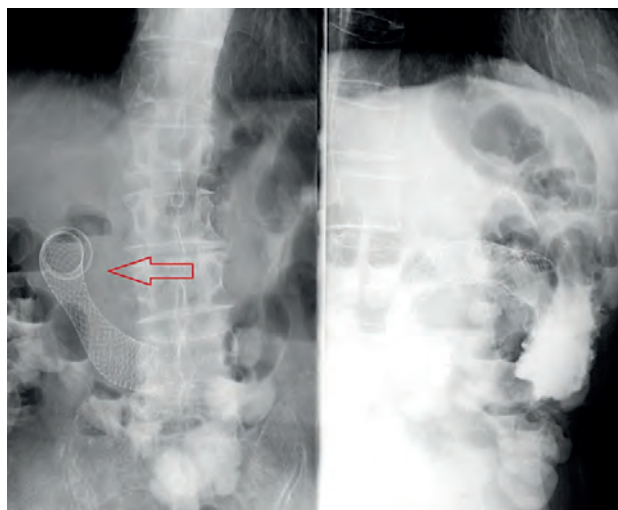
Усложненията от процедурата са изключително редки и включват миграция на протезата, обструкция, кървене, разязвяване на лигавицата на дуоденума и перфорация.

### Дуоденално стентирание срещу хирургичен байпас

Сравнение между ефектите и безопасността при палиативното хирургично



Фигура 9. Ендоскопски образ на дуоденална непокрита метална протеза (seMS)



Фигура 10. Рентгеноскопия след провеждане на дуоденално стентирание при пациент с ПДАК на главата

лечение и ендоскопското дуоденално стентирание са представени в голям брой проучвания. В сравнение с оперативния метод на лечение ендоскопското дуоденално стентирание има следните предимства: по-кратко време на извършване на процедурата, по-кратък период на хоспитализация, по-ниска смъртност, по-ранно хранене. Недостатък на метода е по-високата честота на повторно рестентирание, поради което е предпочитан при пациенти с по-краткотрайна продължителност на живота (2-6 месеца).<sup>27</sup>

### Заклучение

Ендоскопското дуоденално стентирание е предпочитан палиативен метод на лечение пред хирургичния байпас при пациенти с авансирал ПДАК и дуоденална стеноза. Методът се характеризира с висок технически и клиничен успех, ниска смъртност и нисък процент на усложнения. Интервенцията е свързана с бързо подобрене на симптомите и подобряване на качеството на живот, което я прави процедура на избор при пациенти с авансирал ПДАК и очаквана ниска преживяемост.



### ЛИТЕРАТУРА

1. Enochsson L, Swahn F, Arnelo U, et al. Nationwide, population-based data from 11,074 ERCP procedures from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and ERCP. *Gastrointest Endosc* 2010; 72 (6): 1175-1184, 84 e1-3. [PMID: 20970787 DOI: 10.1016/j.gie.2010.07.047]
2. Peng C, Nietert PJ, Cotton PB, et al. Predicting native papilla biliary cannulation success using a multinational Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Quality Network. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 147. [PMID: 24112846; DOI: 10.1186/1471-230X-13-147]
3. Williams EJ, Ogollah R, Thomas P, et al. What predicts failed cannulation and therapy at ERCP? Results of a large-scale multicenter analysis. *Endoscopy* 2012; 44 (7): 674-683. [PMID: 22696192 DOI: 10.1055/s-0032-1309345]
4. Saad WE, Wallace MJ, Wojak JC, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage, and percutaneous cholecystostomy. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21 (6): 789-795. [PMID: 20307987 DOI: 10.1016/j.jvir.2010.01.012]
5. Nennstiel S, Weber A, Frick G, et al. Drainage-related Complications in Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage: An Analysis Over 10 Years. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 (9): 764-770 [PMID: 25518004 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000275]
6. Giovannini M. EUS-guided hepaticogastrostomy. *Endosc Ultrasound* 2019; 8 (Suppl 1): S35-S39. [PMID: 31897377 DOI: 10.4103/eus.eus\_47\_19]
7. Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, et al. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy* 2001; 33 (10): 898-900. [PMID: 11571690 DOI: 10.1055/s-2001-17324]
8. Burmester E, Niehaus J, Leineweber T, et al. EUS-cholangio-drainage of the bile duct: report of 4 cases. *Gastrointest Endosc* 2003; 57 (2): 246-51. [PMID: 12556796 DOI: 10.1067/mge.2003.85]
9. Giovannini M, Dotti M, Bories E, et al. Hepaticogastrostomy by echo-endoscopy as a palliative treatment in a patient with metastatic biliary obstruction. *Endoscopy* 2003; 35 (12): 1076-1078. [PMID: 14648424 DOI: 10.1055/s-2003-44596]
10. Nguyen-Tang T, Binmoeller KF, Sanchez-Yague A, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided transhepatic anterograde self-expandable metal stent (SEMS) placement across malignant biliary obstruction. *Endoscopy* 2010; 42 (3): 232-6. [PMID: 20119894 DOI: 10.1055/s-0029-1243858]
11. Mallery S, Matlock J, Freeman ML. EUS-guided rendezvous drainage of obstructed biliary and pancreatic ducts: Report of 6 cases. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59(1):100-7. [PMID: 14722561 DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02300-9]
12. Wang K, Zhu J, Xing L, et al. Assessment of efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2016; 83(6):1218-27. [PMID: 26542374 DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.033]
13. Tyberg A, Desai AP, Kumta NA et al. EUS-guided biliary drainage after failed ERCP: a novel algorithm individualized based on patient anatomy. *Gastrointest Endosc* 2016; 84 (6): 941-946. [PMID: 27237786 DOI: 10.1016/j.gie.2016.05.035]
14. Artifon EL, Marson FP, Gaidhane M, et al. Hepaticogastrostomy or choledochoduodenostomy for distal malignant biliary obstruction after failed ERCP: is there any difference? *Gastrointest Endosc* 2015; 81 (4): 950-959. [PMID: 25500330 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.047.]
15. Dhir V, Itoi T, Khashab MA, et al. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal common bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc* 2015; 81 (4): 913-923. [PMID: 25484326 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.054]
16. Hara K, Yamao K, Hijioka S, et al. Prospective clinical study of endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy with direct metallic stent placement using a forward-viewing echoendoscope. *Endoscopy* 2013; 45 (5): 392-396. [PMID: 23338620 DOI: 10.1055/s-0032-1326076]
17. Han SY, Kim S-O, So H, et al. EUS-guided biliary drainage versus ERCP for first-line palliation of malignant distal biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2019; 9: 16551 [DOI: 10.1038/s41598-019-52993-x]
18. Jin Z, Wei Y, Lin H, et al. Endoscopic ultrasound-guided versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided biliary drainage for primary treatment of distal malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2020; 32 (1): 16-26 [PMID: 31165527 DOI: 10.1111/den.13456]

19. Kakked G, Salameh H, Cheesman AR, et al. Primary EUS-guided biliary drainage *versus* ERCP drainage for the management of malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 2020; 9 (5): 298-307 [PMID: 32655080 DOI: 10.4103/eus.eus\_10\_20]
20. Logiudice FP, Bernardo WM, Galetti F, et al. Endoscopic ultrasound-guided *vs* endoscopic retrograde cholangiopancreatography biliary drainage for obstructed distal malignant biliary strictures: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2019; 11 (4): 281-291 [PMID: 31040889 DOI:10.4253/wjge.v11.i4.281]
21. Lou X, Yu D, Li J, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided and endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Minerva Med* 2019; 110: 564-74 [DOI: 10.23736/S0026-4806.19.05981-0]
22. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85 (5): 904-914. [PMID: 28063840 DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.023]
23. Piesman M, Kozarek RA, Brandabur JJ, et al. Improved oral intake after palliative duodenal stenting for malignant obstruction: a prospective multicenter clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (10): 2404-2411
24. Larssen L, Medhus AW, Hauge T. Treatment of malignant gastric outlet obstruction with stents: an evaluation of the reported variables for clinical outcome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 45. doi: 10.1186/1471-230X-9-45. PMID: 19534803; PMCID: PMC2708180.
25. Kim CG, Choi IJ, Lee JY, et al. Covered versus uncovered self-expandable metallic stents for palliation of malignant pyloric obstruction in gastric cancer patients: a randomized, prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72 (1): 25-32
26. Suder-Castro LS, Ramírez-Solís ME, Hernández-Guerrero AI, et al. Predictors of self-expanding metallic stent dysfunction in malignant gastric outlet obstruction. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2020; 85 (3): 275-281. doi: 10.1016/j.rgmx.2019.07.009. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32229056.
27. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Hof Gv, et al. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients. *Surg Oncol* 2007; 96 (5): 389-396

////////////////////////////////////  
**НЕОАДЮВАНТНА ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ГРАНИЧНО  
РЕЗЕКТАБИЛЕН И ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛ  
ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ –  
ПРИ КОГО, КАКЪВ РЕЖИМ, КОЛКО ДЪЛГО**  
////////////////////////////////////

**д-р Марчела Колева**

*МБАЛ Св. София, София*



# НЕОАДЮВАНТНА ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ГРАНИЧНО РЕЗЕКТАБИЛЕН И ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ – ПРИ КОГО, КАКЪВ РЕЖИМ, КОЛКО ДЪЛГО

*д-р Марчела Колева*

МБАЛ Св. София, София

## ОБЗОР

В около 30% от диагностицирани пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) се налага преценка от високо специализиран онококомитет за целесъобразност от неоадювантна химиотерапия (НАХТ) преди оперативно лечение. За определяне на този първи избор се имат предвид анатомични, биологични и клинични характеристики на болестта. В около 80% се постига резектабилност, а 4.6% от първично нерезектабилните случаи се конвертират в резектабилни и се покачва статистически значимо общата преживяемост на отговорилите на лечение пациенти. Въпреки много усилия за въвеждане на различни химични и биологични агенти, за момента най-активен се счита режимът FOLFIRINOX. При неподходящи за този режим пациенти се предпочита схема с *gemcitabine/nab-paclitaxel* (G-nP), а при данни за мутации в BRCA първи избор е платина-базиран режим.

## При кого

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) понастоящем е на четвърто място по смъртност, свързана с рак. По време на поставяне на диагнозата само около 15-20% се считат за резектабилни и около 30% – за гранично резектабилни, а 50-60% се диагностицират в нерезектабилен стадий.<sup>1</sup>

Хирургичният подход, единствен лечебен метод, е ограничен при локално авансирани тумори поради ангажиране на околните структури. При гранично резектабилен

ПДАК са въведени неоадювантни схеми с цел намаляване на туморния обем и последваща резекция, предлага се възможност и за елиминиране на окултни далечни метастази.<sup>2</sup>

Определянето на пациенти с гранично резектабилен ПДАК става според три различни изменения: анатомично (А), биологично (В) и клинично (С). Анатомичните фактори включват: плътен туморен контакт с обща чернодробна артерия, без разпространение към целиачна артериална ос или чернодробна артериална бифуркация; плътен туморен контакт с горна мезентериална



артерия  $\leq 180^\circ$  обхващане; плътен туморен контакт с различни артериални варианти, например акцесорна чернодробна артерия вдясно; солиден туморен контакт с горна мезентериална артерия  $> 180^\circ$  обхващане, но без участие на аорта и с незасегната гастроудогенална артерия; плътен туморен контакт с горна мезентериална или портална вена  $> 180^\circ$  обхващане или контакт  $\leq 180^\circ$  обхващане плюс нарушен контур на вената или венозна тромбоза, но с подходящ съг проксимално и дистално от мястото на въвличане, позволяващ безопасна и пълна резекция и венозна реконструкция; плътен туморен контакт с долна празна вена.

Биологичните фактори включват: потенциално резектабилна болест въз основа на анатомични критерии, но с подозрителни клинични находки (но недоказани визуално) за далечни метастази, или метастази в регионални лимфни възли, диагностицирани чрез биопсия или компютър-томография (КТ) или с позитронноемисионна томография (МРТ), включително и СА 19-9 над 500 U/mL или друг туморен маркер.

Клиничните фактори включват: пациенти с потенциално резектабилна болест въз основа на анатомични и биологични критерии и ECOG 0-2.

Определението на ПДАК за гранично резектабилен изисква едно или повече от посочените изменения (например А, В, С, АВ, АС, ВС или АВС).<sup>3</sup>

В случай на оценка за гранична резектабилност единствено въз основа венозна инвазия обикновено се препоръчва начална резекция, когато това е технически възможно и при пациенти, годни за операция, без данни за метастази в лимфните възли. За разлика от това, в случай на артериална инвазия неoadювантната химиотерапия терапия (НАХТ) се разглежда като избор на лечение. Също трябва да се отчитат високите нива на СА 19-9, както и суспектно или доказано

засягане на лимфните възли и лош пърформанс статус. При локално авансирал ПДАК системната НАХТ представлява стандартна грижа, която води до пропорционално по-високи нива на вторична резекция. Тази тактика за „конверсия“ предлага шанс за подобряване на общата преживяемост (ОП) в иначе палиативна ситуация.<sup>4</sup>

## Какъв режим

Централна част от съвременната терапия на локално авансирал или предимно гранично резектабилен ПДАК е НАХТ. Химиотерапията по протокол FOLFIRINOX води до високи нива на резекция на първоначално нерезектабилни пациенти. Освен това, отговор на лечението с FOLFIRINOX се оказва независим предиктор за подобрена прогноза, а резекция след неoadювантно лечение с FOLFIRINOX се свързва и с подобрена преживяемост. Неoadювантното лечение успява да увеличи честотата на R0-резекция, което, от своя страна, прави режима независим прогностичен фактор и FOLFIRINOX превъзхожда други режими на лечение (например лъчехимиолечение на базата на *gemcitabine*) по отношение на постигането на чисти резекционни линии. Докато повечето доказателства за неoadювантно лечение на ПДАК се предоставят чрез ретроспективен анализ, има нарастващи данни от рандомизирани контролирани проучвания, потвърждаващи благоприятните ефекти на НАХТ върху прогнозата. По тази причина пациентите с гранично резектабилен и локално авансирал ПДАК задължително трябва да бъдат оценени за неoadювантно лечение. Ако няма прогресия на болестта по време на НАХТ, трябва да се извърши преоценка за оперативна операция с цел R0-резекция.<sup>5</sup>

Стандартният подход към неoadювантното лечение включва избор между двата най-активни комбинирани режима –

модифициран FOLFIRINOX и *gemcitabine/nab-paclitaxel* (G-nP). Нерандомизирани данни показват, че тези режими могат да доведат до честота на резекция при гранично резектабилна и локално авансирала болест съответно от 68% и 36%. Освен това, рандомизирани данни при пациенти с резектабилен ПДАК, лекувани с неоадювантна терапия на базата на *gemcitabine*, предполагат достоверно подобрение в средната обща преживяемост (ОП).<sup>6</sup> Средната ОП (34.5/28.0/22.0 месеца) и преживяемостта без болест (ПББ) (15.0/14.0/13.0 месеца) са по-добри за FOLFIRINOX в сравнение с *gemcitabine/caprecitabine* и *gemcitabine*. FOLFIRINOX се очертава като оптималната стратегия на границата на ефективността, което води до допълнителни 0.35 години живот.<sup>7</sup>

При оценка на профила на пациенти, подходящи за НАХТ, регистрираните случаи са имали по-ниски предоперативни нива на СА 19-9 (21 срещу 40 U/mL,  $p = 0.03$ ), по-малки тумори при предоперативно сканиране с КТ (2.3 срещу 3.0 cm,  $p = 0.03$ ) и не са имали предиктори за резектабилност, описани по-горе. Средната ОП е 34.2 месеца от поставяне на диагнозата за всички пациенти с FOLFIRINOX и 37.7 месеца за резецираните пациенти. При резецирани пациенти предоперативен СА 19-9 над 100 U/mL и интервал между диагноза и операция над 8 месеца прогнозира по-кратка ПББ. Периодът без рецидив и ОП са значимо по-добри за пациенти с локално авансирал ПДАК, лекувани с неоадювантен FOLFIRINOX, сравнение с начално резецирани пациенти (ПББ – 29.1 срещу 13.7 месеца,  $p < 0.001$ ; ОП – 37.7 срещу 25.1 месеца,  $p = 0.01$ ).<sup>8</sup> Средната ОП е 38.7 месеца за FOLFIRINOX срещу 28.6 месеца за G-nP ( $p = 0.214$ ). Пациентите, получавали FOLFIRINOX, са по-млади и са с по-малко придружаващи болести, с по-честа гранично резектабилна болест и по-големи тумори от тези, лекувани с G-nP ( $p < 0.05$ ). Двата режима са еднакво ефективни

за постигане на снижение на СА19-9 с 80% ( $p = 0.8$ ). Честотите на R0-резекция са сходни (80%), но FOLFIRINOX е свързан с намаляване на pN1-болестта (56% срещу 72%,  $p = 0.028$ ). Сходен е дялът на получаващите адювантна терапия (74% срещу 75%,  $p = 0,79$ ). Заключение е, че FOLFIRINOX и G-nP са със съпоставими възможности за неоадювантно лечение на ПДАК. В двете проучвания неоадювантният FOLFIRINOX се свързва с 4.9-месечно подобрение на преживяемостта в сравнение с G-nP.<sup>9</sup>

Правен е опит да се характеризират пациентите, претърпели ранно преминаване от FOLFIRINOX към G-nP в състава на НАХТ за ПДАК.<sup>10</sup> Отговорилите на превключването снижават достоверно нивата на СА 19-9 от предварителното изследване ( $p = 0.036$ ). След превключване от FOLFIRINOX изследваните респондери значимо снижават СА 19-9 в сравнение със стойностите преди превключването и след G-nP ( $p = 0.048$ ). Единствен предиктор за отговор към G-nP е стойност на СА 19-9 преди химиотерапия по-малка от 1000 U/mL ( $p = 0.021$ ). Предиктори за постигане на резекция са тумор на главата/процесус унцинатус ( $p = 0.010$ ) и по-малък обем на локално авансирал тумор ( $p = 0.041$ ). Когато пациентите не реагират на неоадювантен FOLFIRINOX, трябва да се обмисли ранно преминаване към G-nP. Бъдещите усилия трябва да бъдат насочени към идентифициране на маркери, които ще позволят правилен избор на начална терапия.<sup>11</sup> Частични отговор по RECIST са по-чести при пациенти, лекувани с FOLFIRINOX (19%), отколкото с G-nP (6%) ( $p = 0.001$ ); по-често е приложено химиолечение (50% срещу 34%;  $p = .0001$ ) и впоследствие по-често е извършена панкреатектомия (27% срещу 16%;  $p = 0.01$ ). Продължителността на ОП при пациентите, лекувани с двата режима, е сходна (HR 1.48; 95%CI 0.97-2.26,  $p = 0.07$ ).<sup>12</sup>

## Каква продължителност

При пациенти, избрани за НАХТ с FOLFIRINOX, е прилагано: *oxaliplatin* – 85 mg/m<sup>2</sup>, *irinotecan* – 150-180 mg/m<sup>2</sup>, *5-fluorouracile* болус – 400 mg/m<sup>2</sup>, *leucovorin* – 400 mg/m<sup>2</sup> и 2400 mg/m<sup>2</sup> инфузионен *5-fluorouracile* в продължение на 48 часа, в двуседмичен цикъл. В типичната практика броят на получените цикли изисква да се дадат 4 апликации на FOLFIRINOX, след което да се направи рестатуране с КТ и лабораторни показатели. Ако пациентът понася режима и е отговорил при двумесечното лечение, третирането се продължава за още 4 цикъла преди локалната терапия.<sup>14</sup> При гранично резектабилен и локално авансирал ПДАК приложението на НАХТ с FOLFIRINOX, сравнен с *gemcitabine/pab-paclitaxel*, демонстрира клинична полза с над 83% дял на R0-резекция и преживяемост до 34.2 месеца. При пациенти, които не показват прогресия на болестта по време на НАХТ, трябва да се предложи хирургично лечение, тъй като при голям процент е вероятно да бъде постигната резекция с чисти граници (R0) и по този начин да се подобри ОП. Въпреки обещаващите нови подходи на режимите за неагювантно лечение през последните две десетилетия, хирургията остава първи избор, ако туморът изглежда първично резектабилен.<sup>15/</sup>

Селектирани пациенти могат да се възползват от режим *gemcitabine/cisplatin*, подобно на пациенти с карцином на гърда/овариален карцином, носители на *BRCA*-мутация. По правило избрани пациенти с наследствени форми на ПДАК могат да имат тумор, който е особено чувствително към платинов агент. Ретроспективно проучване на случаи с метастатичен ПДАК и фамилен анамнез за карцином на гърда/овариален карцином или на панкреас доказва, че отговорът на *gemcitabine/cisplatin* е по-добър дори при един засегнат роднина. Въобще, ПДАК демонстрира голямо предимство за ОП, ко-

гато се лекува с платина-базирана химиотерапия (6.3 срещу 22.9 месеца; HR 0.34; 95%CI 0.15-0.74,  $p < 0.01$ ).<sup>17</sup> Освен това, доклад за пациенти с известни *BRCA*-мутации и метастатичен ПДАК, лекувани с платина-базиран режим, показат рентгенографски частичен отговор. Заключениеето е, че *gemcitabine/cisplatin* може да бъде добър избор при селектирани пациенти с наследствени рискови фактори (напр. *BRCA*- или *PALB2*-мутации). Панелът на NCCN препоръчва *gemcitabine/cisplatin* за пациенти с метастатична или локално авансирала болест само за известни мутации в *BRCA1/2* или *PALB2*. Режимите FOLFIRINOX и mFOLFIRINOX също са възможности за пациенти с *BRCA1/2*- и *PALB2*-мутации.<sup>16</sup>

## Заключение

Изборът на кандидати за НАХТ при ПДАК се прави от специализиран онкокомитет, а режимът и продължителността се основават на анатомични, биологични и клинични фактори в сътрудничество с пациента. Продължителността на системното лечение се определя след около двумесечно прилагане на избраната схема. При правилен подбор на пациент, на режим и продължителност за прилагане на НАХТ се постига статистически значимо подобрение на ОП, без влошаване на качеството на живот и без добавена токсичност.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: Global trends, etiology and risk factors. *World J Oncol* 2019; 10 (1): 10-27
2. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* 2018; 18 (1): 2-11. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.011. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29191513

3. Klaiber U, Hackert T. Conversion surgery for pancreatic cancer-the impact of neoadjuvant treatment. *Front Oncol* 2020; 9: 1501. doi: 10.3389/fonc.2019.01501. eCollection 2019.PMID: 31993372
4. Scheufele F, Hartmann D, Friess H. Treatment of pancreatic cancer-neoadjuvant treatment in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 32. doi: 10.21037/tgh.2019.04.09. eCollection 2019.PMID: 31231699
5. Raufi AG, Manji GA, Chabot JA, Bates SE. Neoadjuvant treatment for pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2019; 46 (1): 19-27. doi: 10.1053/j.seminoncol.2018.12.002. Epub 2018 Dec 28.PMID: 30630600
6. Choi JG, Nipp RD, Tramontano A, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer: Results of a decision analysis. *Oncologist* 2019; 24 (7): 945-954. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0114. Epub 2018 Dec 17.PMID: 30559125
7. Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, et al. Predictors of Resectability and survival in patients with borderline and locally advanced pancreatic cancer who underwent neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX. *Ann Surg* 2019; 269 (4): 733-740. doi: 10.1097/SLA.000000000000600.PMID: 29227344
8. Peterson SL, Husnain M, Pollack T, et al. Neoadjuvant nab-paclitaxel and gemcitabine in borderline resectable or locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma in patients who are ineligible for FOLFIRINOX. *Anticancer Res* 2018; 38 (7): 4035-4039. doi: 10.21873/anticancer.12692.PMID: 29970528
9. Dhir M, Zenati MS, Hamad A, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel for neoadjuvant treatment of resectable and borderline resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2018; 25 (7): 1896-1903. doi: 10.1245/s10434-018-6512-8. Epub 2018 May 14.PMID: 2976133
10. Vreeland TJ, McAllister F, Javadi S, et al. Benefit of gemcitabine/nab-paclitaxel rescue of patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic adenocarcinoma after early failure of FOLFIRINOX. *Pancreas* 2019; 48 (6): 837-843. doi: 10.1097/MPA.0000000000001345.PMID: 31210666
11. Perri G, Prakash L, Qiao W, et al Response and survival associated with first-line FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel chemotherapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surg* 2020; 155 (9): 832-839. doi: 10.1001/jamasurg.2020.2286.
12. Kaufmann B, Hartmann D, D'Haese JG, et al. Neoadjuvant treatment for borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Dig Surg* 2019; 36 (6): 455-461. doi: 10.1159/000493466.
13. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
14. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: A phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4548-4554
15. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703.
16. Chiorean EG, Von Hoff DD, Reni M. CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 654-660





////////////////////////////////////

**ПАТОЛОГИЧНА ОЦЕНКА НА РЕГРЕСИЯТА НА  
ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ СЛЕД  
НЕОАДЮВАНТНА ТЕРАПИЯ**

////////////////////////////////////

**проф. д-р Светлана Христова, дм**

*УМБАЛ Александровска, София*



# ПАТОЛОГИЧНА ОЦЕНКА НА РЕГРЕСИЯТА НА ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ СЛЕД НЕОАДЮВАНТНА ТЕРАПИЯ

*проф. д-р Светлана Христова, дм*

УМБАЛ Александровска, София

## ОБЗОР

При пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) патоморфологичната оценка на туморна регресия/резидуален туморен обем при изследване на хирургични материали след проведена неоадювантна химио/лъчелечение има доказано прогностично значение за прогноза на преживяемостта. Основните хистологични характеристики са свързани с промени в туморните клетки и туморната строма, без специфичност по отношение вида на неоадювантния терапевтичен избор. Понастоящем са приети множество системи за оценка на туморна регресия, всяка от които има различни критерии и това създава трудности по отношение сравнимостта на резултатите. Най-често използвани схеми за оценка на туморната регресия са тези на College of American Pathologists (CAP) и Evans' system. CAP-стагиращата система не е специфична за оценка при ПДАК, тъй като е адаптирана за колоректален карцином и карцином на жлъчни пътища. Нововъзгедени системи включват проучвания на University of Texas, Anderson Cancer Center и Japan Pancreas Society (JPS).

## Увод

Независимо от усилията за определяне на по-добър терапевтичен подход при панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК), болестта остава фатална за повечето пациенти. Това основно се дължи на липса на диагностични маркери и специфични клинични симптоми в ранните фази на развитие. Във връзка с агресивния биологичен ход и туморен растеж на ПДАК около 50-80% от пациентите биват диагностицирани в неоперабилен или метастатичен стадий.<sup>1</sup> В случаите, когато ПДАК клинично бива

определен като резектабилен, хирургичната резекция е първостепенен метод за лечение. Въпреки това, средно в 85% се наблюдават рецидиви, представени главно от чернодробни метастази. Средната продължителност на периода без болест (ПББ) е 6.7 месеца.<sup>2, 3</sup> Множество контролирани рандомизирани проучвания, включващи ранна системна неоадювантна терапия (НАТ) при гранично резектабилен ПДАК, показват добър ефект спрямо преживяемостта. Приема се, че има потенциално добър ефект и при резектабилни карциноми с оглед лока-

лен туморен контрол и ранно повлияване на окултни микрометастази.<sup>4,5</sup> В този аспект патологичната оценка на резидуален тумор и/или обем на туморна регресия върху материали от хирургична резекция след НАТ има прогностично значение за определяне на клиничния изход.<sup>6</sup>

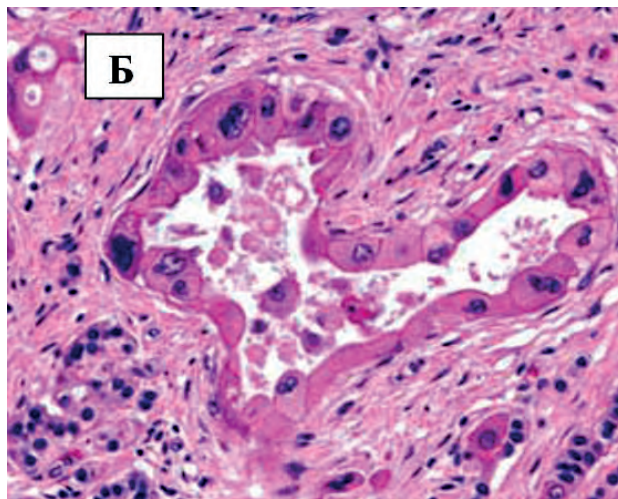
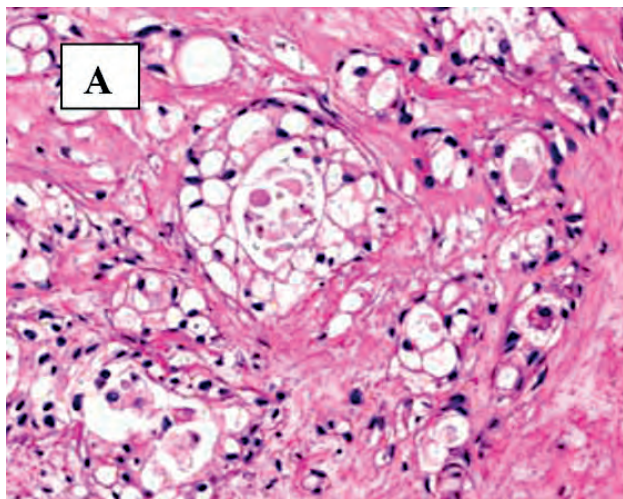
### Хистологични промени на ПДАК след неоадювантанна терапия

В туморният паренхим се наблюдават цитоморфологични алтерации, най-често представени от дегенеративни промени в туморните клетки по типа на ядрена пикноза, кариорексис, включително терапевтично иницирана некроза, вакуолизация или еозинофилия на цитоплазмата, онкоцитоподобни или рабдоидни промени (Фиг. 1).<sup>6-8</sup>

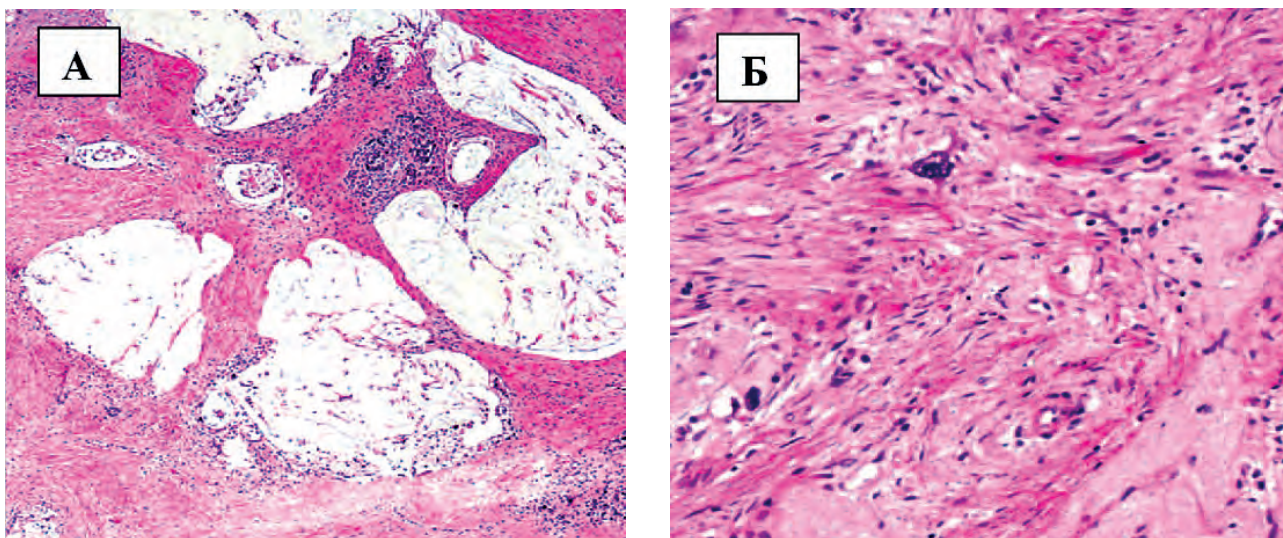
Вторият важен компонент при оценка на ефекта от НАТ е съотношението между лекарствено-асоцираните промени в стромата на туморното ложе и резидуалния карцином. Най-честата находка е различно изразена по степен фиброза, сред която се откриват инфилтрати от туморни клет-

ки. Морфологичната оценка на посттерапевтичната туморна фиброза е несигурна и значително затруднена поради факта, че при ПДАК по правило се наблюдава изразена дезмопластична стромна реакция.<sup>8</sup> Резидуални структури от ПДАК хистологично могат да бъдат представени от муцинозни безклетъчни колекции, асоциирани с огнищна инфилтрация от пенести макрофаги или гигантски многоядрени клетки тип „чуждо тяло“ (Фиг. 2).<sup>7</sup> Често се наблюдава исхемична коагулационна туморна некроза и изразена в различна степен хронична възпалителна реакция, представена от перитуморни лимфо-плазмоцитни инфилтрати.<sup>8,9</sup>

Паралелно с основния тумор, след НАТ се наблюдават промени и в околните нормални структури на панкреаса. Те са представени от лобуларна атрофия, придружена от фиброза, огнищна хиперплазия на Лангерхансови острови по типа на хроничен панкреатит. Епителът на резидуалните нормални канали може да показва терапевтично индуцирана лекостепенна атипия или плоскоклетъчна метаплазия. Предимно в периферните тъкани се откриват неправилно разпределени огнища от хипертрофични нервни влакна.<sup>8,9</sup>



Фигура 1. Клетъчни туморни промени при ПДАК след неоадювантанна терапия – вакуолизация (А) и еозинофилия на цитоплазмите (Б) (x200)<sup>7</sup>



**Фигура 2.** Резидуални туморни структури: (А) лакуни от слуз; (Б) фиброза, сред която се откриват единични туморни клетки<sup>7</sup>

### Схеми на патоморфологична оценка на туморна регресия след НАТ

Съществуват множество системи за оценка и степенуване на туморната регресия след НАТ. Всяка една от тях включва различни критерии (Табл. 1). Най-често използвани са схемите на CAP и Evans. CAP градуиращата схема се прилага при различни органни локализации, главно дебело черво,

ректум и жлъчни пътища. Като специфични за ПДАК се приемат системите на JPS и Evans, тъй като отчитат обем на налични (жизнени) туморни клетки, както и процент на туморна деструкция. От друга страна, JPS, CAP и MDA градуиращите схеми изискват задължителна оценка на туморното ложе по отношение постнекротична терапевтично индуцирана фиброза и пропорция на резидуален тумор.<sup>6, 10-13</sup>

**Таблица 1.** Схеми за морфологична оценка и степенуване на ефекта от неoadjuвантна терапия при ПДАК

#### Оценка по College of American Pathologists (CAP)<sup>10</sup>

Score 0	Не се установяват „жизнени“ туморни клетки
Score 1	Наличие на единични или малки групи от туморни клетки
Score 2	Резидуален тумор сред фиброзна тъкан
Score 3	Добре представен туморен обем с минимална редукция

#### Оценка по DB Evans<sup>11</sup>

Grade I	Минимална (< 10%) или липсваща туморна клетъчна деструкция
Grade IIa	Туморна клетъчна деструкция в обем 10-50%
Grade IIb	Туморна клетъчна деструкция в обем 51-90%
Grade III	Единични жизнени туморни клетки < 10%
Grade IV	Не се установяват туморни клетки

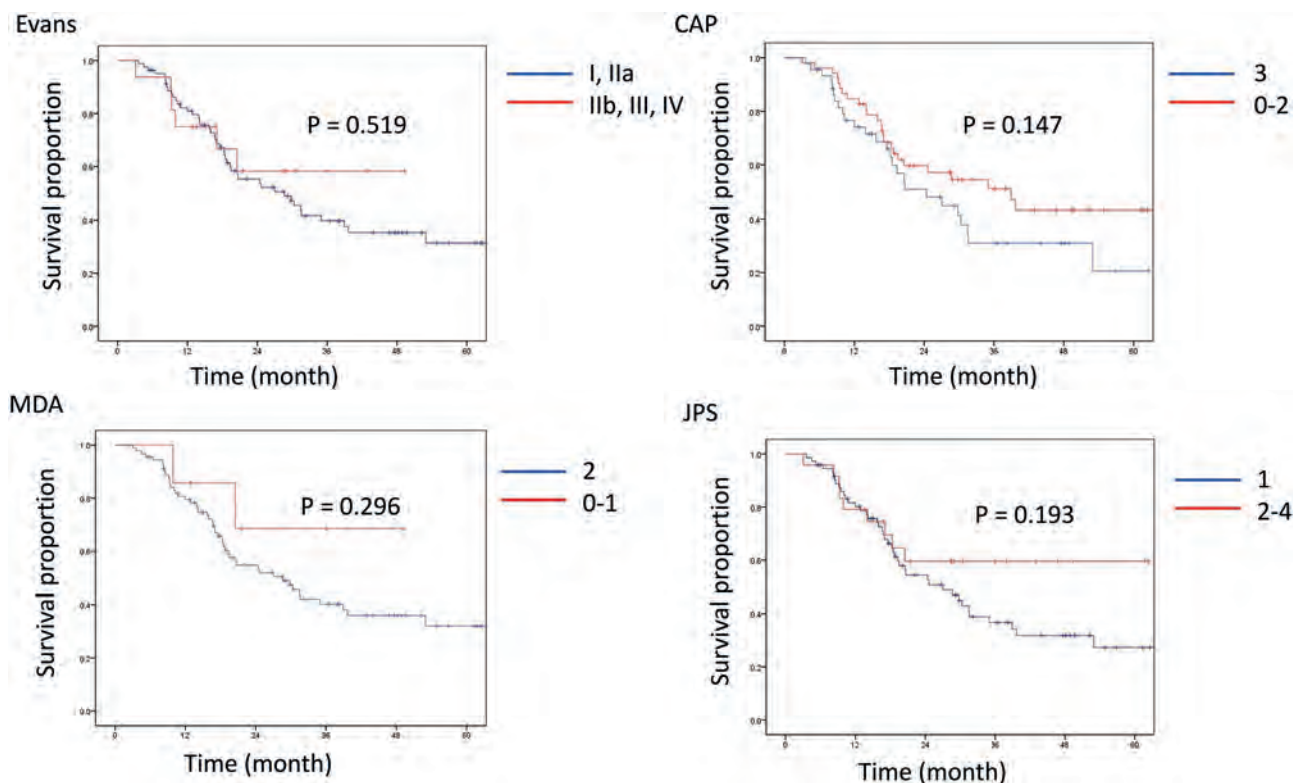


Оценка по Anderson Cancer Center – MD Anderson (MDA)<sup>12</sup>

Score 0	Не се установяват „жизнени“ туморни клетки
Score 1	„Жизнени“ туморни клетки в < 5%
Score 2	„Жизнени“ туморни клетки в ≥ 5%

Оценка по Japanese Pancreas Society (JPS)<sup>13</sup>

Grade 1a	Резидуален туморен обем ≥ 90%
Grade 1b	Резидуален туморен обем ≥ 50 до < 90%
Grade 2	Резидуален туморен обем ≥ 10% < 50%
Grade 3	Резидуален туморен обем < 10%
Grade 4	Не се установяват жизнени туморни клетки



Фигура 3. Средна преживяемост при пациенти с НАТ и хирургична резекция спрямо морфологична оценка и степенуване на туморна регресия според схемите на Evans, CAP, MDA и JPS. (по Y Matsuda et al. 2020)<sup>6</sup>

Резултатите от сравнителни проучвания за репродуктивност на схемите за морфологична оценка на туморна регресия при ПДАК показват добро разграничаване между групите с нисък и добър терапевтичен отговор. При дефиниране степента на регресия статистическият анализ показва

корелация между оценките по отношение прогноза за обща преживяемост (ОП), ПББ и рецидиви. Повечето проучвания, проведени върху различни по брой кохорти от пациенти, установяват статистически значима корелация между съществуващите схеми (Фиг. 3).<sup>6, 13, 14</sup>

### Заклучение

Множество проучвания потвърждават ефикасността на НАТ при резектабилен, гранично резектабилен и локално авансирал ПДАК. Установено е, че редукцията на туморния обем увеличава честотата на случаите с радикална хирургична резекция, включително и намаляване на усложненията и подобряване на прогнозата. Независимо че хистологичната оценка на туморната регресия на ПДАК след НАТ все още не е напълно стандартизирана процедура, тя е задължителна част от изследването на оперативните материали и е с доказано прогностично клинично значение.<sup>15, 16</sup>

### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Pross M, Ulrich F, Wellner U, et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: Review article. *J Pancreas (Online)* 2015; 16 (2): 110-114
2. Lee YS, Lee J-Ch, Yang SY, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery in resectable pancreatic cancer according to intention-to-treat and per-protocol analysis: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports* 2019; 9:1 5662. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52167-9>
3. Roth MT, Berlin JD. Current concepts in the treatment of resectable pancreatic cancer. *Current oncology reports* 2018; 20: 39. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0685-y>
4. Wolff RA. Adjuvant or neoadjuvant therapy in the treatment in pancreatic malignancies: Where are we? *Surg Clin North Am* 2018; 98: 95-111
5. Heinrich S. Neoadjuvant therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma-real effects or patient selection? *Hepatobiliary Surg Nut* 2018; 7: 289-291
6. Matsuda Y, Ohkubo S, Nakano-Narusawa Y, et al. Objective assessment of tumor regression in post-neoadjuvant therapy resections for pancreatic ductal adenocarcinoma: comparison of multiple tumor regression grading systems. *Scientific reports* 2020; 10: 18278. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74067-z>
7. Pai RK, Pai RK. Pathologic assessment of gastrointestinal tract and pancreatic carcinoma after neoadjuvant therapy. *Modern Pathol* 2018; 31: 4-23
8. Kalimuthu SN, Serra S, Dhani N, et al. The spectrum of histopathological changes encountered in pancreatectomy specimens after neoadjuvant chemoradiation, including subtle and less-well-recognised changes. *J Clin Pathol* 2016; 69: 463-471
9. Vazzano J, Frankel WL, Wolfe AR, et al. Morphologic changes associated with neoadjuvant-treated pancreatic ductal adenocarcinoma and comparison of two tumor regression grading systems. *Human Pathol* 2021; 109: 1-11
10. Burgart MLJ, Shi CH, Volkan Adsay N, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the pancreas. *PancreasExocrine CAP* 2020; 4.1.0.0,
11. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992; 127: 1335-1339
12. Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, et al. Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: A predictor for patient outcome. *Cancer* 2012; 118: 3182-3190
13. Lee SM, Katz MH, Liu L, et al. Validation of a proposed tumor regression grading scheme for pancreatic ductal adenocarcinoma after neoadjuvant therapy as a prognostic indicator for survival. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1653-1660
14. Insilla AC, Vivaldi C, Giordano M, et al. Tumor regression grading assessment in locally advanced pancreatic cancer after neoadjuvant FOLFIRINOX: Interobserver agreement and prognostic implications. *Front Oncol* 2020; 10: 64. doi: 10.3389/fonc.2020.00064
15. Nagaria TS, Wang H, Chatterjee D, Wang H. Pathology of treated pancreatic ductal adenocarcinoma and its clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 144: 838-845
16. Okubo S, et al. Area of residual tumor (ART) can predict prognosis after post neoadjuvant therapy resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep* 2019; 9: 17145. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53801-2>









# АДЮВАНТНА ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

*проф. д-р Асен Дугов, дм*

УМБАЛ Аджубадем Сити Клиник, София

## ОБЗОР

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) се характеризира с лоша прогноза и с едни от най-ниските нива на преживяемост от всички често срещани злокачествени болести. Въз основа на резултати от многоцентрови, рандомизирани, контролирани изпитвания адювантната химиотерапия (АХТ) е „златен стандарт“ след предварителна резекция и се прилага при всички пациенти с резециран ПДАК, които са в състояние да започнат лечение в рамките на три месеца след хирургия. Статията прави обзор на различните адювантни химиотерапевтични режими и тяхната ефективност. Дискутират се сравнителните аспекти между тях, извлечени от последни систематични и метаанализи.

## Увод

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) се характеризира с лоша прогноза и с едни от най-ниските нива на преживяемост от всички често срещани злокачествени болести, с очаквана петгодишна преживяемост под 5%.<sup>1, 3</sup> Това се дължи в голям степен на забавената диагноза, като приблизително половината от случаите са диагностицирани в авансирал стадий. Дори когато се диагностицира рано (20% от случаите) и е резектабилен, петгодишната преживяемост не надвишава 25%.<sup>2</sup> По данни на Globocan за 2020 г. ПДАК има годишна честота в световен мащаб над 490 000 случая и годишна смъртност над 460 000 случая.<sup>5</sup> В България ПДАК е на седмо място по брой нови случаи годишно (1353) и на четвърто място по смъртност

за година (1239) сред раковите заболявания.<sup>6</sup> Хирургичната резекция остава единствено лечение, което предлага потенциална възможност за дългосрочна преживяемост. Самата хирургия обаче е с медиана на време на преживяемост от около 8-10 месеца и ранен рецидив на тумора при около 80% от пациентите.<sup>1, 3</sup> Освен това само 15-20% от пациентите са кандидати за незабавна резекция, докато по-голямата част са диагностицирани с напреднала болест, което налага да се обмисли палиативно лечение. През последните три десетилетия бе постигнат огромен напредък в онкохирургичното лечение на резектабилния ПДАК. Въз основа на резултати от многоцентрови, рандомизирани, контролирани изпитвания адювантната химиотерапия (АХТ) се превърна в „златен стандарт“ след

предварителна резекция, докато адювантно лъчелечение (АЛЛ) не се препоръчва. Въпреки подобреното време на преживяемост след резекция, последвано от АХТ, все още се наблюдава рецидив при повече от 75% от пациентите през първите 2 години след резекция.<sup>1</sup>

## Адювантни химиотерапевтични режими

Комбинираните схеми показват превъзходство над монотерапията при АХТ на резециран ПДАК, но няма данни, подкрепящи определяне на най-добрата терапевтична схема. За съжаление, до 50% от пациентите развиват големи следоперативни усложнения, които засягат степента на завършване на АХТ (около 54-79% при високо подобрани пациенти от рандомизирани изпитвания). Освен това, ранният рецидив засяга около една трета от пациентите, което възпрепятства прилагането на превантивна химиотерапия.<sup>2</sup>

Понастоящем АХТ се прилага при всички пациенти с резециран ПДАК, които са в състояние да започнат лечение в рамките на три месеца след операция. Поради наличен риск от токсичност приложението на АХТ може да е ограничено при определени пациенти.<sup>4</sup> Времето за започване на химиотерапия не повлиява общата преживяемост (ОП) при пациентите, лекувани в проучване ESPAC-3. Завършването на всичките 6 цикъла на АХТ, а не ранното време на започване е от решаващо значение за постоперативната преживяемост. Следователно отлагането на химиотерапията до 12 седмици с цел да се осигури достатъчно време за възстановяване и да се увеличи шансът за завършване на всичките 6 цикъла може да бъде от по-голяма полза. Това трябва да се има предвид в ежедневната практика.<sup>1</sup>

Проучване фаза III ESPAC-1, включващо 289 пациенти, за първи път показва полза от АХТ, използвайки 5-fluorouracil (5-FU).<sup>4</sup> Общата преживяемост е 20.1 месеца (95%CI 16.5-22.7) при 147 пациенти, получили химио-

терапия, и 15.5 месеца (95%CI 13.0-17.7) при 142 пациенти без АХТ (HR 0.71; 95%CI 0.55-0.92,  $p = 0.009$ ); петгодишните нива на ОП са съответно 21% и 8%.

Проучване CONKO-001, включващо 368 пациенти, установява ефикасността на *gemcitabine* като адювантно лечение при ПДАК. Медианата на преживяемостта без болест (ПББ) е 13.4 месеца с *gemcitabine* срещу 6.7 месеца в контролното рамо ( $p < 0.001$ ). Ползата остава достоверна в анализа на ОП – 22.8 срещу 20.2 месеца (HR 0.76; 95%CI 0.61-0.95,  $p = 0.01$ ) и за петгодишна ОП – 20.7% срещу 10.4%, въпреки че *gemcitabine* е можело да бъде получаван от рецидивирани пациенти в контролното рамо.

Проучване ESPAC-3 не показва разлика в ефикасността между 5-FU и *gemcitabine*. Общо 1088 пациенти са рандомизирани постоперативно за 5-FU или *gemcitabine*. Не е постигната статистически значима разлика както за ОП, така и за преживяемост без прогресия (ПБП) между терапевтичните рамена: ОП е 23.0 с 5-FU (95%CI 21.1-25.0) срещу 23.6 месеца с *gemcitabine* (95%CI 21.4-26.4) и ПБП съответно 14.1 (95%CI 12.5-15.3) срещу 14.3 месеца (95%CI 13.5-15.6). Сериозните нежелани събития обаче са достоверно по-рядко срещани в рамото с *gemcitabine* (7.5%), отколкото в рамото с 5-FU (14%) ( $p < 0.001$ ). Въз основа на по-добрия профил на безопасност *gemcitabine* се превърна в стандарт за АХТ на хирургично резециран ПДАК.<sup>3</sup>

Проучване ESPAC-4, включващо 730 пациенти, докладва, че комбинацията от *gemcitabine* и *capecitabine* превъзхожда монотерапия с *gemcitabine*: медиана на ОП – 28.0 (95%CI 23.5-31.5) срещу 25.5 месеца (22.7-27.9) (HR 0.82; 95%CI 0.68-0.98,  $p = 0.032$ ).

След публикуване на проучване PRODIGE 24 модифицираният FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX), за който беше установено, че е достоверно по-ефективен от референтната схема с *gemcitabine*, стана стандарт при пациенти, които не са от азиатски произход.

След медиана на проследяване от 33.6 месеца изпитването достига основната си цел за удължаване на ПББ с медиана от 21.6 месеца в групата на mFOLFIRINOX срещу 12.8 месеца в групата на *gemcitabine* (HR 0.58; 95%CI 0.46-0.73,  $p < 0.001$ ). Освен това, вторичната цел за ОП е значимо по-добра в рамото на mFOLFIRINOX с медиана 54.4 срещу 35.0 месеца за *gemcitabine* (HR 0.64; 95%CI 0.48-0.86,  $p = 0.003$ ). Резултатите за ПБП към 3 години или преживяемост без метастази (ПБМ) са значими и варират по същия начин в полза на mFOLFIRINOX. В това проучване популацията от пациенти е добре подбрана и в добър пърформанс статус (PS 0 – 1), с централизиран преглед на хирургични и патологични доклади, нормално следоперативно компютърно сканиране и ниски серумни нива на СА 19-9 ( $< 180$  U/ml). Тези строги критерии не са изисквани при предишни изпитвания (като ESPAC-4) и предполагат, че проучване PRODIGE 24 може да включва пациенти в по-добър PS и с по-малък ранен метастатичен рецидив. Независимо от това, превъзходството на mFOLFIRINOX над *gemcitabine* е потвърдено, особено защото тази разлика е постигната, а резултатите за *gemcitabine* (ОП от 30 месеца) са били най-добрите, съобщавани до момента. Освен това ПББ от 12.8 месеца в рамото с *gemcitabine* е подобна на наблюдаваната в изпитванията CONKO-001, ESPAC-4 и други, което не подкрепя наличие на пристрастие при селекция.

Проучване АРАСТ установява, че ПБП не е по-добра с комбинация *gemcitabine/nab-paclitaxel* (GemNab), отколкото с референтната схема на *gemcitabine*. След медиана на проследяване от 38.5 месеца изчислената ПБП е 19.4 месеца в рамото на GemNab чрез независим преглед и 18.8 месеца в референтното рамо (HR 0.88; 95%CI 0.729-1.063,  $p = 0.1824$ ). Показателят за ОП при междинния анализ е съответно 40.5 и 36.2 месеца в рамената на GemNab и *gemcitabine* (HR 0.82; 95%CI 0.680-0.996,  $p = 0.045$ ). Тези адювантни

полихимиотерапии трябва да бъдат ограничени до пациенти в приемлив PS и със задоволителни биологични параметри. Алтернатива при пациенти, които не отговарят на условията за mFOLFIRINOX, е комбинация GemCap (*gemcitabine/caprecitabine*), изпитвана в ESPAC-4. В това проучване 60% от пациентите са с позитивни хирургически граници, а 80% са със засягане на лимфни възли, което е по-високо, отколкото в което и да е друго проучване за АХТ. Показателят за ОП е по-добра с GemCap в популацията с негативни хирургически граници (медиана на ОП – 39.5 срещу 27.9 месеца,  $p < 0.001$ ). Медианата на ПББ е сходна в групите на GemCap и *gemcitabine* и няма увеличение на свързаните с лечението нежелани събития от степен 3/4 при добавяне на *caprecitabine* (24% с комбинация срещу 26% с *gemcitabine*;  $p > 0.05$ ).<sup>4</sup>

Проучванията CONKO-005 и CONKO-006 целят да изследват ползата от адювантен *gemcitabine*, комбиниран с таргетни терапии (*erlotinib* или *sorafenib*) срещу монотерапия с *gemcitabine* при пациенти с резециран ПДАК. Нито един от добавените таргетни агенти не водят до подобряване на преживяемостта.<sup>1</sup>

### Сравнителни анализи на адювантните химиотерапевтични режими

Надеждността и приложимостта на данните за АХТ често се повлияват отрицателно от хетерогенността между различните популации в проучванията, стратификацията на прогностичните фактори и възможностите за лечение. Недостатъчният размер на извадката е често срещано ограничение сред публикуваните проучвания. При липса на пряко сравнение между различните адювантни стратегии с помощта на метаанализи се прави опит да се преодолеят тези ограничения и да се изяснят нееднозначните резултати, възникващи от рандомизираните изпитвания.<sup>3</sup>

Първата оценка на ролята на АХТ и АЛЛ включва данни от 5 рандомизирани изпитвания, от които ESPAC-1 представлява по-голямата част от извадката (63% от общия брой). След изключване на случаите, диагностицирани като периампуларен рак, данните от 875 случая са анализирани на ниво пациенти, с изключение на тези от проучване GITSG. Показателят за ОП достига 19 месеца с АХТ (95%CI 16.4-21.1) срещу 13.5 месеца (95%CI 12.2-15.8) със самостоятелна хирургия (HR 0.65-0.75) според избраните проучвания; 2- и 5-годишната ОП са съответно 38% и 19% за пациенти, получили АХТ, и 28% и 12% за пациенти без терапия. За да се определи ползата от адювантно лъчехимиолечение (АЛХЛ), данните от проучвания ESPAC-1 и EORTC са обединени с цел маргинална хетерогенност ( $p = 0.05$ ). Резултатите показват, че АЛХЛ не дава никакво предимство за ОП (HR 1.09,  $p = 0.43$ ), със сходни средни стойности (15.8 срещу 15.2 месеца) и 5-годишни резултати (12% срещу 17%). Дори включването на пациенти от проучване GITSG, характеризиращи се с по-висока честота на R1-резекции, води само до повишена хетерогенност ( $p = 0.02$ ), без да се наблюдава благоприятен ефект на АЛХЛ (HR 1.02,  $p = 0.81$ ). В подгруповия анализ е наблюдавана статистически незначима тенденция за по-висока ОП с АЛХЛ срещу АХТ за тумори от грейд 3 (G3) и за R1-резекции.<sup>3</sup>

Ефектът на 5-FU-базирана АХТ или АЛХЛ е изследван с цел да се установи абсолютният размер на ползата за ОП. В анализа са включени 5 рандомизирани или нерандомизирани проспективни изпитвания (с общо 670 пациенти): GITSG, EORTC, ESPAC-1, Норвежко изпитване за ПДАК (NPCT) и нерандомизиран опит от САЩ, докладван от *Yeo et al.* Други серии, съдържащи метастатични пациенти, са изключени. Статистически значима разлика за 2-годишна ОП между пациенти, получили адювантна терапия, и

случаи със самостоятелна само хирургия не е постигната в нито едно от включените изпитвания. В метаанализа не е установена значима хетерогенност между различните проучвания ( $p = 0.459$ ), а адювантната терапия е свързана с достоверно повишаване на 2-годишната ОП с 12% ( $p = 0.011$ ) – ефект, независим от добавянето на АЛЛ.<sup>3</sup>

Друг метаанализ включва данни от проучване CONKO-001 и изпитване на *Kosuge et al.*, освен резултатите от ESPAC-1 и изпитвания на *Bakkevold et al.* и *Takada et al.* Статистически значимо 3-месечно угължаване на ОП (95%CI 0.3-57,  $p = 0.03$ ) е свързано с АХТ, но увеличението на 5-годишната ОП е маргинално и незначимо (3.1%,  $p = ns$ ). Мрежов метаанализ от 9 изпитвания успява да извърши директно сравнение между самостоятелно приложение на АХТ и комбинирани стратегии. Подобренето на ОП, постигнато чрез АХТ с *gemcitabine* или 5-FU (HR 0.68; 95%CI 0.44-1.07 срещу HR 0.62; 95%CI 0.42-0.88), достига пълна статистическа значимост след корекция за нодална позитивност (HR 0.59 и 0.65). Добавяне на АЛХЛ към която и да е схема на АХТ не подобрява ефикасността с възможно по-лоши резултати от самостоятелната АХТ. Освен това, АЛХЛ причинява повишаване на токсичността в по-голяма степен при приложение на *gemcitabine*, отколкото на 5-FU. Друг мрежов метаанализ оценява 9 различни схеми, описани в 13 изпитвания. S-1 и *gemcitabine/capecitabine* се явяват най-ефективни средства за АХТ и отново се потвърждава, че добавяне на АЛХЛ към АХТ не успява да окаже значимо подобрение на ОП.<sup>3</sup>

## Заклучение

Панкреасният дуктален аденокарцином продължава да бъде с неблагоприятна прогноза, дори ако се диагностицира на ранен етап. Тази неблагоприятна тенденция се допълва от късното диагностициране и ранното развитие на метастази.<sup>2</sup> Въпреки отбелязаният напредък в приложението на



АХТ и свързаното с това подобрение на ОП, все още голяма част от пациентите имат кратък туморен отговор на приложения химиотерапевтичен протокол, същевременно изпитвайки редица нежелани реакции от приложеното лечение.<sup>1</sup> Освен това, само около половината от пациентите се подлагат на адювантно лечение поради постоперативно клинично състояние и лош PS.<sup>2</sup> Едно от основните предизвикателства на адювантната терапия е да се подобри процентът на пациенти, отговарящи на условията за химиотерапия. Колкото по-агресивно е периперативното лечение и хирургичните процедури, толкова по-важна става поддържащата грижа. В допълнение, около 30% от пациентите не успяват да завършат целия курс на АХТ.<sup>4</sup> Следователно основна цел на адювантното лечение е постигане на благоприятно съотношение между клинични ползи (намаляване на честотата на рецидиви, удължаване на ОП) и възможни вреди (лекарствена токсичност, липса на ефикасност). Понастоящем липсват достатъчно убедителни данни от преки сравнителни изпитвания между различните режими или международни насоки, които да предполагат ефективен критерий за избор на оптималната адювантна стратегия за всеки отделен случай.<sup>2</sup> Една потенциална възможност за подобрение на онкологичните резултати представлява стратифицирането на пациентите въз основа на специфични за лечението признаци към настоящите схеми на химиотерапия. <sup>1</sup> Това включва идентифициране на подгрупи, при които ефикасността на АХТ може да бъде повишена или намалена.<sup>3</sup> Принципиите на такава стратификация трябва да бъдат валидирани, преди да се използват рутинно в ежедневната практика.<sup>1</sup>

Като се има предвид, че с адювантен mFOLFIRINOX може да се постигне най-дълга ОП, съобщена досега при ПДАК, тази схема трябва да се предлага на избрани па-

циенти с добър PS.<sup>1</sup> Комбинацията на базата на *gemcitabine* с добавяне на *capecitabine* е валидна терапевтична алтернатива при пациенти, оценени като неподходящи за mFOLFIRINOX. При случаи с неблагоприятен PS, които не отговарят на условията за комбинирана терапия, лечението с *gemcitabine* или с 5-FU в продължение на 6 месеца може да се счита за възможен вариант.<sup>2</sup> Въпреки че се препоръчва старт на адювантно лечение в рамките на 3 месеца след операция, предполага се, че времето на започване на АХТ е по-малко важно от прилагането на целия курс на лечение, т.е. 6 месеца.<sup>1</sup>

Предстои да се оптимизира ролята, както и времето, видът и продължителността на АХТ за постигане на максимални клинични резултати със запазване на качеството на живот.<sup>4</sup> Постигнатият значителен напредък в разработването на адювантни стратегии и протоколи при ПДАК дава оптимизъм за лечението на това силно смъртоносно и често рецидивиращо заболяване.<sup>3</sup>

## ЛИТЕРАТУРА

---

1. Klaiher U, Hackert T, Neoptolemos JP. Adjuvant treatment for pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 27. doi: 10.21037/tgh.2019.04.04
2. Galvano A, Castiglia M, Rizzo S, et al. Moving the target on the optimal adjuvant strategy for resected pancreatic cancers: A systematic review with meta-analysis. *Cancers* 2020; 12: 534; doi:10.3390/cancers12030534
3. Fenocchio E, Filippi R, Lombardi P. Is there a standard adjuvant therapy for resected pancreatic cancer? *Cancers* 2019; 11: 1547; doi:10.3390/cancers11101547
4. Turpin A, el Amrani M, Bachet J-B. Adjuvant pancreatic cancer management: Towards new perspectives in 2021. *Cancers* 2020; 12: 3866; doi:10.3390/cancers12123866
5. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheet.pdf>
6. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/100-bulgaria-fact-sheets.pdf>





////////////////////////////////////  
**НАЧАЛНА И ПОСЛЕДВАЩА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ  
ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН  
АДЕНОКАРЦИНОМ**  
////////////////////////////////////

**д-р Радослав Мангалджиев**

СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов, София



# НАЧАЛНА И ПОСЛЕДВАЩА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

*д-р Радослав Мангалджиев*

СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов, София

## ОБЗОР

Статията е литературен обзор върху медицината, основана на доказателства, и интерпретира избора и терапевтичните ползи на различни видове системни лекарствени режими при пациенти с авансирал и метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК). Детайлно се разглеждат всички фармакологични и клинични специфики на стандартните химиотерапевтични схеми (FOLFIRINOX, G-nP и други) и възможностите на някои таргетни агенти. Дискутират се стратегии за избор на секвенции след първа линия.

## Увод

Авансиралият или метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) е четвърта водеща причина за смърт, свързана с рак, в световен мащаб.<sup>1</sup> Честотата на това заболяване варира от 1 до 10 случая на 100000 души, по-висока е в развитите страни и това е свързано с т.нар. „западен начин на живот“.<sup>2</sup> По-често се среща при мъже, отколкото при жени, и средната възраст на диагнозата е 71 години. Като цяло, 5-годишната преживяемост е 3-5%, при средна преживяемост от 6 месеца.<sup>3</sup> Поради предизвикателствата, свързани с ранната диагностика, почти 90% от случаите се диагностицират в напреднал стадий.

Скорошни проучвания демонстрират предимство на комбинираната химиотерапия (ХТ) по отношение на пре-

живяемост и клинична полза в сравнение с единични агенти. Най-ефективните режими са FOLFIRINOX (5-fluorouracil, irinotecan и oxaliplatin), дублети на основата на gemcitabin, oxaliplatin, 5-fluorouracil или nab-paclitaxel. Освен това, резултати от скорошен метаанализ потвърждава ролята на комбинирана ХТ в първа линия на лечение и подчертава спорната полза на таргетната терапия в комбинация с gemcitabine.<sup>12</sup> Докато стандартът за първа линия е добре установен, досега нито един от оценяваните терапевтични режими не демонстрира ползи в следващите терапевтични линии.<sup>4</sup> Няколко рандомизирани клинични проучвания (РСП-я) изследват ролята на таргетната терапия при авансирал или метастатичен ПДАК, но не успяват да покажат подобрен клиничен резултат, въпреки статистически значимите показатели.<sup>16</sup> Сред тях би

трябвало да се спомене проучването, сравняващо *erlotinib* (селективен инхибитор на EGFR тирозин-киназа) плюс *gemcitabine* спрямо самостоятелен *gemcitabine*, което демонстрира минимално, но статистически значимо двуседмично подобрение на средната обща преживяемост (ОП)<sup>5</sup>, и клиничното изпитване POLO при пациенти с носителство на патогенни герминативни *BRCA1/2*-мутации и поддържащо лечение с *olaparib*<sup>13</sup>. Следователно ролята на таргетната терапия в лечението на авансирал или метастатичен ПДАК все още е несигурна.

## Литературен обзор

По правило ПДАК има лоша прогноза и малко възможности за избор на терапия. За адекватно клинично поведение се разчита изключително на мултидисциплинарния подход. Настоящият обзор разглежда съвременните възможности и последователности за лечение на ПДАК. Съществуват голям брой РСП-я, включващи ХТ. Метаанализ изследва различни терапевтични подходи<sup>6</sup>; сравнени са, както следва: (1) ХТ срещу най-добри поддържащи грижи (НДПГ); (2) монотерапия с *5-fluorouracil* (5-FU) срещу 5-FU-комбинирана химиотерапия; 5-FU срещу *gemcitabine*; (3) монотерапия с *gemcitabine* срещу комбинирана ХТ с *gemcitabine*. Основна цел е оценка на ОП. Идентифицирани са 113 РСП-я, от които 51 (9970 пациенти) отговарят на критериите за включване. Направени са следните основни изводи: (1) химиотерапията подобрява ОП в сравнение с НДПГ; рискът от смърт е снижен с 36% при пациенти, получили ХТ (HR 0.64; 95%CI 0.42-0.98); (2) комбинираната ХТ, базирана на 5-FU, не води до по-добра ОП в сравнение със самостоятелен 5-FU (HR 0.94; 95%CI 0.82-1.08); (3) няма достатъчно доказателства за разлика в преживяемостта между ХТ с *gemcitabine* и 5-FU, но показателят за 95%CI

включва клинично важни разлики двупосочно и не дава възможност за ясни изводи (HR 0.75; 95%CI 0.42-1.31); (4) преживяемостта се подобрява при комбинирана ХТ с *gemcitabine* в сравнение с монотерапия с *gemcitabine* (HR 0.91; 95%CI 0.85-0.97). При подгрупов анализ за ОП *oxaliplatin*-базираните режими (1077 пациенти; HR 0.85; 95%CI 0.74-0.96) и *capecitabine/gemcitabine* (935 пациенти; HR 0.83; 95%CI 0.72-0.96) демонстрират по-добри резултати от монотерапия с *gemcitabine*, за разлика от *irinotecan*- (486 пациенти; HR 1.01; 95%CI 0.84-1.22) и 5-FU-базираните комбинации (879 пациенти; HR 0.98; 95%CI 0.86-1,11). Има само едно РСП, което директно сравнява различни комбинации на *gemcitabine*. Установено е, че три режима (*capecitabine/gemcitabine* срещу *gemcitabine* и *oxaliplatin* срещу *capecitabine/oxaliplatin*) са сравними по отношение на ОП, ефикасност и данни за поносимост.

Друг систематичен и метаанализ<sup>7</sup> изследва ефикасност и безопасност на комбинирана ХТ, базирана на *gemcitabine*, в сравнение с монотерапия с *gemcitabine* при първа линия на нерезектабилен локално авансирал или метастатичен ПДАК. Идентифицирани са 27 РСП-я с общо 7343 пациенти. Метаанализът показва, че комбинираната терапия, базирана на *gemcitabine*, достоверно подобрява ОП (HR 0.89; 95%CI 0.85-0.94,  $p < 0.0001$ ), преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 0.80; 95%CI 0.73-0.88,  $p < 0.0001$ ) и обща степен на отговор (ОСО) (RR 1.83; 95%CI 1.62-2.07,  $p < 0.0001$ ) в сравнение с монотерапия с *gemcitabine*. Анализът на подгрупи предполага, че противотуморната активност се различава между комбинираните схеми с *gemcitabine*: дублетните схеми на *gemcitabine* плюс таксан или флуоропиримидин, по-специално с перорален флуоропиримидин, водят до значима полза за ОП. Въпреки това, комбинацията на *gemcitabine* с други цитотоксични агенти, като плати-



нови комплекси или инхибитори на топоизомераза, не успява да снижи риска от смърт. Допълнително комбинираната терапия води до по голяма токсичност от *степен 3/4*, включително неутропения, тромбоцитопения, повръщане, диария и умора.

Подобен извод се формулира и от систематичен анализ<sup>8</sup>, включващ пациенти с авансирал или метастатичен ПДАК, лекувани с режим GemCap (*gemcitabine/capecitabine*). Анализирани са данни за ОП, ПБП, едногодишна преживяемост, ОСО, степен на контрол на болестта (СКБ) и нежелани събития. Идентифицирани са 15 проучвания, от които 13 са включени в метаанализа. В сравнение с монотерапията с *gemcitabine* показателят HR при режим GemCap за ОП и ПБП са съотв. 0.85 (95%CI 0.75-0.95,  $p = 0.007$ ) и 0.80 (95%CI 0.72-1.04,  $p = 0.0002$ ). Едногодишната преживяемост, ОСО и СКБ при режим GemCap са съотв. 33.1% (95%CI 28.7-37.5), 22.9% (95%CI 17.6-28.3) и 65.7% (95%CI 56.7- 74.8). Комбинираната терапия с GemCap показва достоверно по-високи ОСО (OR 1.98; 95%CI 1.34-2.67,  $p = 0.0003$ ) и СКБ (OR 1.41; 95%CI 1.05-1.88,  $p = 0.02$ ) в сравнение с монотерапията с *gemcitabine*. Най-чести хематологични токсичности от *степен*  $\geq 3$  при комбинирана терапия с GemCap са неутропения (19.7%), левкоцитопения (7.9%) и анемия (4.9%), а най-чести нехематологични токсичности от *степен*  $\geq 3$  са синдром ръка-крак (6.3%), умора (5.7%) и гагене (4.8%).

На въпроса, кои комбинираните химиотерапевтични режими имат най-добра ефикасност и приемлива токсичност при начално лечение на авансирал или метастатичен ПДАК, дава отговор метаанализ<sup>9</sup>, в който са включени 20 РКП-я с 12 химиотерапевтични режими: *gemcitabine*, S-1 (*Tegafur*), *gemcitabine/cisplatin*, *gemcitabine/capecitabine*, *gemcitabine/S-1*, *gemcitabine/5-FU*, *gemcitabine/exatecan*, *gemcitabine/irinotecan*, *gemcitabine/nab-paclitaxel*,

*FOLFIRINOX* (*oxaliplatin + irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorin*), *gemcitabine/oxaliplatin* и *gemcitabine/pemetrexed*. По-висока ОСО се наблюдава при пациенти с режими *gemcitabine/S-1* и FOLFIRINOX. Тези две схеми демонстрират по-добра краткосрочна и дългосрочна ефикасност в сравнение с другите химиотерапевтични режими: приложението на S-1 има най-ниска хематологична токсичност, докато режимите на *gemcitabine/nab-paclitaxel*, FOLFIRINOX и *gemcitabine/pemetrexed* имат по-висока честота на нехематологична токсичност сред 12 цикъла на ХТ. Ефикасността на схемите с *gemcitabine/S-1* и FOLFIRINOX е по-добра при пациенти с авансирал или метастатичен ПДАК, докато FOLFIRINOX и *gemcitabine/pemetrexed* има относително по-висока честота на токсичност в сравнение с други режими. Въпреки че FOLFIRINOX се счита за стандарт при начално лечение на авансирал или метастатичен ПДАК, той не може да се прилага при всички пациенти поради високата си токсичност. Допълнителните доказателства показват, че краткосрочната ефикасност на *gemcitabine/cisplatin* (ОСО – 11-26.4%, медиана на ОП – 7.1-8.2 месеца) и *gemcitabine/capecitabine* са сравнително по-добри.

Все още е налице дилемата какво да бъде поведението след прогресия на първа линия ХТ. Проведен е систематичен и метаанализ<sup>10</sup> за безопасност и ефикасност на FOLFOX при метастатичен ПДАК след предшестваща *gemcitabine*-базирана терапия при корекция на ефективността според пърформанс статуса (PS), оценка на ОП и сравнение с комбинирана терапия с *nal-irinotecan*. От идентифицираните 282 проучвания в метаанализа са включени 11 РКП-я с 454 пациенти. Резултатите показват средна ОП от 6.3 месеца (95%CI 5.4-7.4). След корекция по PS режимът FOLFOX има подобен лечебен ефект (медиана на ОП – 2.6-6.7 месеца) като 5-FU/*leucovorin* плюс *nal-irinotecan*

(медиана на ОП – 6.1 месеца; 95%CI 4.8-8.9). Неутропения и умора са най-често докладваните нежелани лекарствени реакции от степен 3/4, свързани с FOLFOX. Изводът е, че изходният PS е силен прогностичен фактор при интерпретиране на ефикасност на 5-FU- и *oxaliplatin*-базирана терапия след прогресия на първа линия *gemcitabine*-съдържаща ХТ. Когато се разглежда изходен PS, режимът FOLFOX демонстрира терапевтичен ефект, сходен на 5-FU и *nal-Irinotecan* и със сравним профил на безопасност. Това предполага, че терапии, базирани на 5-FU и *oxaliplatin*, остават приемлива алтернативна възможност за втора линия при ПДАК и адекватен PS (ECOG 0-1) след лечение с *gemcitabine*.

Проведен е систематичен и метаанализ<sup>11</sup> на проучвания, използващи *gemcitabine*-базирана ХТ след FOLFIRINOX, за оценка на ефикасност и токсичност при авансирал ПДАК. Първичните резултати са за ОСО, СКБ, ПБП и токсичност от степен 3/4. Идентифицирани са 16 проучвания, които отговарят на критериите за допустимост. Резултатите показват ОСО – 10.8%, СКБ – 41.1% и всяка токсичност от степен 3/4 – 28.6%. В подгрупов анализ режимът *gemcitabine/nab-paclitaxel* се свързва с по-добри ОСО (14.4% срещу 8.4%,  $p = 0.038$ ) и СКБ (53.5% срещу 30.5%,  $p < 0.001$ ) в сравнение с монотерапия с *gemcitabine*. Медианата на ПБП варира от 1.9 до 6.4 месеца и е доминантна при комбинацията *gemcitabine/nab-paclitaxel*.

Въпросът за ефективност на таргетна терапия при локално авансирал и метастатичен ПДАК е оценен в систематичен и метаанализ<sup>12</sup> на различни литературни базиданни. Идентифицирани са 27 РКП-я с общо 8205 пациенти, включени в крайния анализ. При 23 от проучванията има данни за ОП: 8 с антиангиогенен агент, 4 с анти-EGFR агент, 3 с анти-IGFR1 агент, 2 със стратегия

за имуномодулация и 6 съотв. за анти-PI3K агент, FTASE-инхибитор, анти-МЕК агент, анти-PI3K агент, с-KIT-инхибитор и инхибитор на апоптоза). Предварително дефинираните крайни точки са ОП, ПБП и ОСО. Резултатите показват полза върху ОП в подгрупата с анти-EGFR агенти (HR 0.880; 95%CI 0.797-0.972,  $p = 0.011$ ). В сборния анализ обаче липсва полза за ОП (HR 0.957; 95%CI 0.900-1.017,  $p = 0.153$ ) или за ПБП (HR 0.908; 95%CI 0.817-1.010,  $p = 0.075$ ) в сравнение с конвенционалните лечения. Не се съобщава за предимство и в ОСО (RR 1.210; 95%CI 0.990-1.478,  $p = 0.063$ ) с изключение на лечение с урокиназен таргетен агент. Направен е извод, че включването на таргетна терапия не трябва да бъде избор при неоадювантна, втора линия и поддържаща системна терапия, за разлика от ефективността при други видове карциноми.

Последни данни от фаза III рандомизирано клинично изпитване POLO, включващо 154 пациенти с носителство на патогенни герминативни мутации в *BRCA1/2* и поддържащо лечение с *olaparib*, съобщават за статистически значимо удължаване на ПБП с 3.6 месеца (7.4 срещу 3.8 месеца; HR 0.53; 95%CI 0.35-0.82,  $p = 0.004$ ) при липса на влошаване на качеството на живот.<sup>13</sup> В междинен анализ липсва полза за удължаване на ОП – 18.9 срещу 18.1 месеца (HR 0.91; 95%CI 0.56-1.46,  $p = 0.68$ )<sup>13</sup>, а при средно проследяване от 31.3 месеца се отчита недостоверна промяна – 19.0 срещу 19.2 месеца (HR 0.83; 95%CI 0.56-1.22,  $p = 0.3487$ ). Тригодишната ОП е 33.9% срещу 17.8%. При пациенти на *olaparib* е регистрирано числово, но статистически недостоверно удължение на ПБП2 (16.9 срещу 9.3 месеца) и време до прекъсване на лечение – 24.3% срещу 3.3% на 24-ти месец и 17.2% срещу 3.3% на 36-и месец.<sup>14</sup> Честотата на странични явления от степен  $\geq 3$  е по-висока в рамките с *olaparib* (49% срещу 25%).

### Заклучение

Налице е достоверна полза за преживяемост от ХТ с комбинирани режими с *gemcitabine* в сравнение съответно с НДПГ и самостоятелен *gemcitabine*. Няма достатъчно доказателства за разлика в преживяемостта между терапия с *gemcitabine* и 5-FU. Различните *gemcitabine*-базираны комбинации показват различна антитуморна активност, а дублетните схеми на *gemcitabine* в комбинация с таксан или флуоропиримидин, по-специално с орален флуоропиримидин, осигуряват значима полза за преживяемост при лечение на първа линия, но са свързани с повишена токсичност. Комбинираният режим GemCap притежава висока терапевтична активност и може да бъде по-добра стратегия за лечение на първа линия в сравнение с монотерапия с *gemcitabine*. За пациенти с добър пърформанс статус FOLFIRINOX или *gemcitabine*-комбинирани режими са предпочитани терапии на първа линия. Комбинацията *gemcitabine/capecitabine* показва забележителна тенденция за подобряване на ОП и може да се разглежда като стандартна първа линия за пациенти, неподходящи за FOLFIRINOX. Изходният пърформанс статус е силен прогностичен фактор при схеми, базирани на 5-FU (FOLFIRI или FOLFOX), които показват терапевтичен ефект, подобен на 5-FU/*irinotecan*, и сравним профил на безопасност. Затова те остават приемлива алтернативна възможност за втора линия при авансирал или метастатичен ПДАК, третиран преди това с *gemcitabine* и с адекватен пърформанс статус (ECOG 0-1). *Gemcitabine*-базирана ХТ след FOLFIRINOX вероятно превъзхожда НДПГ, а комбинацията *gemcitabine/nab-paclitaxel* изглежда е по-активна от монотерапия с *gemcitabine*. Употребата на таргетни агенти не води до клинична полза, с изключение на пациенти с метастатичен ПДАК, носители на герминативна мутация в *BRCA1/2* и без прогресия

след първа линия системна платина-базирана терапия; при тях може да се обсъжда поддържащо лечение с *olaparib*.

Всички изводи доказват необходимост от идентифициране на допълнителни прогностични фактори за селектиране на пациенти и за рационално проектиране на клинични изпитвания.

### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136 (5): E359-386
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64 (1): 9-29
3. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol/ESMO* 2014
4. Gounaris I, Zaki K, Corrie P. Options for the treatment of gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. *JOP J Pancreas* 2010; 11 (3): 288-289
5. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the national cancer institute of canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 2007; 15: 1960-1966.
6. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18): 2607-2615
7. Zhang X-W, Yu-Xiang Ma, Yang Sun, et al. Gemcitabine in combination with a second cytotoxic agent in the first-line treatment of locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (20): 6127-6145
8. Xiao B-Y, Bi-Cheng Wang, Guo-He Lin, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus capecitabine in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2020; 9 (4): 1631-1642
9. Liu G-F, Gui-Jie Li, Hang Zhao. Efficacy and toxicity of different chemotherapy regimens in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer: A network meta-analysis. *J Cell Biochem* 2018; 119 (1): 511-523

10. Zev A, Wainberg, Kynan Feeney, Myung Ah Lee, et al. Meta-analysis examining overall survival in patients with pancreatic cancer treated with second-line 5-fluorouracil and oxaliplatin-based therapy after failing first-line gemcitabine-containing therapy: Effect of performance status and comparison with other regimens. *BMC Cancer* 2020; 20: 633
11. de Jesus VHF, Camandaroba MPG, Calsavara VF. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1-13
12. Ciliberto D, Staropoli N, Chiellino S, et al. Systematic review and meta-analysis on targeted therapy in advanced pancreatic cancer. *Pancreatology* 2016; 16 (2): 249-258
13. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019; 381 (4): 317-327
14. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39 (3\_suppl): 378-378

////////////////////////////////////

**ТУМОРНА МИКРОСРЕДА И ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ  
ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

**доц. д-р Желязко Арабаджиев, дм<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Аджибадем Сити Клиник, УМБАЛ *Токуда*, София

<sup>2</sup>Българско научно дружество по имуноонкология





# ТУМОРНА МИКРОСРЕДА И ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

*доц. д-р Желязко Арабаджиев, дм<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup>Аджибагем Сити Клиник, УМБАЛ *Токуда*, София

<sup>2</sup>Българско научно дружество по имуноонкология

## ОБЗОР

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) е летална болест, като по-малко от 7% от пациентите оцеляват до 5 години след поставяне на диагнозата. Динамичното взаимодействие между раковите клетки и имунните клетки в туморната микросреда (ТМС) може не само да бъде повлияно от различни туморни характеристики, но може да доведе и до разнообразни механизми на имунно избягване. Установено е, че Т-клетъчната инфилтрация в туморите е най-добрата прогностична променлива за отговор на терапия с чекпойнт-инхибитори (ЧПИ-и), подчертавайки значението на изследването на тумор-инфилтриращите лимфоцити (ТИЛ-и) при ПДАК и специално на CD8+ Т-клетки. Имуно-базираните стратегии за лечение на ПДАК, като ЧПИ-и, терапевтични ваксини и комбинирани имуноterapiи, изглеждат обещаващи, когато други подходи са неуспешни. Терапевтичните ваксини, прилагани заедно с имуномодулиращи агенти, са от особен интерес, тъй като са най-ефективен начин за предизвикване на противотуморни Т-клетъчни отговори, необходими за успешни имуноterapiи.

## Увод

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) е агресивно заболяване, което най-често се представя в напреднал стадий. Честотата на ПДАК се увеличава и се очаква да стане втора водеща причина за смърт, свързана с карцином, до 2030 г.<sup>1</sup>

Тъй като е известно, че имунната система има решаваща роля при карциномите, проучването и характеризирането на имунния компонент на туморната микро-

средата (ТМС) може да предостави ценна информация относно начините, по които взаимодействията имунният отговор с раковите клетки.<sup>2</sup> Динамичното взаимодействие между ракови и имунни клетки в рамките на ТМС във връзка с морфологичните и генетични особености на туморния тип може да се разглежда на фона на сложния и хетерогенен имунологичен пейзаж на ПДАК. В настоящата статия се търсят отговори на три клинични въпроса, свързани с имунологичните механизми на възникване на ПДАК и имунологичните подходи в лечението му.

## Клинични въпроси

1. Влияе ли ТМС върху протичането на ПДАК?

2. Възможно ли е тумор-инфилтриращите лимфоцити (ТИЛ-и) да се разглеждат като надежден прогностичен/предиктивен биомаркер при ПДАК?

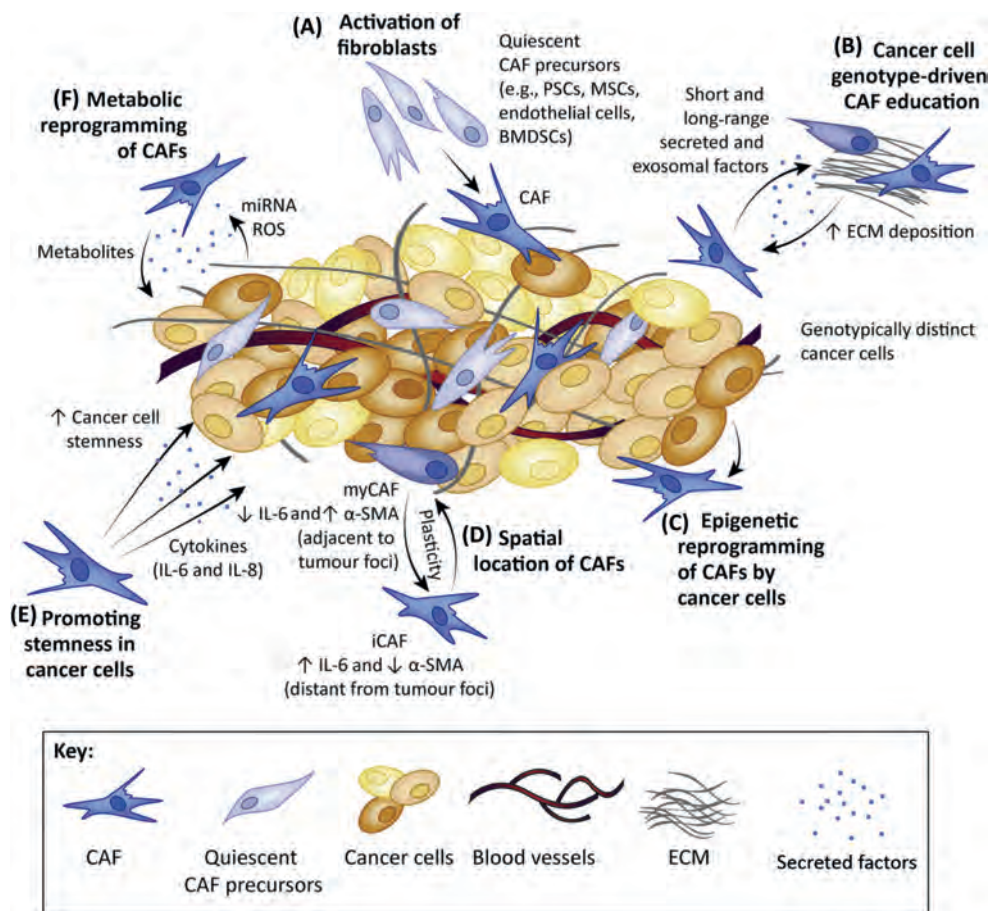
3. Очаква ли се клинична полза от лечение на ПДАК с имунотерапия и какви са настоящите терапевтични имунологични стратегии?

## Влияе ли ТМС върху протичането на ПДАК

**Строма на ПДАК и карцином-свързани фибробласти (КСФ-и).** Микросредата на ПДАК се характеризира с плътна десмопластична строма и КСФ-и, които са важна стромална клетъчна популация. Всъщност стромалната реакция представлява до 50-80% от туморен обем.<sup>3</sup> Ролята на КСФ-и в прогресията на ПДАК, особено в индуцирането на имunosупресия, е противоречиво обсъждани в литературата. Въпреки че десмоплазията се смята за обуславяща биологичната агресивност и допринасяща за потискане на имунитета и индуциране на по-нататъшен тумор растеж<sup>4-6</sup>, две скорошни проучвания показват, че при миши модели с ПДАК потискането на развитие на строма води до развитие на ниско диференциран и агресивен ПДАК, което, от своя страна, разкрива потенциална защитна роля от строма<sup>7, 8</sup>. Наскоро *Puleo et al.* идентифицираха класификационна система, базирана за анализ на генната експресия на проби от ПДАК, фиксирани във формалин.<sup>9</sup> В допълнение към туморните компоненти (базалноподобни и класически), които са утвърдени от съществуващи класификации, те идентифицират четири различни стромални компоненти (структурно васкуляризирана, активирана, възпалителна и имунна),

отразяваща хетерогенността на микросредата на ПДАК. Потвърждавайки предишни резултати от *Moffitt et al.*<sup>10</sup>, те съобщават, че стромално-активирани (с по-високи нива на фибробласти) и чистите базалoidни туморни подтипове имат ниски имунни инфилтрати и по-лоша прогноза в сравнение с другите подтипове.<sup>9</sup> По този начин изглежда съществува комплексно взаимодействие между инфилтрация на имунни клетки, стромални фибробласти и туморни клетки, водещо до тумор-стимулиращи или туморно-потискащи функции, при активиране или отмяна на определени сигнални пътища (Фиг. 1).<sup>11</sup>

**Имунен пейзаж при ПДАК.** Ролята на имунната микросреда отскоро започва да се разпознава като важна прогностична/предиктивна характеристика при ПДАК. Традиционно ПДАК се счита за „неимуногенен“ тумор, и предклинични модели показват, че той може да използва множество средства за избягване на имунната реакция. Такива механизми включват влиянието върху регулаторни имунни клетки, секрецията на имunosупресивни хемокини (като предоставеният от стромални клетки фактор 1, известен също като СХС motif chemokine 12) и различните цитокини (интерлевкин (IL) -1, IL-6, IL-10, TGF $\beta$ , тумор-некротизиращ фактор- $\alpha$  и гранулоцитно-макрофагаален колонистимулиращ фактор), както и експресията на протеини на клетъчната повърхност, например лиганд на програмирана смърт-1 (PD-L1), цитотоксичен Т-лимфоцит-свързан протеин 4 (CTLA4) и рецептор на колонистимулиращ фактор 1 (CSF1R). По правило PD-L1 и CTLA4 са инхибитори на молекули, потискащи имунни контролни точки (чекпойнт), които предават инхибиращи сигнали на имунната клетка.<sup>12, 13</sup> Вече е установено, че PD-L1 се свърже експресира в ПДАК и това корелира с по-лоша прогноза.<sup>14</sup> От друга страна, CSF1R се намира предимно



**Фигура 1.** Роля на: (A) КСФ-и могат да произхождат от няколко различни типа клетки и следователно да проявяват редица състояния на активиране, които могат да бъдат допълнително стимулирани, за да променят развитието на рака; (B) молекулярната хетерогенност на карциномните клетки води до различия в КСФ-субпопулациите чрез директна, къса и далечна паракринна сигнализация; (C) карциномните клетки отделят фактори, които могат да препрограмират епигенома на КСФ-и, което води до по-агресивни фенотипове; (D) разнообразната локализация на КСФ-и в ТМЕ води до различия в сигналите, които КСФ-и получават, и до функционално и пространствено различни КСФ-субпопулации; (E) специфични популации на КСФ-и могат да насърчават силно една пластична популация от ракови клетки, подобна на стволови клетки, която може да допринесе за химиорезистентност; (F) метаболитното свързване между КСФ-и и туморните клетки се осъществява чрез манипулиране на туморни клетки с различни КСФ-субпопулации, където КСФ-и произвеждат богата на енергия метаболити за хранене на туморните клетки. Съкращения:  $\alpha$ -SMA – алфа гладки мускулни актини; BMDSC – стволови клетки, получени от костен мозък; ECM – извънклетъчен матрикс; iCAF – възпалителен CAF; IL-6/8 – интерлевкин 6/8; MSC – мезенхимни стволови клетки; myCAF – миофибробластичен CAF; PSC – звездовидни клетки на панкреаса; ROS – реактивни кислородни видове; източник: Trends Cancer 2019; 5724-5741; doi: 10.1016/j.trecan.2019.09.010

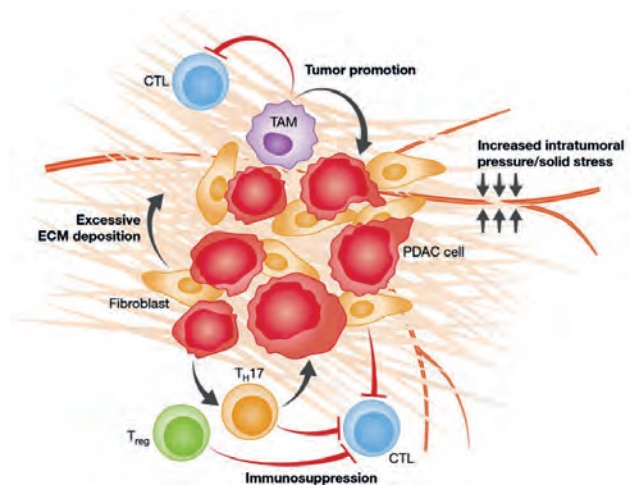
върху миелоидни клетки и участва в набирането на макрофаги; значението му е подчертано от факта, че макрофагите са доминираща левкоцитна популация в стромата на ПДАК и са с важен функционален принос най-вече към плоскоклетъчният подтип.<sup>15</sup>

Тумор-свързани макрофаги (TSM-и). Що се отнася до вродения имунитет, макрофагите са най-доминираща имунна клетъчна популация при много тумори, включително и при ПДАК, и увеличеният брой макрофаги корелира с лоша прогноза.<sup>4-6</sup> В автохтон-



ния миши модел на ПДАК (K-RAS<sup>LSL.G12D/+</sup>; Trp53<sup>R172H/+</sup>; Pdx-1-Cre) загубата на макрофаги в ТМЕ чрез инхибиране на CSF1R е свързано с туморна регресия и активиране на Т-клетки, независимо от инхибирането на PD-1. Интересно е, че това е свързано с обратна регулация на експресията на гена за сквамозни клетки и с активиране на имуногенни генни програми, водещи до превключване на подтиповете на ПДАК.<sup>15, 17</sup>

*Т-клетъчна хетерогенност.* Въпреки че Т-клетките са в изобилие в стромата на ПДАК и пациенти с по-високи нива на CD4+ и/или CD8+ Т-клетки имат достоверно угължена преживяемост, повечето ПДАК развиват имunosупресивна микросреда, която ограничава инфилтрацията на анти-туморни Т-клетки.<sup>14, 18</sup> В това отношение диференцираното набирание на имунни клетки може да е белег за възникване на имunosупресорни механизми. Например имунната микросреда при голям брой ПДАК показва увеличени инфилтрати на Т-регулаторни клетки (Tregs) и TAM с M2 поляризация, както и миелоидно-предоставени супресорни клетки, които блокират антитуморната активност на ефекторните CD4+ и CD8+ Т-клетки (Фиг. 2).<sup>18-20</sup> Освен това, промените в имуногенността на карциномните клетки (т.нар. „имуноредактиране“) може да доведат до имунорезистентни клонове. От друга страна, изглежда съществува подгрупа от имуногенен ПДАК с ТМС, не само богата на ефекторни CD4+ и CD8+ Т-клетки, но и бедна на имunosупресивни имунни клетъчни популации; този клетъчен състав е свързан с по-добър резултат за пациента.<sup>18, 21</sup> Подгрупа от тези ПДАК-и показват увеличен брой перитуморни В-лимфоцити; известно е, че инфилтрати от CD20+ и CD3+ стромални имунни клетки могат да дадат начало на третична лимфоидна тъкан (ТЛТ).<sup>22</sup> Присъствието на ТЛТ изглежда има силен антитуморен ефект, което води до благо-



**Фигура 2.** Множество ключови компоненти на микросредата в ПДАК модулират биологията му. КСФ-и участват в отлагането на пълтния екстрацелуларен матрикс (ЕЦМ), типичен за десмопластичната реакция. Пълтните компоненти на ЕЦМ придават повишено вътретуморно налягане и солиден стрес, което води до съдова компресия и намалена дифузия в туморния интерстициум. Имуносупресивен възпаалителен инфилтрат, състоящ се от регулаторни карцином-свързани макрофаги (КСМ-и), Т-клетки (Treg) и TH17-клетки, се набира в микросредата ПДАК и играе ключова роля в промоцията на тумора и потискането на цитотоксичния Т-лимфоцитен отговор<sup>24</sup>

приятни характеристики и предимство за оцеляване на ПДАК.<sup>21, 22</sup> Скорошно проучване показва, че не само относителното изобилие на Т-клетки, но също и разпределението и пространствената връзка между Т-клетъчните субпопулации и карциномните клетки могат да дадат по-точна картина на биологичните им взаимодействия. По този начин антитуморната активност на цитотоксичните Т-клетки е особено значима, когато те са открити в непосредствена близост до карциномни клетки.<sup>18</sup> Въпреки че десмопластичната строма на ПДАК хипотетично възпрепятства антитуморния Т-клетъчен отговор чрез отдалечаване на Т-клетките от карциномните клетки<sup>23</sup>, скорошни наблюдения показват, че ПДАК-и, различаващи се по своето изобилие от периклетъчни



цитотоксични Т-клетъчни инфилтрати, не се различават по нивата на отлагане на  $\alpha$ -гладкомускулен актин или колаген; така се поставя под въпрос влиянието на десмоплазията върху инфилтрацията на цитотоксични Т-клетки<sup>18</sup>.

**Неоантигени.** Някои скорошни проучвания свързват имунната инфилтрация с нива на неоантигени в карциномните клетки.<sup>25</sup> <sup>26</sup> Това най-вече са случаи при злокачествени тумори, характеризиращи се с повтарящи се мутации, и не важи за карциномни болести, водени от повтарящи се промени в броя на копията, както е при ПДАК.<sup>27</sup> *Balachandran et al.* показват, че качеството, а не количеството на неоантигени може да модулира имуногенността на ПДАК.<sup>26</sup> Това предполага, че силният имунен отговор срещу специфични неоантигени, генерирани по време на еволюцията на болестта, като неоантигените в муцин-16, може да доведе до удължена преживяемост.

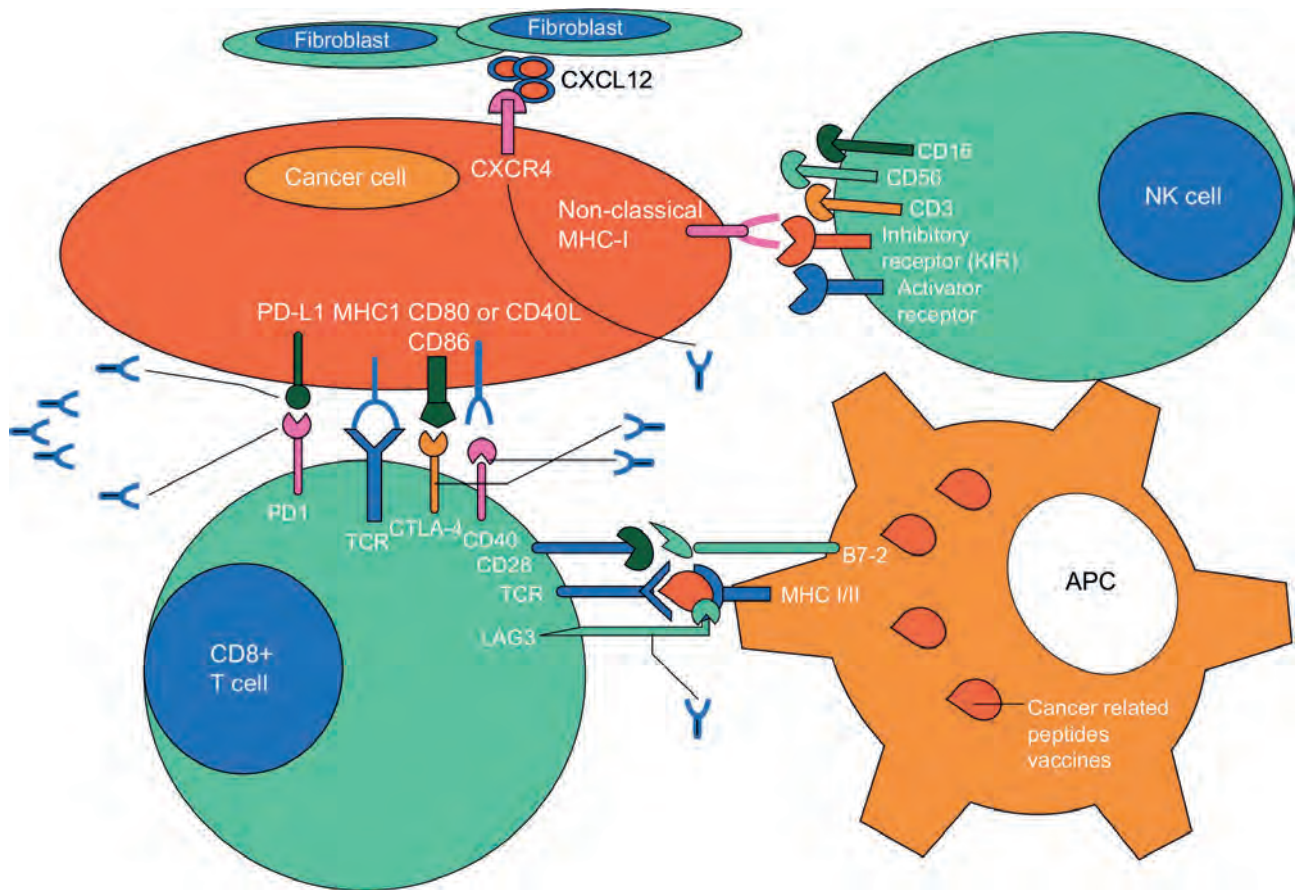
Взети заедно, доказателства от много проучвания подкрепят представата, че имунността на ПДАК има сложен характер и включва предимно хетерогенна Т-клетъчна популация, докато взаимодействието между имунни и карциномни клетки създава динамично равновесие, което влияе върху прогресията на болестта. Това подчертава нарастващата нужда от диагностични подходи за справяне с тези микроекологични процеси, позволяващи чувствителна и специфична оценка на имунната клетъчна активност в ПДАК.

### **Възможно ли е ТИЛ-и да се разглеждат като надежден прогностичен/предиктивен биомаркер при ПДАК**

Туморната микросреда играе важна роля в биологията на карцинома. Сред компонентите на ТМС е доказано, че ТИЛ-и

имат прогностична стойност при пациенти с голямо разнообразие от карциномни локализации.<sup>28-33</sup> По правило ТИЛ-и са хетерогенна популация от лимфоцити, които повлияват, от една страна, имунния отговор срещу тумора, но от друга, могат да участват в туморната патогенеза.<sup>34, 35</sup> Дендритни клетки, М1 макрофаги, Th1 CD4+ Т-клетки, цитотоксични CD8+ Т-клетки и NK-клетки са склонни да инхибират растежа на тумора, докато М2 макрофаги, супресорни клетки, получени от миелоиди, неутрофили, Th2 и Th17 CD4+ Т-клетки, FOXP3+ CD4+ регулаторни Т-клетки (Tregs) се предполага, че стимулират туморния растеж според вида на тумора.<sup>34-36</sup> Така може да се допусне, че за оценката на поведението и прогнозата на тумора от значение е както съставът, така и броят на ТИЛ-и.

Няколко проучвания показват, че ТИЛ-и имат прогностична стойност при пациенти с ПДАК. *Fukunaga et al.* съобщават, че пациенти с ПДАК и с голям брой CD8+ и CD4+ ТИЛ-и имат достоверно по-дълъг процент на обща преживяемост (ОП) спрямо тези с нисък брой.<sup>37</sup> Други проучвания показват, че при пациенти с ПДАК високата плътност на FOXP3+ Tregs, за която се счита, че помагат за потискане на Т-медираните имунни реакции и ефективни антитуморни имунни отговори, е свързана с висок риск от метастази в лимфни възли и с лоша прогноза.<sup>38</sup> В систематичен и метаанализ на *Orchan et al.*, публикуван през 2020 г., са прегледани 1971 статии.<sup>39</sup> Авторите установяват, че високата инфилтрация на CD8+ лимфоцити е в най-висока степен свързана с подобрена ОП (HR 0.58; 95%CI 0.50-0.68), преживяемост без болест (ПББ) (HR 0.64; 95%CI 0.52-0.78), преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 0.66; 95%CI 0.51-0.86) и карцином-специфична преживяемост (КСП) (HR 0.56; 95%CI 0.32-0.99). Високата инфилтрация на CD3+ Т-клетки е свързана с повишена ОП (HR 0.58; 95%CI



**Фигура 3.** Взаимодействие между имунни и туморни клетки и техните рецептори (PD-1, PD-L1 и CTLA4); източник: *Ann Oncol* 2017; 28: 2950-2961; doi:10.1093/annonc/mdx503

0.50-0.68) и ПББ (HR 0.74; 95%CI 0.38-1.43). Инфилтрацията на CD4+ лимфоцити е свързана с подобрена 12-месечна ОП (HR 0.59; 95%CI 0.35-0.99) и ПБП (HR 0.68; 95%CI 0.53-0.88). Висока експресия на FoxP3+ лимфоцити е свързана с лоша ОП (HR 1.48; 95%CI 1.20-1.83). Най-голямо въздействие върху ОП се наблюдава при CD8+ Т-клетки, когато инфилтрацията е локализирана към туморния център (HR 0.53; 95%CI 0.45-0.63). Въпреки това, анализът на подгрупите за въздействие на хистологичното местоположение на инфилтрацията не показва значими разлики (туморен център, инвазивен ръб, строма и всички места) за всеки от изследваните типове клетки. Авторите заключават, че субтипозите на ТИЛ-и, особено CD3+, CD8+ и FoxP3+ Т-клетките, са силно свързани с дъл-

госрочни онкологични резултати при пациенти с ПДАК. От друга страна обаче, трябва да се вземе предвид важно съображение, когато се интерпретират резултати от проучвания върху ТИЛ-и: определението на висока спрямо ниска инфилтрация на лимфоцити е главно въз основа на средната стойност на изследваните проби в включените проучвания. Степента и средната стойност на ТИЛ-и варират при различните видове карциноми<sup>40</sup> и това е важно, тъй като степента им е сред оценяваните характеристики при класифициране на карциномите като горещи, променени или студени имунни тумори. Висока инфилтрация на ТИЛ-и отличава имуногенни горещи тумори от променени или студени тумори. В сравнение с други видове карциномни видове абсолютните нива на

ТСА-и при ПДАК са ниски, поради което често той се класифицира като един от двата – променен или студен имунен тумор.<sup>41</sup> Нещо повече, важна е не само промяната в нивата на ТИЛ-и при различни видове карцином, но и при пациенти с един и същи тумор и различни туморни локации. Това разнообразие се среща при повечето солидни карциномни болести и се смята, че е повлияно от проявата на различни клонални и микроекологични съставки.<sup>40</sup> В допълнение, различни молекулярни подтипове на ПДАК могат да повлияят върху степен, активиране оцеляване на ТИЛ-и.<sup>42</sup> Въпреки че повечето проучвания използват медианна стойност в изследваната кохорта като гранична стойност, някои работят с различни гранични стойности. Примери са вариации в софтуерните изчисления или специфичен процент на положително оцветяване, определен като граничен преди започване на анализа. Такива различия могат да създават несъответствия, засягат крайните резултати и трябва да бъдат адресирани адекватно и навременно.

### **Очаква ли се клинична полза от имуноterapia и какви са настоящите терапевтични имунологични лекарствени възможности при ПДАК**

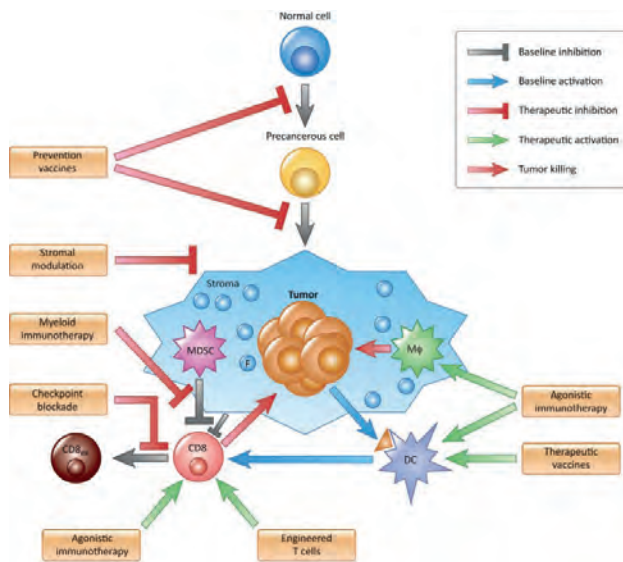
По правило ПДАК е един от най-продигнатите карциномни болести за пациенти, лекари и учени поради сложните му молекулярни характеристики, туморната микросреда и имунната привилегия. Понастоящем хирургичното отстраняване на първичния тумор е единственото лечебно поведение, приложимо за 10-15% от пациенти, макар че повечето претърпяват реоперация и в крайна сметка рецидивират и умират от болестта си. За повечето пациенти с напреднал ПДАК системните терапии са основа за контрол на болестта, но

не и за излекуване. Макар че цитотоксични режими като FOLFIRINOX<sup>43</sup>, *gemcitabine* и *nab-paclitaxel*<sup>44</sup> подобряват клиничните резултати, все още няма значителен напредък с таргетното лечение. Смята се, че това се дължи на множество компенсаторни пътища, които осигуряват многостранна сигнализация, позволяваща да се избегнат инхибиторните ефекти на прицелните агенти.<sup>45</sup> Напоследък, предвид успехите при групи гастринтестинални тумори, се обръща все по-голямо внимание върху имуноterapia, като се предполага, че именно така ще се премахнат тези механизми на резистентност и неприяване.

Стимулирането на продукция на туморна инфилтрация от компетентни цитотоксични Т-клетки изглежда основна цел за лечение, което може да превърне имуногенните студени тумори в горещи и респективно да осигури по-пълно и дълбоко отговор към имуноterapia. Засега имунологичните стратегии за лечение на ПДАК се основават на лекарствени продукти от фармакологичните класове на имунните чекпойнт-инхибиторите (ИЧПИ-и), терапевтични ваксини, адобтивни терапии и комбинирани терапевтични подходи (Фиг. 3).<sup>46</sup> В част от проучванията тези стратегии дават обещаващи резултати, а в други са се провалили. По правило монотерапия с ИЧПИ (анти-CTLA4, анти-PD-1 и анти-PD-L1 антители) е ефективна и се прилагат с успех при имуночувствителни карциноми (меланом и уротелен карцином например), но липсва ефикасност при имунонечувствителни карциноми, включително и при ПДАК. Обаче ако тези инхибитори се комбинират с други интервенции, включително химиотерапия (ХТ), лъчелечение (ЛЛ) или терапевтични ваксини например, те се оказват ефективни и при имунонечувствителни злокачествени тумори.

**Терапевтични ваксини.** Раковите клетки експресират различни антигени,





**Фигура 3.** Схематично изображение на имунологичните стратегии при ПДАК; F – fibroblast; MDSC – myeloid-derived suppressor cell; MF – macrophage; DC – dendritic cell; CD8 – CD8 T cell; CD8ex – exhausted CD8 T cell; източник Trends Cancer 2018; 4 (6): 418-428 doi:10.1016/j.trecan.2018.04.001

които са потенциално имуногенни поради мутации, създаващи неоепитопи, или просто поради аномална експресия на определени протеини. Тъй като ваксините за карциноми са изпитвани в транслационни и клинични проучвания в различни модели, главно са използвани пептидни и клетъчни (срещу цялата туморна клетка) варианти. При ваксини на базата на пептиди противораковото имунно активиране се генерира чрез специфични предварително определени антигени, които са потенциално имуногенни, докато клетъчните ваксини сенсibiliзират Т-клетките срещу клетъчното разпознаване.

**Пептидни ваксини.** Мезотелин, свърх-експресиран пептид, присъстващ при различни видове карцином, включително ПДАК, е широко оценяван като таргетен антиген. В животински модели активирането на цитотоксични Т-клетки чрез вирусноподобни частици, съдържащи човешки мезотелин, предизвикват значителна туморна супресия.<sup>47</sup> Мезотелинът е използван и с *in vivo*

кръстосано праймиране на Т-клетки, които се прилагат при проучвания с клетъчни ваксини.<sup>48</sup> Муцин 1 (MUC1) (свързан с клетъчна повърхност гликопротеин), експресиран в ПДАК, също е изследван като потенциална пептидна вакцина. Във фаза I/II проучване 12 пациенти, преминали през хирургична резекция, получават MUC1-импулсни автоложни дендритни клетки (ДК-и) като адювантна терапия. Около 4 от 12 (25%) постигат 4-годишна ПББ.<sup>49</sup> Теломераза, свързана с рибонуклеопротеин на „безсмъртието“, е често свърхекспресиран в трансформирани злокачествени клетки и е потенциален целеви антиген за имунотерапия. В момента човешката теломеразна обратна транскриптаза (hTERT) (субединица на ензима теломераза) се оценява и като монотерапия, и в комбинация с IL-12 ДНК във фаза I изпитвания за солидни тумори, включително ПДАК. Сурвивин (добре известен тумор-свързан антиген) също е изследван като вакцина срещу карцином. Пациент, резистентен на *gemcitabine*, провежда лечение с ваксинация на базата на сурвивин и получава пълна ремисия, въпреки че болестта прогресира след прекратяване на ваксинацията.<sup>50</sup> Ранни фазови проучвания на тези пептиди показват поносим профил на безопасност и сигнали за клинична полза както при пациенти без ХТ, така и при резистентни на ХТ пациенти с ПДАК в напреднал стадий.<sup>51, 52</sup>

**Клетъчни ваксини.** В началото на 90-е години на 20. век туморните клетки са генетично проектирани да секретират GM-CSF (GVAX) и да уницират имунната активация.<sup>53</sup> Трябва да се отбележи обаче, че едно от най-често срещаните предизвикателства в клиничните изпитвания на ваксини е компенсаторна инфилтрация на Tregs в ТМС, водеща до нетрайни имунни отговори. Въпреки че ваксините за карциноми очевидно са в състояние да активират антитуморен имунитет, липсата на значима

клинична полза и траен имунитет наложи да се проучват комбинирани подходи на ваксина и имуномодулиращи средства.<sup>54</sup> В раннофазови проучвания при авансирал ПДАК комбиниран GVAX с *ipilimumb* изглежда да има благоприятни резултати по отношение на ОП и да осигурява устойчив анти-туморен имунитет в сравнение със самостоятелен *ipilimumb* (съотв. 5.7 срещу 3.6 месеца). Комбинацията Су/GVAX (GVAX с *cyclophosphamide*) и CRS-207 със или без *novolunab* в момента се изследват както при метастатичен ПДАК, така и в неогюванен/агюванен стадий на лечение.

**Приложение на ИЧПИ-и.** Съвременните клинични изпитвания разкриват много имуномодулиращи рецептори, участващи в процеса на укриване на туморните клетки от имунната реакция на организма.<sup>55, 56</sup> Моноклонални антители, насочени към тези инхибиторни сигнали и наречени ИЧПИ-и, могат да предизвикат противотуморен имунитет.<sup>57, 58</sup> Обещаващите резултати, наблюдавани при други солидни тумори, са довели до изследване на ИЧПИ-и и при ПДАК. *Tremelimumab* (анти-CTLA4-антитяло, подобно на *ipilimumb*) е оценен в комбинация с *gemcitabine* при пациенти с метастатичен ПДАК.<sup>59</sup> В това фаза I еднорамово проучване няма ограничаване на дозата, наблюдава се токсичност и средна ОП от 7.4 месеца при двама пациенти, постигнали частичен отговор. Фаза I проучване на друг ИЧПИ (BMS-936559, анти-PDL1-антитяло) не показва отговор при 14 пациенти, лекувани преди това за авансирал ПДАК, макар и да са описани регресии на тумори с друга локализация (меланом и белодробен карцином).<sup>60</sup> В изпитания е и комбинацията *durvalumab* и *tremelimumab* (анти-PD-L1, анти-CTLA4-антитяло). *Pembrolizumab* и *nivolumab* (анти-PD1-антитяло) в момента се оценяват в комбинация с FOLFOX и *gemcitabine/nab-paclitaxel* съотв. със/без *gemcitabine* в ранно-

фазови проучвания за безопасност и ефикасност.

Костимулиращи молекули и хемокинови пътища също могат имат важна роля при набиране на анти-туморен имунитет. Изследван е CD40 (APC-рецептор, повишаващ функцията на Т-клетките) за повишаване на противотуморния имунитет.<sup>61</sup> Изпитване, оценяващо CD40-агонист, комбиниран с *gemcitabine*, при 28 пациенти с авансирал ПДАК, не провеждали ХТ, съобщава за намалена кумулация на радиофармацевтика FDG в чернодробни лезии при четири пациенти. Активиране на оста на CD40-CD40L рецептор-лиганд може да засили отговора на ДК-и и по този начин да набере CD8+ Т-клетки в туморната микросреда.<sup>62</sup> Блокадата с ИЧПИ-и обаче може да предизвика значителен клиничен отговор в подгрупа на имуногенни тумори с наличие на микросателитна нестабилност (MSI). Високи стойности на MSI (MSI-H) са докладвани с честота от 1% до 22% от резецирани ПДАК-и.<sup>63, 64</sup> Последните данни показват, че честотата на MSI-H при ПДАК е по-близо до 1-2%. Наскоро FDA одобри употреба на *pembrolizumab* при пациенти с MSI-H тумори, като взе предвид обещаващи клинични данни (включително 6 пациенти с ПДАК), получени от 5 клинични проучвания с 149 пациенти. Резултати от продължаващо изпитване с *pembrolizumab* в MSI-H при неколоректален карцином на стомашночревния тракт, включително ПДАК, също така демонстрира активност на монотерапия с ИЧПИ в малка подгрупа пациенти с ПДАК.<sup>65</sup>

**Онколитични вируси.** Този подход има дълга история като терапевтичен инструмент за манипулиране на Т-клетки и за унищожаване на заразени с вируси ракови клетки. Вирусът убиец на карцинома (CTV) инфектира избирателно ракови клетки с бащински-експресирани ген-3 (PEG3) посредством използване на неговият промоторен регион,



последвано от освобождаване на гама-интерферон.<sup>66</sup> Животински модели предполагат, че чрез репликация на този вирус в ПДАК може да се стимулира туморно потискане посредством уничижение на имуноен отговор.<sup>66</sup> Проектирани са ваксинални вируси, експресиращи IL10; в миши модели те показват индукция на CD8+ и CD4+ Т-клетки и редукция на туморни импланти.<sup>67</sup> Макар че онколитичните вируси могат потенциално да стимулират апоптоза в ракови клетки и да доведат до туморна регресия, преходният характер на отговора, препятствията пред доставката на онколитичен вирус до раковите тъкани и риска от инфекция са значителни предизвикателства за бъдещето на този метод.<sup>68</sup>

## Заклучение

Като цяло, настоящите доказателства категорично предполагат значителни затруднения и съществени предизвикателства пред развитието на имунологичното лечение на ПДАК, най-вече поради слабо имуногенно естество на карцинома. Може да се предположи, че агресивното протичане на ПДАК е пряко свързано със слабата имуногенност на този тумор и липса на имуно активиране по време на злокачествените трансформация и прогресия. Арматориума на имунната система е добре оборудван с разнообразни имунни клетки и ефективни пътища, включително НК-клетки, цитотоксични Т-клетки и Т-помощни клетки, които дават голям потенциал за преодоляване на слабата имуногенност при ПДАК. Друг важен фактор, който имуноотерапевтичните клинични изпитвания трябва да имат предвид, е идентифицирането на пациенти с повишена чувствителност към стратегии, насочени към имунната система. Въпреки че досегашният напредък в ПДАК е ограничен, има оптимизъм, който се основава на бързо развиващата се наука и изобилието на таргети и стратегии, което ще осигурят значителен терапевтичен напредък.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: Future directions for improving outcomes. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 2015; 15 (1): 8-18
2. Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, et al. Integrative analyses of colorectal cancer show immunoscore is a stronger predictor of patient survival than microsatellite instability. *Immunity* 2016; 44 (3): 698-6711
3. Haqq J, Howells LM, Garcea G, et al. Pancreatic stellate cells and pancreas cancer: Current perspectives and future strategies. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2014; 50 (15): 2570-2582
4. Ikenaga N, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. CD10+ pancreatic stellate cells enhance the progression of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2010; 139 (3): 1041-1051
5. Lonardo E, Frias-Aldeguer J, Hermann PC, Heeschen C. Pancreatic stellate cells form a niche for cancer stem cells and promote their self-renewal and invasiveness. *Cell Cycle Georget Tex* 2012; 11 (7): 1282-1290
6. Jacobetz MA, Chan DS, Neesse A, et al. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62 (1): 112-120
7. Özdemir BC, Pentcheva-Hoang T, Carstens JL, et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival. *Cancer Cell* 2014; 25 (6): 719-734
8. Rhim AD, Oberstein PE, Thomas DH, et al. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2014; 25 (6): 735-747
9. Puleo F, Nicolle R, Blum Y, et al. Stratification of pancreatic ductal adenocarcinomas based on tumor and microenvironment features. *Gastroenterology* 2018; 155 (6): 1999-2013
10. Moffitt RA, Marayati R, Flate EL, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Genet* 2015; 47 (10): 1168-1178
11. Pereira BA, Vennin C, Papanicolaou M, et al. CAF Subpopulations: A new reservoir of stromal targets in pancreatic cancer. *Trends Cancer* 2019; 5 (11): 724-741

12. Martinez-Bosch N, Vinaixa J, Navarro P. Immune evasion in pancreatic cancer: From mechanisms to therapy. *Cancers* 2018; 10 (1): 6
13. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol* 2013; 13 (4): 227-242
14. Knudsen ES, Vail P, Balaji U, et al. Stratification of pancreatic ductal adenocarcinoma: combinatorial genetic, stromal, and immunologic markers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2017; 23 (15): 4429-4440
15. Candido JB, Morton JP, Bailey P, et al. CSF1R(+) macrophages sustain pancreatic tumor growth through T cell suppression and maintenance of key gene programs that define the squamous subtype. *Cell Rep* 2018; 23 (5): 1448-1460
16. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016; 531 (7592): 47-52
17. Steele CW, Karim SA, Leach JDG, et al. CXCR2 inhibition profoundly suppresses metastases and augments immunotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2016; 29 (6): 832-845
18. Carstens JL, Correa de Sampaio P, Yang D, et al. Spatial computation of intratumoral T cells correlates with survival of patients with pancreatic cancer. *Nat Commun* 2017; 8 (1): 15095
19. Wartenberg M, Zlobec I, Perren A, et al. Accumulation of FOXP3+T-cells in the tumor microenvironment is associated with an epithelial-mesenchymal-transition-type tumor budding phenotype and is an independent prognostic factor in surgically resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget* 2015; 6 (6): 4190-41201
20. Attri KS, Mehla K, Singh PK. Evaluation of macrophage polarization in pancreatic cancer microenvironment under hypoxia. *Methods Mol Biol Clifton NJ* 2018; 1742: 265-276
21. Wartenberg M, Cibir S, Zlobec I, et al. Integrated genomic and immunophenotypic classification of pancreatic cancer reveals three distinct subtypes with prognostic/predictive significance. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2018; 24 (18): 4444-4454
22. Castino GF, Cortese N, Capretti G, et al. Spatial distribution of B cells predicts prognosis in human pancreatic adenocarcinoma. *Oncoimmunology* 2016; 5 (4): e1085147
23. Ene-Obong A, Clear AJ, Watt J, et al. Activated pancreatic stellate cells sequester cd8+ t cells to reduce their infiltration of the juxtatumoral compartment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145 (5): 1121-1132
24. Carr RM, Fernandez-Zapico ME. Pancreatic cancer microenvironment, to target or not to target? *EMBO Mol Med* 2016; 8 (2): 80-82
25. Lee C-H, Yelensky R, Jooss K, Chan TA. Update on tumour neoantigens and their utility: Why it is good to be different. *Trends Immunol* 2018; 39 (7): 536-548
26. Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature* 2017; 551 (7681): 512-516
27. McGrail DJ, Federico L, Li Y, et al. Multi-omics analysis reveals neoantigen-independent immune cell infiltration in copy-number driven cancers. *Nat Commun* 2018; 9 (1): 1317
28. Pagès F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (25): 2654-2666
29. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (3): 203-213
30. Geng Y, Shao Y, He W, et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer: A meta-analysis. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* 2015; 37 (4): 1560-1571
31. Clemente CG, Mihm MCJ, Bufalino R, et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996; 77 (7): 1303-1310
32. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2015; 26 (2): 259-271
33. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313 (5795): 1960-1964
34. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331 (6024): 1565-1570

35. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases-elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol* 2014; 27: 16-25
36. Sahin IH, Askan G, Hu ZI, O'Reilly EM. Immunotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma: an emerging entity? *Ann Oncol* 2017; 28 (12): 2950-2961
37. Fukunaga A, Miyamoto M, Cho Y, et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes together with CD4+ tumor-infiltrating lymphocytes and dendritic cells improve the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2004; 28 (1): e26-31
38. Jiang Y, Du Z, Yang F, et al. FOXP3+ lymphocyte density in pancreatic cancer correlates with lymph node metastasis. *PloS One* 2014; 9 (9): e106741
39. Orhan A, Vogelsang RP, Andersen MB, et al. The prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2020; 132: 71-84
40. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18 (3): 197-218
41. Lee JS, Ruppin E. Multiomics prediction of response rates to therapies to inhibit programmed cell death 1 and programmed cell death 1 ligand 1. *JAMA Oncol* 2019; 5 (11): 1614-1618
42. Torres C, Grippo PJ. Pancreatic cancer subtypes: a roadmap for precision medicine. *Ann Med* 2018; 50 (4): 277-287
43. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364 (19): 1817-1825
44. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369 (18): 1691-1703
45. Sahin IH, Iacobuzio-Donahue CA, O'Reilly EM. Molecular signature of pancreatic adenocarcinoma: An insight from genotype to phenotype and challenges for targeted therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2016; 20 (3): 341-359
46. Morrison AH, Byrne KT, Vonderheide RH. Immunotherapy and prevention of pancreatic cancer. *Trends Cancer* 2018; 4 (6): 418-428
47. Li M, Bharadwaj U, Zhang R, et al. Mesothelin is a malignant factor and therapeutic vaccine target for pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2008; 7 (2): 286-296
48. Thomas AM, Santarsiero LM, Lutz ER, et al. Mesothelin-specific CD8(+) T cell responses provide evidence of in vivo cross-priming by antigen-presenting cells in vaccinated pancreatic cancer patients. *J Exp Med* 2004; 200 (3): 297-306
49. Lepisto AJ, Moser AJ, Zeh H, et al. A phase I/II study of a MUC1 peptide pulsed autologous dendritic cell vaccine as adjuvant therapy in patients with resected pancreatic and biliary tumors. *Cancer Ther* 2008; 6 (B): 955-964
50. Middleton G, Silcocks P, Cox T, et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (8): 829-840
51. Yanagimoto H, Shiomi H, Satoi S, et al. A phase II study of personalized peptide vaccination combined with gemcitabine for non-resectable pancreatic cancer patients. *Oncol Rep* 2010; 24 (3): 795-801
52. Yutani S, Komatsu N, Yoshitomi M, et al. A phase II study of a personalized peptide vaccination for chemotherapy-resistant advanced pancreatic cancer patients. *Oncol Rep* 2013; 30 (3): 1094-1100
53. Jaffee EM, Hruban RH, Biedrzycki B, et al. Novel allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: a phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001; 19 (1): 145-156
54. Le DT, Lutz E, Uram JN, et al. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *J Immunother Hagerstown Md* 1997 2013; 36 (7): 382-389
55. Melero I, Berman DM, Aznar MA, et al. Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer. *Nat Rev Cancer* 2015; 15 (8): 457-472
56. Laheru D, Jaffee EM. Immunotherapy for pancreatic cancer -- science driving clinical progress. *Nat Rev Cancer* 2005; 5 (6): 459-467
57. Callahan MK, Kluger H, Postow MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced melanoma: Updated survival, response, and safety data in a phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018; 36 (4): 391-398

58. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (2): 123-135
59. Aglietta M, Barone C, Sawyer MB, et al. A phase I dose escalation trial of tremelimumab (CP-675,206) in combination with gemcitabine in chemotherapy-naive patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014; 25 (9): 1750-1755
60. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (26): 2455-2465
61. Beatty GL, Torigian DA, Chiorean EG, et al. A phase I study of an agonist CD40 monoclonal antibody (CP-870,893) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2013; 19 (22): 6286-6295
62. Serba S, Schmidt J, Wentzensen N, et al. Transfection with CD40L induces tumour suppression by dendritic cell activation in an orthotopic mouse model of pancreatic adenocarcinoma. *Gut* 2008; 57 (3): 344-351
63. Eatrides JM, Coppola D, Al Diffalha S, et al. Microsatellite instability in pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (15\_suppl): e15753-e15753
64. Nakata B, Wang YQ, Yashiro M, et al. Prognostic value of microsatellite instability in resectable pancreatic cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2002; 8 (8): 2536-2540
65. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in mismatch repair deficient non-colorectal gastrointestinal cancers. *J Clin Oncol* 2016; 34 (4\_suppl): 195-195
66. Sarkar D, Su Z, Vozhilla N, et al. Targeted virus replication plus immunotherapy eradicates primary and distant pancreatic tumors in nude mice. *Cancer Res* 2005; 65 (19): 9056-9063
67. Chard LS, Maniati E, Wang P, et al. A vaccinia virus armed with interleukin-10 is a promising therapeutic agent for treatment of murine pancreatic cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015; 21 (2): 405-416
68. Nemunaitis J, Khuri F, Ganly I, et al. Phase II trial of intratumoral administration of ONYX-015, a replication-selective adenovirus, in patients with refractory head and neck cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001; 19 (2): 289-298





////////////////////////////////////

**ПАТОЛОГИЧНА ОЦЕНКА НА ТУМОРНАТА  
МИКРОСРЕДА КАТО МАРКЕР ЗА  
ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТ ПРИ ПАНКРЕАСЕН  
ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

**проф. д-р Савелина Поповска, дмн<sup>1</sup>  
д-р Полина Дамянова<sup>1</sup>  
доц. д-р Наталия Чилингирова, дм<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Катедра Патоанатомия, Медицински университет, Плевен

<sup>2</sup>Научноизследователски институт, Медицински университет, Плевен



# ПАТОЛОГИЧНА ОЦЕНКА НА ТУМОРНАТА МИКРОСРЕДА КАТО МАРКЕР ЗА ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

*проф. д-р Савелина Поповска, дмн<sup>1</sup>*

*д-р Полина Дамянова<sup>1</sup>*

*доц. д-р Наталия Чилингирова, дм<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Катедра Патоанатомия, Медицински университет, Плевен

<sup>2</sup>Научноизследователски институт, Медицински университет, Плевен

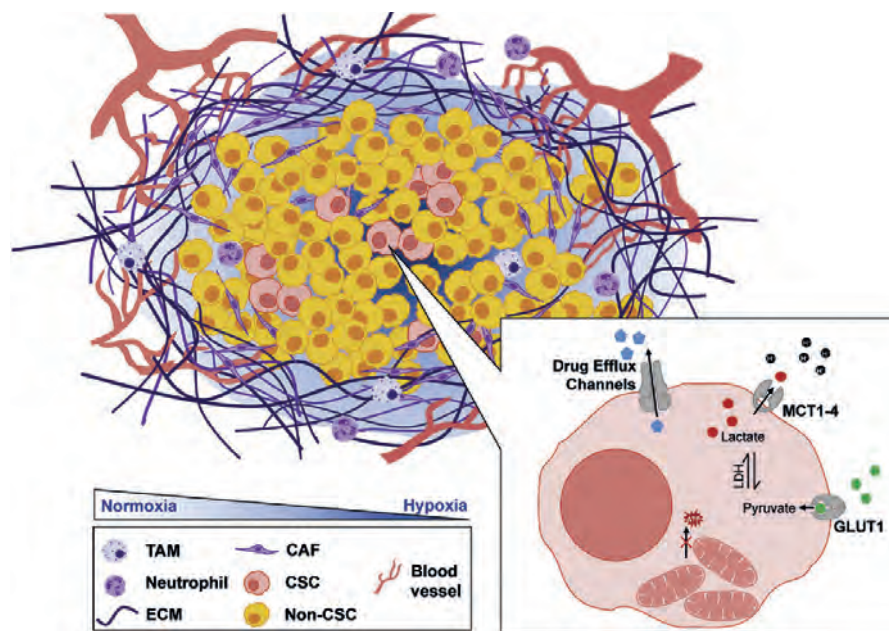
## Увод

С 495773 нови и 466003 смъртни случая за 2020 г. (по данни на Globocan)<sup>1, 2</sup> панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) остава едно от най-тежките онкологични заболявания, диагностицирани главно в напреднал и метастатичен стадий, а заболяемостта и смъртността остават най-високи в азиатските страни. Петгодишната преживяемост е по-малка от 8%<sup>2</sup> и смъртността е почти равна на заболяемостта.<sup>3</sup> Проучване от Европа показва данни, че ПДАК е четвърта причина за смърт от онкологични заболяване при мъже след белодробен, колоректален и простатен карцином и е на четвърто място при жени след карцином на гърда, колоректален и белодробен карцином.<sup>4</sup>

Патогенетично ПДАК е най-честата и агресивна малигнена неоплазма с произход от екзокринен панкреас. Обичайно се открива при пациенти на възраст около 71 години при мъже и 75 години при жени. Още в асимптоматична фаза по-голямата част от

пациентите прогресират до локално авансирала или метастатична болест.<sup>5</sup> Хирургичното лечение е дефинитивен подход с петгодишна преживяемост от почти 20%, но е възможно едва при 15-20% от пациентите. Независимо от проведената адювантна терапия, обикновено се появяват рецидиви на болестта.<sup>6</sup> Възможността да се диагностицира ПДАК в ранен стадий, когато практически е лечим, зависи от възможностите да се идентифицират и скринират високо рискови популации преди поява на симптоми.<sup>5</sup>

Обичайно в края на диагностичните процедури новооткритите тумори се категоризират като резектабилни, гранично резектабилни, локално авансирали и метастатични.<sup>5</sup> Терапевтичното поведение се определя според тези находки, включително и според общото състояние и хранителния статус на пациента. Лошите терапевтични резултати се дължат на късна диагностика поради липса на биомаркери за ранен скрининг, на ранна метастатична дисеминация и преди всичко – на резистентност към провежданото лечение.



**Фигура 1.** Състав на туморната микросреда: TAM – тумор-асоциирани макрофаги, ECM – екстрацелуларен матрикс, CAF – карцином-асоциирани фибробласти, CSC – карцином-асоциирани стволови клетки и карцином-неасоциирани стволови клетки (non-CSC); в условия на хипоксия CSC съдържат неактивни митохондрии и канали за ефлукс на ксенобиотици, увеличена консумация на глюкоза и експорт на лактат<sup>15</sup>

## Молекулярни и морфологични основи на туморната микросреда

В наскоро публикуван анализ за пълно геномно секвениране при голяма част от ПДАК се наблюдават амплификации в различни гени – *ERBB2*, *MET*, *FGFR1*, *CDK6*, *PIK3R3* и *PIK3CA*, с ниска честота при отделните пациенти.<sup>7</sup> Геномната нестабилност се наблюдава съвместно с инактивиране на гени, като *BRCA1*, *BRCA2* или *PALB2*, и дефицит на възможности за ДНК-възстановяване.

Един от основните проблеми и парадокси, свързани с ефекта от антитуморната химиотерапия, е различният тип отговор към лечение с един и същи терапевтичен режим при пациенти, показващи еднакъв хистологичен туморен субтип. Затова е важно да се проучат механизмите за резистентност или чувствителност и ПДАК да се субкласифицира на различни категории според отговора към терапия. Ролята на

хетерогенността на тумора като фактор, обясняващ различният отговор към химиотерапия, е обект на редица проучвания.<sup>8,9</sup> Дебатът включва мотивациите за избор на един от двата стандартни химиотерапевтични режима – *gemcitabine*-базиран (комбинация с *oxaliplatin* или с *nab-paclitaxel*) или FOLFIRINOX.

Актуална тема в съвременната литература е проучване на връзката между биологията и взаимоотношенията на неопластичните клетки и туморната микросреда, като независим компонент, влияещ на отговора към химиотерапия. Туморната микросреда е комплексна структура и важен компонент от неоплазмата, включващ фибровъзпалителна строма, продуциран извънклетъчен матрикс и тумор-инфилтриращите клетки, които имат различна морфология, имунофенотип и функция.<sup>10-14</sup> Всеки от тези компоненти играе различна роля, имаща отношение към резистентността към химиотерапия (Фиг. 1).<sup>15</sup>



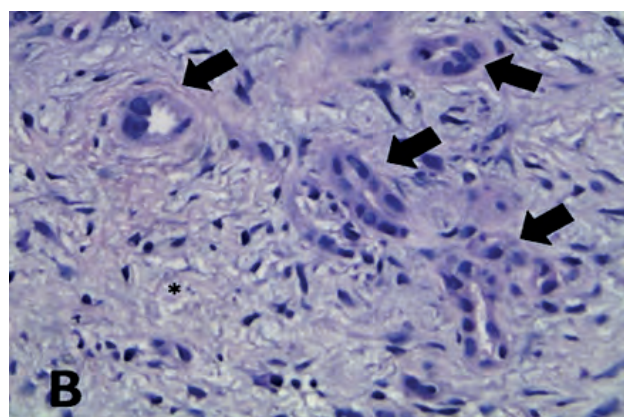
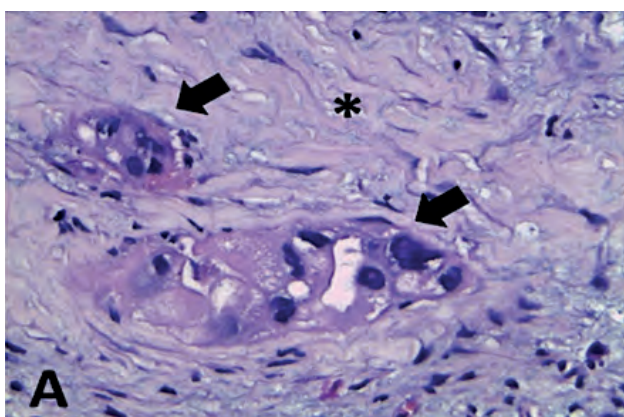
### Стромата като бариера за химиотерапевтични агенти

По правило ПДАК е малигнена неоплазма с най-изразена фиброза в стромата, наречена дезмоплазия (Фиг. 2 и 3).<sup>16</sup> Стромата при ПДАК съставлява около 90% от тумора и поради този факт е обект на интензивно проучване за уточняване на значението ѝ за биологията на неоплазмата и като потенциален терапевтичен таргет.<sup>17</sup> Дезмоплазията при ПДАК се асоциира с лоша прогноза, активиране на прогресия по различни механизми и с резистентност към химиотерапия.<sup>18</sup>

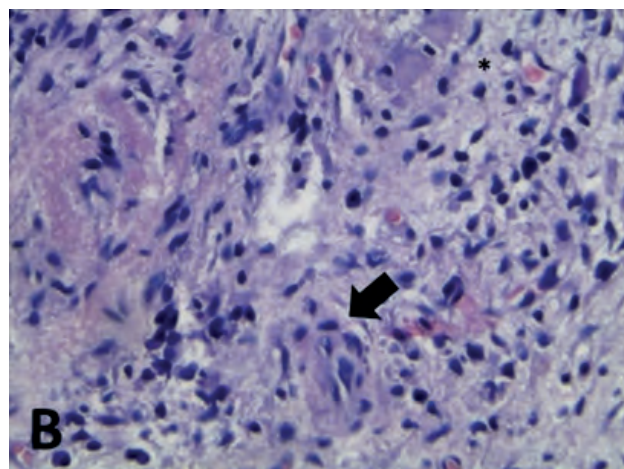
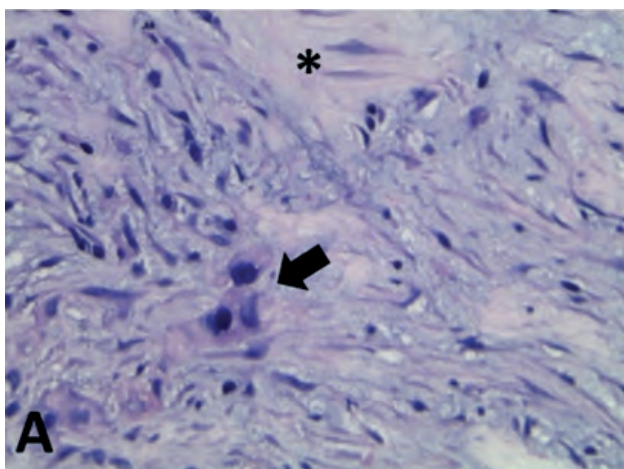
С развитието на строма и със синтеза на колаген и извънклетъчен матрикс се

увеличава налягането в межклетъчното пространство, което води до притискане на стромалните кръвоносни съдове. Последното обуславя редукция на кръвната циркулация и на снабдяването на туморните клетки с кислород и хранителни вещества. Редуцира се също и доставката на химиотерапевтични агенти до туморния паренхим.<sup>19,2</sup>

За разлика от другите солидни тумори, клетките на ПДАК секретират антиангиогенни фактори, като ендо- и ангиостатин, водещи до редукция на кръвоносните съдове и обуславящи хиповаскуларна микросреда.<sup>21</sup> Туморният паренхим при ПДАК се характеризира с редуцирана васкулатура, в сравнение с нормалния панкреатичен паренхим (Фиг. 3).

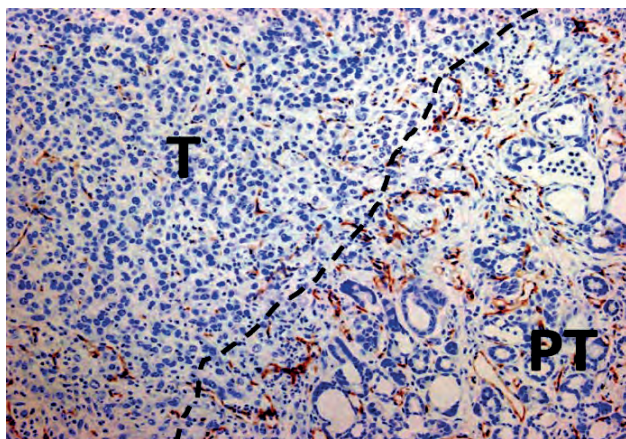


Фигура 2. А и В: ПДАК с изразен ядрен полиморфизъм (стрелки) и фиброзна реакция в стромата (звезди), Н&Е, х40



Фигура 3. А и В: ПДАК с групи туморни клетки (стрелки), разположени в колагенизирана и фибровъзналителна строма (звезди), Н&Е, х40





**Фигура 3.** Имунохистохимично оцветяване на съдовете с CD34, демонстриращо васкулатура в нормален панкреас (PT) и намалено количество съдове в тумора (по Feig C, Gorinathan A, Neesse A, et al. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (16): 4266-4276)

Хиповаскуларността при ПДАК е факт, известен в образната диагностика на тази неоплазма, но причините, обуславящи характерна хистопатологична находка, остават неучточнени.<sup>22, 23</sup> Независимо от механизмите, за които се предполага, че обуславят химиорезистентността, ролята на стромата като таргетна зона за терапевтични цели остава противоречива в литературата. При проучване на патофизиологичния механизъм за развитие на ПДАК в KRAS G12D; TP53-мутирани миши модели, при които с терапевтична цел за намаляване налягането на кръвоносните съдове е използван хиалуронан (ХА), се демонстрира тенденция за подобрена преживяемост.<sup>24</sup> Това води до употребата на пегулирана хиалуронидаза в комбинация с *gemcitabine*. Завършилото през 2014 г. проучване обаче не показва полза за пациентите в сравнение с стандартна терапия.

Друг механизъм за повлияване и преодоляване на физическата бариера при ПДАК е използване на сигнални пътища, взаимодействащи със стромалния компонент. Някои проучвания показват, че т.нар. Sonic Hedgehog (SHH) сигнален път е рестрик-

тиран по действие в стромалната компонента.<sup>25</sup> Следователно лекарствената му инхибиция би трябвало да резултира в намаляване на дезмоплазията в стромата и осигурява подобрен достъп на *gemcitabine* до туморните клетки. Тази хипотеза е доказана на животински модели, при които е установена увеличена плътност на микросъдове в резултат на употреба на инхибитор (PI 926) в рамките на клинично проучване.<sup>26</sup> Не се установява обаче подобряване в преживяемостта.

През 2014 г. *Rhim et al.* демонстрират ролята на стромата за процеса на метастазиране по отношение на преживяемост при ПДАК.<sup>27</sup> В паралелно проучване *Ozdemir et al.* показват, че намаляването на миофибробласти в туморната микросреда довежда до изразено ремоделиране на туморната екстрацелуларна матриксна продукция, което пък резултира в намаляване на съдържанието на колаген в стромата. Не се отчита обаче подобрена преживяемост, въпреки че терапията с *gemcitabine* води до намаляване на миофибробластите в стромата.<sup>28</sup> Авторите установяват, че намаляването на съдържанието на тези клетки води до промяна в състава и на тумор-инфилтриращите лимфоцити. Важно е да се отбележи взаимодействието между фибробластите, асоциирани с карцином, и имунните клетки като основан фактор за прогресия на тумора.<sup>29</sup> Това изследване показва, че както вроденият, така и адаптивният имунен отговор, асоцииран с ПДАК, се повлиява значително от процеса на развитие на фиброза и намалява при процеса на развитие и прогресия от панкреатична интраепителна неоплазия до ПДАК.

Концепцията, че намаляването на стромата в тумора понижава интерстициалното налягане върху кръвоносните съдове и улеснява доставката на терапевтични агенти до туморните клетки в мястото на първичния тумор се поддържа от публикации

за два експериментални терпевтични агента. През 2015 г. проучване на *ormeloxifene* (нехормонален, нестероиден орален контрацептив) демонстрира ефикасност за намаляване на дезмоплазията и активиране на клетъчната смърт при ПДАК.<sup>30, 31</sup> В друго проучване, изследващо водноразтворим *diterpene triepoxid*, туморни ксенографи от пациенти демонстрират намаляване на дезмоплазията в стромата, увеличаване на доставката на лекарства и активация на клетъчната смърт в тумора.<sup>32</sup> Ранни проучвания за употреба на *minnelide* върху животински модели показват, че агентът може да превантира развитието на метастази и е доказателство на хипотезата, че намаляването на стромната компонента е ефективно средство за туморна регресия чрез комбинация на антитуморни и антиметастатични медикаменти.

### **Панкреатични звездовидни клетки и резистентност към химиотерапия**

Панкреатичните звездовидни клетки (ПЗК) са популации, намиращи се в латентно състояние в панкреаса като интегрална компонента на туморната микросреда. В нормални условия (при липса на увреда или тумор) те експресират дезмин, кисел глиален фибрилерен протеин и натрупват в цитоплазмата си витамин А под форма на малки мастни капки.<sup>33-35</sup> Съдържанието на витамин А прави тези клетки различни по функция от нормалните панкреатични фибробласти. При клетъчни увреди или развитие на тумор тези клетки се увреждат от свободни кислородни радикали, цитокини или растежни фактори, което трансформира техния фенотип в миофибробластен.<sup>36, 37</sup> Според литературни източници ПЗК и секретцията им допринасят за намаляване чувствителността на туморните клетки

към лъчелечение и *gemcitabine*<sup>38</sup> и увеличава преживяемостта на туморните клетки, потискайки апоптозата<sup>39</sup>. В условия на култивиране на туморни панкреатични клетки в среда, съдържаща извънклетъчни протеини, се стимулира развитието на ПЗК, които, от своя страна, обуславят резистентност към *5-fluorouracil* (5-FU), *cisplatin* и *doxorubicin*.<sup>40</sup> Проучване на *Liu et al.* показва, че ПЗК продуцират периостин, водещ до резистентност към *gemcitabine* при ПДАК.<sup>41</sup> В друго независимо проучване се установява, че тези клетки експресират фактора *Hes 1*, който допринася до развитие на резистентност към химиотерапевтични агенти.<sup>42</sup> Други фактори, синтезирани от ПЗК, са молекули от оста *SDF1-CXCR4*. В проучване на *Zhang et al.* се установява, че ПЗК водят до нечувствителност към *gemcitabine* чрез активация на различни сигнални пътища, взаимодействащи с *IL-6* и раковите клетки.<sup>43</sup>

Освен по тези механизми, ПЗК взаимодействат с имунните клетки от стромата, което допринася до хеморезистентност.<sup>44</sup> Имунните клетки в туморната микросреда могат да активират функцията на ПЗК, което води до потенциране на техния ефект в процеса на хеморезистентност. Освен това, ПЗК имат отношение и за развитие на резистентност към лъчелечение.<sup>45</sup> Клетъчни фактори, обуславящи дезмоплазията, са и *TGFβ*, фибробласт-растежният фактор 2 (*FGF2*) и растежният фактор на съединителната тъкан (*CTGF- connective tissue growth factor*). Сред тях *TGFβ* е известен с дуалистичната си природа в процеса на канцерогенеза: в раните етапи този фактор потиска туморния растеж и регресията при нискостепенни панкреатични интраепителни неоплазми (*PanIN-1* и *PanIN-2*) и подпомага туморния растеж при високостепенна неоплазия (*PanIN-3*) поради загуба на гена *SMAD4* в каноничния път *TGFβ*<sup>46, 47</sup>, взаимодействайки едновременно

с RAS-RAF-ERK пътя<sup>48</sup>. Необходими са по-нататъшни проучвания за ролята на ПЗК в процеса на протекция на ПДАК от лъчелечение и за уточняване на молекулярните механизми, обуславящи този процес.

## Роля на хипоксията в първичния тумор

В хода на туморната прогресия и увеличаване на целуларитета се повишава налягането върху кръвоносните съдове и се стига до хипоксия в първичния тумор. При ПДАК състоянието на понижено съдържание на кислород обаче не стимулира механизмите на неоангиогеназа, както това се случва при панкреасни невроендокринни тумори, а се активират множествени сигнални пътища, водещи до резистентност към химиотерапия.<sup>49</sup> В редица проучвания се съобщава за индуциращ механизъм на свръхекспресия на колаген тип I, както и за продукция на съдови ендотелни растежни фактори в резултат на развилата се хипоксия, което води до активиране на дезмоплазията.<sup>50</sup> В проучване на *Erkan et al.* се докладва, че ПЗК допринасят за развитие на фиброзно-хипоксична среда чрез абнормна извънклетъчна продукция на матриксни молекули, които увеличават продукцията на ендостатин.<sup>51</sup> Ниското съдържание на кислород в туморната микросреда води до стабилизация на HIF 1A-фактор, който предизвиква хипоксия и играе основна роля в активиране на различни сигнални пътища, свързани с инвазивност, химиорезистентност и лошата прогноза.<sup>52</sup> Зоните на хипоксия в туморната тъкан са резистентни към лечение и се асоциират с неблагоприятен клиничен изход.<sup>53</sup>

По правило HIF1 A е протеин, продуциран от туморните клетки, чиято секреция се регулира от кислородното съдържание в тъканите. Хипоксията обуславя и увеличаване на гликолиза и усвояване на глюкозата от туморните клетки. Това, от своя страна,

променя клетъчния метаболизъм от оксидативна фосфорилация към анаеробна гликолиза – феномен, известен още като ефект на *Warburg*. Последният е метаболитна клетъчна адаптация към повтарящи се състояния на недостатъчно снабдяване на тъканите с кислород, целяща оцеляване на туморните клетки, увеличаване на митохондриалната активност и активация на процеса на инвазия и метастазизиране.<sup>54</sup> В крайна сметка се променя рН на средата, което променя процеса на абсорбция на много лекарствени средства и намалява концентрацията им в туморните клетки.<sup>55, 56</sup>

Митохондриите също играят важна роля в контролиране на туморната апоптоза. Те регулират процеса на клетъчна смърт от т.нар. „вътрешен“ апоптотичен път, който се повлиява от съдържанието на кислород в тъканите.<sup>57</sup> В условията на хипоксия и свръхпродукция на HIF1A се намалява продукцията на свободни радикали, което води до нечувствителност към прилаганите цитостатици.<sup>58</sup>

## Активиране на фенотип на стволови клетки

Съвременни проучвания сочат, че имунната среда е основен фактор, водещ до обогатяване на туморния фенотип със стволови клетки с цел намаляване стреса от липса на кислород.<sup>59</sup> HIF1A променя генната експресия в туморните клетки, активирайки състояние на фенотип, сходен със стволови клетки.<sup>60, 61</sup> *Lonardo et al.* показват, че ПЗК също са способни да препрограмират туморните клетки към фенотип на стволови клетки.<sup>62</sup> Стандартната химиотерапия въздейства на бързо делящи се туморни клетки. В състава на тумора обаче се намират тумор-инициращи клетки (ТИК) – популация, намираща се обикновено в покой, но можеща да избегне въздействието на химиотерапевтични лекарства чрез актива-



ция на механизми, „изхвърлящи“ лекарства като ксенобиотици, или чрез алтерация на пролиферативния индекс. По този начин те остават незасегнати от химиотерапевтичните агенти.<sup>63, 64</sup> Допълнително ТИК имат абнормно висока активност на АТФ-активирани ксенобиотични транспортери от ABC-фамилията, които поддържат много ниска вътреклетъчна концентрацията на цитотоксични средства. Това подчертава ролята на хипоксията и туморната микросреда за увеличената активност за ABC транспортерната система в ТИК.<sup>65, 66</sup>

### Възпаление, имунни клетки и химиорезистентност

Ролята на възпалението и възпалителните медиатори в прогресията на ПДАК е добре проучена.<sup>67, 68</sup> Редица публикации изследват регулацията на хеморезистентния фенотип.<sup>69, 70</sup> В процеса на прогресия на ПДАК се установява активация на различни сигнални пътища и взаимодействия между различни клетъчни типове на микросредата, което води в крайна сметка до развитие на фибро-инфламаторна строма. Сигналните пътища са паракринни и включват отделяне на цито- и хемокини от тумор-инфилтриращите клетки, което улеснява взаимодействието в туморната строма и води до формиране на реактивна строма, обуславяща нечувствителност към химиотерапия. Възпалението в панкреатичната туморна микросреда е свързано с туморна прогресия и химиорезистентност чрез различни сигнални пътища като IL-7, NF-κB и toll-like TGF-β.<sup>71, 72</sup>

За разлика от овариалния и колоректален карцином, при ПДАК функцията на имунните клетки и взаимодействието им с туморните клетки в микросредата не са добре проучени. *Delitto et al.* проучват туморната микросреда на нефиксирани тъкани при резециран ПДАК с употреба на панел

от 41 цитокини, хемокини и растежни фактори и установяват увеличение на концентрацията на IL-8, срещащ се предимно при авансирани и ниско диференцирани тумори.<sup>73</sup> Приложението на неоадювантна химиотерапия при тези тумори води до снижение на концентрацията на IL-8. Същото проучване показва и увеличение на нивата на проинфламаторните цитокини IL-1 β и TNFα при тумори, които не показват добър хистопатологичен отговор към химиотерапия.<sup>74</sup> Точните молекулярни механизми за химиорезистентен фенотип при ПДАК се нуждаят от допълнителни проучвания.

Употребата на антитела, насочени срещу антитуморния некротичен фактор алфа (TNFα), показва обещаващи резултати в предклинични проучвания при ПДАК. Потискането на TNFα има синергичен ефект с химиотерапевтичните агенти за унищожаване на туморни клетки, а също и за възпалителни инфилтрати и стромна дезмоплазия при ПДАК.<sup>75, 76</sup>

Друг важен компонент в микросредата на ПДАК са имунните клетки, които, заедно със стромата, играят значителна роля за развитие на т.нар фенотип. „резистентен на химиотерапия“. Имунната система мониторира елиминиране на патогени, развитие и прогресия на туморите. Проучвания при хематологични неоплазми показват, че тумор-асоциираните макрофаги (TAM) водят до развитие на резистентност, директно въздействайки на туморните клетки.<sup>77, 78</sup> Проучване на *Amid et al.* показва, че TAM стимулират хеморезистентност чрез увеличаване на експресията на ензим CDA, отговорен за инактивация на *gemcitabine* от раковите клетки. Този ензим води до катаболизация на вътреклетъчната активна форма на химиотерапевтика. Туморни миши линии при намалено съдържание на TAM показват по-голяма чувствителност и антинеопластичен ефект към *gemcitabine* в

сравнение с лини „диф“ тип, което подкрепя хипотезата, че макрофагите, свързани с тумора, увеличават резистентността към химиотерапевтици.<sup>79</sup> Туморната микросреда при ПДАК допринася за растежа на тумора, инвазията и метастазите по различни начини, включително и чрез имунно избягване. Следователно при ПДАК биха били възможни и нови имунотерапевтични подходи.

Метастатичният ПДАК се характеризира с ексцесивна акумулация на хиалуронан (ХА) в туморната микросреда, увеличавайки интерстициалното налягане и нарушавайки перфузията. Предклинични проучвания сочат, че PEGPH20 разрушава ХА, с което увеличава притока на медикаменти.<sup>80</sup> Рандомизирано фаза II проучване PEGPH20 за режим *nab-paclitaxel/gemcitabine* (PAG) при нелекуван метастатичен ПДАК изнася данни за подобрене на преживяемостта без прогресия.<sup>81</sup>

Изчерпването на незмопластичната строма води до по-добро доставяне на химиотерапи и лекарствен отговор в предклинични модели при ПДАК.<sup>80, 82, 83</sup> Терапевтичните прицелни стратегии към фибробласти, асоциирани с онкологичното заболяване, включват лечения, които намаляват изобилието от строма, като напр. *nab-paclitaxel*, *pegvorhyaluronidase alfa* (PEGPH20), *pirfenidone*, агонисти на SOM230 и CD40.<sup>80, 84-87</sup> Химиотерапия, комбинираща *nab-paclitaxel* с *gemcitabine*, е стандартна схема за метастатичен ПДАК, достоверно уължавайки общата преживяемост в проучване МРАСТ.<sup>88</sup> Терапията с химерен антигенен Т-клетъчен рецептор (CAR-T) допринася за високи процент ремисии при пациенти с остра лимфобластна левкемия.<sup>89</sup> Култивирани Т-клетки, пренесени с CAR-гена, използвайки ретро- или лентивирусен вектор, се реинжектират в реципиента. CAR-T терапията директно стимулира клетъчно медиацията имунитет и така може да индуци-

ра по-силна антитуморна имунна реакция, отколкото терапия с антитела<sup>90</sup>. Няколко проучвания за CAR-T терапии при ПДАК са вече в ход.<sup>91</sup>

## Заклучение

Панкреасният дуктален аденокарцином е бързо прогресираща малигнена неоплазма, при която засега различните терапевтични опции не демонстрират изразен лечебен успех. Необходимо е приложение на някои съвременни открития в областта на генетиката, молекулярната биология, метаболизмът и имунологията на малигнени тумори, за да се развият нови диагностични тестове за ранен скрининг, диагностика и ефективна терапия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Globocan 2020, Cancer fact sheets, accessed online
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71 (1): 7-33
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
4. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol* 2014; 25: 1650-1656
5. ESMO
6. Neoptolemos JP. Adjuvant treatment of pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47 (Suppl 3): S378-380
7. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518: 495-501
8. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, et al. Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2016; 6: 166e75
9. Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, et al. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1109e13
10. Waghray M, Yalamanchili M, di Magliano MP, Simeone DM. Deciphering the role of stroma in pancreatic cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 537e43



11. Zhan HX, Xu JW, Wu D, et al. Pancreatic cancer stem cells: new insight into a stubborn disease. *Cancer Lett* 2015; 357: 429e37
12. Ilmer M, Horst D. Pancreatic CSCs and microenvironment. *Genes Cancer* 2015; 6: 365e6
13. Delitto D, Black BS, Sorenson HL, et al. The inflammatory milieu within the pancreatic cancer microenvironment correlates with clinicopathologic parameters, chemoresistance and survival. *BMC Cancer* 2015; 15: 783
14. Apte MV, Xu Z, Pothula S, et al. Pancreatic cancer: the microenvironment needs attention too! *Pancreatology* 2015; 15: S32e8
15. Dauer P, Nomura A, Saluja A, Banerjee S. Microenvironment in determining chemo-resistance in pancreatic cancer: Neighborhood matters. *Pancreatology* 2017; 17 (1): 7-12
16. Apte MV, Park S, Phillips PA, et al. Desmoplastic reaction in pancreatic cancer: role of pancreatic stellate cells. *Pancreas* 2004; 29: 179-187
17. Nesses A, Michl P, Frese KK, et al. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer. *Gut* 2011; 60 (6): 861-868
18. Incio J, Liu H, Suboj P, et al. Obesity-induced inflammation and desmoplasia promote pancreatic cancer progression and resistance to chemotherapy. *Cancer Discov* 2016; 6: 852-869
19. Jacobetz MA, Chan DS, Nesses A, et al. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62: 112e20
20. Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, et al. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2012; 21: 418e29
21. Kisker O, Onizuka S, Banyard J, et al. Generation of multiple angiogenesis inhibitors by human pancreatic cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 7298-7230
22. Freeny PC, Traverso LW, Ryan JA. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *Am J Surg* 1993; 165 (5): 600-606
23. Sofuni A, Iijima H, Moriyasu F, et al. Differential diagnosis of pancreatic tumors using ultrasound contrast imaging. *J Gastroenterol* 2005; 40 (5): 518-525
24. Hingorani SR, Wang L, Multani AS, et al. Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. *Cancer Cell* 2005; 7: 469e83
25. Kelleher FC. Hedgehog signaling and therapeutics in pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 2011; 32: 445e51
26. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009; 324: 1457e61
27. Rhim AD, Oberstein PE, Thomas DH, et al. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2014; 25: 735e47
28. Ozdemir BC, Pentcheva-Hoang T, Carstens JL, et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival. *Cancer Cell* 2014; 25: 719e34
29. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860e7
30. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 392e401
31. Khan S, Chauhan N, Yallapu MM, et al. Nanoparticle formulation of ormeloxifene for pancreatic cancer. *Biomaterials* 2015; 53: 731e43
32. Maher DM, Khan S, Nordquist JL, et al. Ormeloxifene efficiently inhibits ovarian cancer growth. *Cancer Lett* 2015; 356: 606e12
33. Banerjee S, Modi S, McGinn O, et al. Impaired synthesis of stromal components in response to Minnelide improves vascular function, drug delivery and survival in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22 (2): 415e25
34. Apte MV, Haber PS, Applegate TL, et al. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut* 1998; 43: 128e33
35. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Battle-scarred pancreas: role of alcohol and pancreatic stellate cells in pancreatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 (Suppl 3): S97e101
36. McCarroll JA, Phillips PA, Santucci N, et al. Vitamin A inhibits pancreatic stellate cell activation: implications for treatment of pancreatic fibrosis. *Gut* 2006; 55: 79e89

37. Apte MV, Wilson JS, Lugea A, Pandol SJ. A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment. *Gastroenterology* 2013; 144: 1210e9
38. Haber PS, Keogh GW, Apte MV, et al. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. *Am J Pathology* 1999; 155: 1087e95
39. Hwang RF, Moore T, Arumugam T, et al. Cancer-associated stromal fibroblasts promote pancreatic tumor progression. *Cancer Res* 2008; 68: 918e26
40. Vonlaufen A, Phillips PA, Xu Z, et al. Pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells: an unholy alliance. *Cancer Res* 2008; 68: 7707e10
41. Miyamoto H, Murakami T, Tsuchida K, et al. Tumorstroma interaction of human pancreatic cancer: acquired resistance to anticancer drugs and proliferation regulation is dependent on extracellular matrix proteins. *Pancreas* 2004; 28: 38e44
42. Liu Y, Li F, Gao F, et al. Periostin promotes the chemotherapy resistance to gemcitabine in pancreatic cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 15283e91
43. Cao F, Li J, Sun H, et al. HES 1 is essential for chemoresistance induced by stellate cells and is associated with poor prognosis in pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2015; 33: 1883e9
44. Zhang H, Wu H, Guan J, et al. Paracrine SDF-1alpha signaling mediates the effects of PSCs on GEM chemoresistance through an IL-6 autocrine loop in pancreatic cancer cells. *Oncotarget* 2015; 6: 3085e97
45. Evans A, Costello E. The role of inflammatory cells in fostering pancreatic cancer cell growth and invasion. *Front Physiol* 2012; 3: 270
46. Cabrera MC, Tilahun E, Nakles R, et al. Human pancreatic cancer-associated stellate cells remain activated after in vivo chemoradiation. *Front Oncol* 2014; 4: 102
47. Siegel PM, Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 807-821
48. Whittle MC, Izeradjene K, Rani PG, et al. RUNX3 controls a metastatic switch in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell* 2015; 161: 1345-1360
49. Iglesias M, Frontelo P, Gamallo C, et al. Blockade of Smad4 in transformed keratinocytes containing a Ras oncogene leads to hyperactivation of the Ras-dependent Erk signalling pathway associated with progression to undifferentiated carcinomas. *Oncogene* 2000; 19: 4134-4145
50. Olson P, Chu GC, Perry SR, et al. Imaging guided trials of the angiogenesis inhibitor sunitinib in mouse models predict efficacy in pancreatic neuroendocrine but not ductal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U. S. A* 2011; 108: E1275e84
51. Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, et al. Hypoxia stimulates pancreatic stellate cells to induce fibrosis and angiogenesis in pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G709e17
52. Erkan M, Reiser-Erkan C, Michalski CW, et al. Cancer-stellate cell interactions perpetuate the hypoxia-fibrosis cycle in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Neoplasia* 2009; 11: 497e508
53. Doktorova H, Hrabeta J, Khalil MA, Eckschlager T. Hypoxia-induced chemoresistance in cancer cells: the role of not only HIF-1. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159: 166e77
54. Bristow RG, Hill RP. Hypoxia and metabolism. Hypoxia, DNA repair and genetic instability. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 180e92
55. Kondoh H. Cellular life span and the Warburg effect. *Exp Cell Res* 2008; 314: 1923e8
56. Wykoff CC, Beasley NJ, Watson PH, et al. Hypoxia-inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases. *Cancer Res* 2000; 60: 7075e83
57. Maftouh M, Avan A, Sciarrillo R, et al. Synergistic interaction of novel lactate dehydrogenase inhibitors with gemcitabine against pancreatic cancer cells in hypoxia. *Br J Cancer* 2014; 110: 172e82
58. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 285e9
59. Fruehauf JP, Meyskens Jr FL. Reactive oxygen species: a breath of life or death? *Clin Cancer Res* 2007; 13: 789e94
60. Plaks V, Kong N, Werb Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? *Cell Stem Cell* 2015; 16: 225e38
61. Nomura A, Dauer P, Gupta V, et al. Microenvironment mediated alterations to metabolic pathways confer increased chemo-resistance in CD133<sup>+</sup> tumor initiating cells. *Oncotarget* 2016; 7 (35): 56324-56337
62. Meng F, Li C, Li W, et al. Interaction between pancreatic cancer cells and tumor-associated macrophages promotes the invasion of pancreatic cancer cells and the differentiation and migration of macrophages. *IUBMB Life* 2014; 66: 835e46

63. Lonardo E, Frias-Aldeguer J, Hermann PC, Heeschen C. Pancreatic stellate cells form a niche for cancer stem cells and promote their self-renewal and invasiveness. *Cell Cycle* 2012; 11: 1282e90
64. Hamada S, Shimosegawa T. Pancreatic cancer stem cell and mesenchymal stem cell. Trivandrum (India). In: Grippo PJ, Munshi HG, editors. Pancreatic cancer and tumor microenvironment; 2012:56
65. Bhagwandin VJ, Bishop JM, Wright WE, Shay JW. The metastatic potential and chemoresistance of human pancreatic cancer stem cells. *PLoS One* 2016; 11: e0148807
66. Cojoc M, Mabert K, Muders MH, Dubrovskaya A. A role for cancer stem cells in therapy resistance: cellular and molecular mechanisms. *Semin Cancer Biol* 2015; 31: 16e27
67. Sarkadi B, Ozvegy-Laczka C, Nemet K, Varadi A. ABCG2 transporter for all seasons. *FEBS Lett* 2004; 567: 116e20
68. Ali N, Chandrakesan P, Nguyen CB, et al. Inflammatory and oncogenic roles of a tumor stem cell marker doublecortin-like kinase (DCLK1) in virus-induced chronic liver diseases. *Oncotarget* 2015; 6: 20327e44
69. Delitto D, Black BS, Sorenson HL, et al. The inflammatory milieu within the pancreatic cancer microenvironment correlates with clinicopathologic parameters, chemoresistance and survival. *BMC Cancer* 2015; 15: 783
70. Zhan HX, Xu JW, Wu D, et al. Pancreatic cancer stem cells: new insight into a stubborn disease. *Cancer Lett* 2015; 357: 429e37
71. Apte MV, Xu Z, Pothula S, et al. Pancreatic cancer: the microenvironment needs attention too! *Pancreatology* 2015; 15: S32e8
72. Muerkoster S, Wegehenkel K, Arlt A, et al. Tumor stroma interactions induce chemoresistance in pancreatic ductal carcinoma cells involving increased secretion and paracrine effects of nitric oxide and interleukin-1beta. *Cancer Res* 2004; 64: 1331e7
73. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 203e13
74. Delitto D, Black BS, Sorenson HL, et al. The inflammatory milieu within the pancreatic cancer microenvironment correlates with clinicopathologic parameters, chemoresistance and survival. *BMC Cancer* 2015; 15: 783
75. Delitto D, Black BS, Sorenson HL, et al. The inflammatory milieu within the pancreatic cancer microenvironment correlates with clinicopathologic parameters, chemoresistance and survival. *BMC Cancer* 2015; 15: 783
76. Zhan HX, Xu JW, Wu D, et al. Pancreatic cancer stem cells: new insight into a stubborn disease. *Cancer Lett* 2015; 357: 429e37.
77. Ilmer M, Horst D. Pancreatic CSCs and microenvironment. *Genes Cancer* 2015; 6: 365e6
78. De Palma M, Lewis CE. Cancer: macrophages limit chemotherapy. *Nature* 2011; 472: 303e4
79. Mitchem JB, Brennan DJ, Knolhoff BL, et al. Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression, and improves chemotherapeutic responses. *Cancer Res* 2013; 73: 1128e41
80. Amit M, Gil Z. Macrophages increase the resistance of pancreatic adenocarcinoma cells to gemcitabine by upregulating cytidine deaminase. *Oncoimmunology* 2013; 2: e27231
81. Jacobetz MA, Chan DS, Neesse A, et al. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62: 112-120
82. Hingorani SR, Zheng L, Bullock AJ, et al. HALO 202: randomized phase II study of PEGPH20 Plus nab-paclitaxel/gemcitabine versus nab-paclitaxel/gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 359-366
83. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009; 324: 1457-1461
84. Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, et al. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2012; 21: 418-429
85. Kozono S, Ohuchida K, Eguchi D, et al. Pirfenidone inhibits pancreatic cancer desmoplasia by regulating stellate cells. *Cancer Res* 2013; 73: 2345-2356
86. Giordano G, Pancione M, Olivieri N, et al. Nano albumin bound-paclitaxel in pancreatic cancer: current evidences and future directions. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5875-5886

87. Duluc C, Moatassim-Billah S, Chalabi-Dchar M, et al. Pharmacological targeting of the protein synthesis mTOR/4E-BP1 pathway in cancer-associated fibroblasts abrogates pancreatic tumour chemoresistance. *EMBO Mol Med* 2015; 7: 735-753
88. Beatty GL, Chiorean EG, Fishman MP, et al. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science* 2011; 331: 1612-1616
89. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703
90. Frey NV, Porter DL. CAR T-cells merge into the fast lane of cancer care. *Am J Hematol* 2016; 91: 146-150
91. Almasbak H, Aarvak T, Vemuri MC. CAR T cell therapy: a game changer in cancer treatment. *J Immunol Res* 2016; 2016: 5474602
92. Liu F, Saif MW. T cell optimization for the treatment of pancreatic cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17: 1493-1501

////////////////////////////////////

**ИЗБОРИ ЗА ПОДДЪРЖАЩА ТЕРАПИЯ ПРИ  
МЕТАСТАТИЧЕН ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН  
АДЕНОКАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

**доц. д-р Ася Консулова, дм**

Комплексен онкологичен център, Бургас  
Университет Проф. д-р Асен Златаров, Бургас





# ИЗБОРИ ЗА ПОДДЪРЖАЩА ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

*доц. д-р Ася Консулова, дм*

Комплексен онкологичен център, Бургас  
Университет Проф. д-р Асен Златаров, Бургас

## ОБЗОР

Въпреки относително по-ниската честота на панкреасния дуктален аденокарцином (ПДАК) (около 3% от всички онкологични диагнози) в сравнение с други онкологични локализации, смъртността от него е една от водещите сред всички карциноми. Едно- и петгодишната обща преживяемост са съответно 24% и 6%, като над 80% от пациентите се диагностицират в разпространен стадий, когато системното лечение е водещо. Предвид тези ниски клинични резултати е логично след постигане на отговор да се търси стратегия на поддържащо лечение, особено при добра поносимост. Тази статия разглежда вариантите за поддържащо лечение след постигане на отговор от системна химиотерапия, както и как да бъде проведен подборът на пациентите, които биха били най-подходящи за такава терапевтична стратегия. Формулирани са три въпроса в стил PICO/PICOT (Patient/Intervention/Compare/Outcome и Time) и са потърсени възможните отговори.

## Увод

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) е над 95% от всички неоплазии в задстомашната жлеза.<sup>1</sup> Въпреки относително по-ниската честота на този карцином (около 3% от всички онкологични диагнози) в сравнение с други по-чести онкологични локализации, като карцином на простата, дебело черво или бял дроб, смъртността от него е една от водещите сред всички карциноми. Едно- и петгодишната обща пре-

живяемост са съответно 24% и 6%, като над 80% от пациентите се диагностицират в разпространен стадий. Епидемиологично ПДАК е на четвърто място по смъртност след карциномите на бял дроб, на простата и дебело черво, независимо от възрастта. Във възрастта 40-59 години той е на трето място след белодробния и дебелочревния карциноми, а за пациенти между 60-79 години е след карциномите на бял дроб и простата.<sup>2</sup> В процеса на подбор на пациенти за поддържащо лечение е необходимо изследване

на различни предиктивни биомаркери, както и оценка на ефект и токсичност от проведеното системно лечение.

## Видове първа линия палиативно лечение

В продължение на много десетилетия лечението на ПДАК е водено от терапевтичен нихилизъм поради незначителните клинични ползи от системно лечение в метастатичен стадий. През 70-те и 80-те години на миналия век, след въвеждане на *5-fluorouracil* (5-FU), много медикаменти не водят до клинични ползи и научните търсения при ПДАК са насочени към подобряване на лечението в по-ранни стадии.<sup>3</sup> При диагностика на метастатична болест най-често прилаганото лечение е системната химиотерапия (ХТ). Исторически първото лечение, довело до по-значими клинични ползи, е монотерапия с *gemcitabine*. Има данни, че добавяне на *erlotinib* води до статистически значимо удължаване на средната обща преживяемост (ОП), въпреки данните за удължаване с 12 дни (като абсолютна стойност) – от 5.91 на 6.24 на месеца.<sup>4</sup> Въпреки ограничената клинична значимост, комбинираният режим е одобрен от Американската агенция по лекарствата и храните (Food and Drug Administration, FDA) и Европейската Медицинска Агенция (European Medicines Agency, EMA). По тази причина проучванията продължават с добавяне на *capecitabine*, *nab-paclitaxel*, *oxaliplatin* и други ХТ-агенти към *gemcitabine*, както и смяна с несъдържащия *gemcitabine* режим FOLFIRINOX. Всички тези режими са регистрирани за системно лечение при ПДАК.

Липсват систематични и/или мета-анализи за продължаване на поддържащо лечение след начален отговор. По принцип поддържащо системно лечение може да се обсъжда при всички пациенти с метастати-

чен ПДАК без прогресия на болестта след 4-6 месеца системно лечение или при развитие на неприемлива токсичност. Възможни терапевтични стратегии включват продължаване на системното лечение с премахване на един или на най-токсичния медикамент, както и смяна в системното лечение без регистрирана предходна прогресия на болестта.

**Клиничен въпрос 1. При метастатичен ПДАК без патогенни таргетируеми мутации (негативни или неуследвани), отговорил на първа линия платина-базирана ХТ, поддържаща химиотерапия със или без деескалация в цитостатиците демонстрира ли полза за преживяемост?**

Рандомизирано клинично изпитване при 861 пациенти с първа линия системно лечение съобщава, че добавяне на *nab-paclitaxel* към *gemcitabine* води до статистически значимо удължаване на преживяемост без прогресия (ПБП) и ОП с 1.8 месеца спрямо монотерапия с *gemcitabine*: 5.5 срещу 3.7 месеца за ПБП (HR 0.69; 95%CI 0.58-0.82,  $p < 0.001$ ), 8.5 срещу 6.7 месеца за ОП (HR 0.72; 95%CI 0.62-0.83,  $p < 0.001$ ) и 23% срещу 7% за степен на обективен отговор (COO) ( $p < 0.001$ ). Най-значими странични явления от степен 3 или повече са неутропения (38% срещу 27%), умора (17 срещу 7%) и невропатия (17 срещу 1%) и лечението продължава със същия режим до развитие на неприемлива токсичност или прогресия на болестта.<sup>5</sup> При по-възрастни пациенти (71-86 години) в добро общо състояние (PS 0-1) след 3 цикъла *nab-paclitaxel* + *gemcitabine* продължаване на поддържащо лечение с монотерапия с *gemcitabine* демонстрира частичен отговор при 36% и стабилна болест в 14% при средна продължителност на поддържащото лечение от 3 месеца, средна ПБП – 6.4 месеца и средна ОП – 13.4 месеца.

Доказана е полза и от въвеждане на режим FOLFIRINOX с удължаване на ПБП с 3.1

месеца и на ОП – с над 4 месеца.<sup>6</sup> Предвид значителната токсичност този режим е на избор при пациенти със запазен пърформанс статус. Лечението може да се продължи до загуба на клинична полза, прогресия на болестта или неприемлива токсичност. Логично се обсъждат варианти за продължаване на цялата терапевтична схема или на част от нея. Фаза II проспективно клинично изпитване *PRODIGE 35-PANOPTIMOX* докладва сходна 6-месечна ПБП и ОП при лечение с 12 цикъла FOLFIRINOX (рамо 1) и 8 цикъла FOLFIRINOX, последвани от поддържащо лечение с 5-FU и *leucovorin* (рамо 2), потвърждаващо възможност за продължаване на системно лечение като режим *De Gramont* след начално 4-месечно индукционно лечение с FOLFIRINOX. Обсъжда се и преминаване през FOLFOX или FOLFIRI като междинни схеми на лечение преди пълна редукция до *De Gramont*. Възможно е и секвенциално алтерниращо приложение на *gemcitabine* и 5-FU/*irinotecan*, което е за сметка на скъсени 6-месечна ПБП (34%) и ОП (7.3 месеца).<sup>7</sup> Няколко ретроспективни анализа сравняват поддържащо лечение с *capecitabine*<sup>8</sup> или FOLFIRI<sup>9</sup> след постигане на отговор от първа линия с FOLFIRINOX. След 4 месеца FOLFIRINOX поддържащо лечение с FOLFIRI при 22 пациенти води до средна ПБП от 8 месеца и ОП от 46 месеца със странични реакции от *степен 3/4* при 18%, главно за сметка на хематологична токсичност (14%).<sup>9</sup> След 2-4 месеца FOLFIRINOX поддържащо лечение с *capecitabine* при 103 пациенти води до средна ПБП от 5 месеца и ОП от 17 месеца при странични реакции от *степен 3/4* при 23.2%, главно за сметка на синдром ръка-крак (16.6%) и мукозит (3.3%).<sup>8</sup> Данни от фаза II рандомизирано клинично изпитване RACT-12 сочат статистически незначимо удължаване на ОП с 1.4 месеца (9.2 срещу 10.6 месеца; HR 0.71; 95%CI 0.40-1.26,  $p = 0.11$ ) при поддържащо лечение

със *sunitinib* срещу плацебо след първа линия. От друга страна обаче, е регистрирана полза в удължаване на едногодишната ОП с 5% (36 срещу 41%) и за дведогодишната ОП с 15% (7 срещу 23%), което предполага, че антиангиогенезното лечение може да има полза при определена подгрупа пациенти.<sup>10</sup>

**Заключение 1.** При пациенти с метастатичен ПДАК в добър пърформанс статус и без прогресия в рамките на 4-6 месеца системна терапия възможни избори за поддържащо лечение са продължаване на същото или премахване на медикамент при развитие на токсичност [умерено качество на доказателства].

**Клиничен въпрос 2.** При авансирал ПДАК кои предиктивни биомаркери и/или клинични характеристики трябва да бъдат анализирани за селекция на пациенти, подходящи за поддържащо системно лечение?

При пациенти с двама роднини с анамнеза за ПДАК има индикации за търсене на фамиленост.<sup>11</sup> С развитието на технологиите за геномно секвениране и с напредъка в молекулярно-генетичните изследвания има натрупани научни данни за множество наследствени фактори, част от които вече са таргетируеми – има създадени таргетни медикаменти, които могат да бъдат прилагани при откритие и носителство на съответни мутации. Въпреки че наследственост се открива при около 10% от всички пациенти с ПДАК, важно е те да бъдат идентифицирани. Ползите са множество и не се ограничават само до лечение на конкретен пациент със съответни прицелни медикаменти, но и до възможност за провеждане на целеви скрининг при здрави родственици и ранно откриване на потенциални малигненни лезии, включително и в задстомашната жлеза.

Най-честата генетична аномалия е носителство на герминативни мутации в

гените *BRCA* (по-често *BRCA 2*).<sup>12</sup> Има данни и за други рискови за ПДАК генетични аномалии, като носителство на мутации в *PRSSI*<sup>13</sup> и *STK11* (при синдром на *Peutz-Jeghers*), синдром на фамилна атипична мола и малигнен меланом (FAMMM) поради герминативна мутация в *P16*, наследствен неполипозен колоректален карцином (HNPCC) поради носителство на мутации в *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или *EPCAM*, както и мутации в *PALB2*.<sup>14</sup> Фаза III проспективно рандомизирано проучване установява честота на *gmBRCA1/2* в 7.5% от изследваните 3315 пациенти<sup>15</sup>, а фаза I-II проучвания установяват онкогенни фузии в *NTRK 1*, *2* и *3* в 0.34%<sup>16-18</sup>, микросателитна нестабилност (MSI) или дефицит в гените за възстановяване на ДНК (*dMMR*) – при 0.8%<sup>19</sup>. По тази причина провеждане на молекулярно-генетичен анализ за търсене на соматични (sm) или герминативни мутации (gm) в *BRCA*, *NTRK*, търсене на микросателитна нестабилност (MSI) и дефицит в гените *MMR* е препоръчително с цел възможност за провеждане на поддържащо прицелно лечение.

**Заключение 2.** При ПДАК клиницистите трябва да провеждат молекулярно-генетичен анализ за потенциални терапевтични таргети за поддържащо системно лечение или втора линия: *BRCA*, *NTRK* и MSI (*MMR*).

**Клиничен въпрос 3.** При пациенти с метастатичен ПДАК с герминативна (gm) или соматична (sm) мутация в наследствени гени като *BRCA 1/2*, *NTRK 1/2/3* или *MMR*, отговорил на първа линия платина-базирана ХТ, поддържащо прицелно лечение демонстрира ли полза за преживяемост?

***BRCA 1/2.*** Липсват систематични и/или метаанализи. Данни от фаза III рандомизирано клинично изпитване POLO при 154 пациенти с носителство на патогенни герминативни мутации в *BRCA 1/2* и поддържащо лечение с *olaparib* съобщават за статис-

тически значимо удължаване на ПБП с 3.6 месеца (7.4 срещу 3.8 месеца; HR 0.53; 95%CI 0.35-0.82,  $p = 0.004$ ) при липса на влошаване на качеството на живот.<sup>15</sup> От междинен анализ липсва полза за удължаване на ОП – 18.9 срещу 18.1 месеца (HR 0.91; 95%CI 0.56-1.46,  $p = 0.68$ )<sup>15</sup>, а при средно проследяване от 31.3 месеца се отчита незначима промяна – 19.0 срещу 19.2 месеца (HR 0.83; 95%CI 0.56-1.22,  $p = 0.3487$ ); тригодишната ОП е 33.9% срещу 17.8% за рамото с поддържащо лечение с *olaparib*. При пациенти на *olaparib* е регистрирано число, но статистически недостоверно удължение на ПБП2 (16.9 срещу 9.3 месеца) и време до прекъсване на лечение – 24.3% срещу 3.3% на 24-ти месец и 17.2% срещу 3.3% на 36-и месец.<sup>20</sup> Честотата на странични явления от *степен*  $\geq 3$  е по-висока в рамото на лечение с *olaparib* (49% срещу 25%).

***NTRK 1/2/3.*** Данните за ефективност от лечение с *larotrectinib* или *entrectinib* са в резултат на интегриран анализ от ранна фаза I и II изпитвания при пациенти с различни карциномни локализации (basket trials) и установено носителство на патогенни фузии в *NTRK 1/2/3*, включително и пациенти с ПДАК.<sup>2</sup> Въпреки ниската честота на тази онкогенна фузия сред повечето карциномни локализации (при ПДАК е 0.34-2%)<sup>2-4</sup>, в обобщения анализ на 54 пациенти се съобщават значими клинични ползи с отговор при лечение с *entrectinib* при 67% от пациентите с ПДАК (двама от общо 3 пациента) и средна продължителност на отговор около 10 месеца за всички онкологични локализации. Значим е и отговорът при пациенти с мозъчни метастази – 50% частичен отговор и още 33% със стабилна болест, като се постига сходен процент на контрол върху интра- (55%) и екстракраниалната онкологична болест (57%).<sup>2</sup> Профилът на безопасност е приемлив с данни за странични явления от *степен* 3/4, главно за сметка на анемия (11%),



покачване на телесно тегло (7%), диспнея (6%) и умора (4%). Въпреки ниския абсолютен брой на изследвани пациенти, лечението с *larotrectinib* води до отговор при 75% (95%CI 61-85%) с пълен отговор при 13% и частичен при 16% от пациентите. Времето за постигане на отговор е кратко (1.8 месеца), все още не е измерена средна ПБП и продължителност на отговор, а честотата на странични реакции е ниска с най-чести от степен 3/4 – анемия (11%), трансаминазит (7%) и покачване на телесното тегло (7%).<sup>7</sup>

**MMR.** Данни от обобщени анализи за различни карциномни локализации (tissue agnostic) и установен дефицит на гените *MMR* потвърждават полза от втора линия лечение след регистрирана прогресия, но не и от поддържащо лечение с  *pembrolizumab*. По тази причина лечение към момента не се препоръчва терапевтична стратегия за поддържащо лечение с *pembrolizumab*.

**Заклучение 3.** При метастатичен ПДАК с носителство на герминативна мутация в *BRCA 1/2* и липса на прогресия след първа линия системна платина-базирана терапия клиницистите трябва да обсъждат поддържащо лечение с *olaparib* [ниско качество на доказателства] или продължаване на системна химиотерапия [умерено качество на доказателства]. Поддържащо лечение трябва да се обсъжда при всички пациенти с ECOG PS  $\leq 1$  и без прогресия в рамките на 4-6 месеца [умерено качество на доказателства]. При ПДАК с носителство на герминативна мутация в *NTRK* клиницистите могат да провеждат поддържащо системно лечение или втора линия с *larotrectinib* [много ниско качество на доказателства]. При метастатичен ПДАК с носителство на мутации в гените за MSI (*MMR*) може да се обсъжда лечение с *pembrolizumab* като втора или последваща линия след регистрирана прогресия [високо качество на доказателства].

## Заклучение

В ерата на персонализираната медицина провеждане на молекулярно-генетичен анализ за търсене на таргетируеми генетични промени, например *BRCA*, *NTRK* или търсене на MSI и дефицит в гените *MMR*, се препоръчва с цел провеждане на поддържащо прицелно лечение цел и при възможен достъп до съответен таргетен медикамент. При липса на систематични и/или метаанализи за продължаване на поддържащо лечение след начален отговор поддържащо системно лечение може да се обсъжда по принцип при всички пациенти с метастатичен ПДАК с ECOG PS  $\leq 1$ , без прогресия на болестта след 4-6 месеца системно лечение или при развитие на неприемлива токсичност. Възможни терапевтични стратегии включват продължаване на системното лечение с премахване на един или най-токсичния медикамент или смяна в системното лечение без регистрирана предходна прогресия на болестта. При липса на таргетируеми мутации след отговор от първа или последваща линия системна терапия възможни избори за поддържащо лечение са продължаване на същото или премахване на медикамент при развитие на токсичност.

## ЛИТЕРАТУРА

---

1. Hruban RH, N Volkan Adsay. Molecular classification of neoplasms of the pancreas. *Hum Pathol* 2009; 40 (5): 612-623
2. Siegel RS, Miller KO, Fuchs HG, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *Ca Cancer J Clin* 2021; 71: 7-33
3. Taylor I. Should further studies of chemotherapy be carried out in pancreatic cancer? *Eur J Cancer* 1993; 29 (8): 1076-1078
4. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A Phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25 (15): 1960-1966

5. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369 (18): 1691-1703
6. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364 (19): 1817-1825
7. Dahan L, Phelip JM, Le Malicot K, et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). *J Clin Oncol* 2018; 36 (15\_suppl):4000-4000
8. Reure J, Follana P, Gal J, et al. Effectiveness and tolerability of maintenance capecitabine administrated to patients with metastatic pancreatic cancer treated with first line FOLFIRINOX. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15\_suppl): 4120-4120
9. Franck C, Canbay A, Malfertheiner P, Venerito M. Maintenance therapy with FOLFIRI after FOLFIRINOX for advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: A retrospective single-center analysis. *J Oncol* 2019; 2019: 5832309
10. Reni M, Cereda S, Milella M, et al. Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: A phase II randomised trial. *Eur J Cancer* 2013; 49 (17): 3609-3615
11. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62 (3): 339-347
12. Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (2): 342-346
13. Rebours V, Lévy P, Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2012; 44 (1): 8-15
14. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26 (3)& 404-412
15. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline brca -mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019; 381 (4): 317-327
16. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21 (2): 271-282
17. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* 2020; 33 (1): 38-46
18. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15 (12): 731-747. doi:10.1038/s41571-018-0113-0
19. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK, et al. Evaluating mismatch repair deficiency in pancreatic adenocarcinoma: Challenges and recommendations. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (6): 1326-1336
20. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39 (3\_suppl): 378-378

---

**ХИРУРГИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ ДУОДЕНАЛНА  
ОБСТРУКЦИЯ ОТ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН  
АДЕНОКАРЦИНОМ**

---

**доц. д-р Иван Василевски, дм**

Медицински институт на МВР, София



# ХИРУРГИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ ДУОДЕНАЛНА ОБСТРУКЦИЯ ОТ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

*доц. д-р Иван Василевски, дм*

Медицински институт на МВР, София

## ОБЗОР

Статията е литературен обзор върху медицината, основана на доказателства. Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) е третата водеща причина за смърт от рак в Съединените щати. При диагностициране повечето пациенти не са подходящи за куративна резекция. Основните симптоми при напреднало заболяване са жлъчна и стомашна обструкция и болка. На преден план в лечението излиза облекчаване на симптомите или подобряване на качеството на живот. Тази статия акцентира върху палиативното хирургично лечение на дуоденалната обструкция при такива пациенти, с анализ за други възможни подходи. Въпреки че хирургичните байпаси (за билиарни и за дуоденални обструкции) обикновено постигат добър технически успех, те водят до значителна периоперативна заболяемост и смъртност, дори когато се извършват лапароскопски. Ефективността на саморазширяващите се метални стентове за жлъчен дренаж е отлична и с ниска заболеваемост. Хирургичната гастроеюностомия при дуоденална обструкция е най-добра за пациенти с продължителност на живота над 2 месеца, докато ендоскопското стентиране е възможно за облекчаване на симптоми при тези с по-къса продължителност на живота. Независимо от извършената палиативна процедура, всички участващи лекари трябва да бъдат адекватно запознати с подхода при такива пациенти, за да осигурят възможно най-добра грижа.

## Увод

Водещи симптоми при авансирал панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) са обструктивната жълтеница, стомашната или дуоденална обструкция (СО/ДО) и болковият синдром, свързан с тумора. Обикновено не се извършва резекция поради ин-

филтрация на близкостоящи структури или десиминиране на болестта. В днешно време подобни усложнения се контролират чрез ендоскопско стентиране или перкутанно лечение, свързано с по-нисък морбидитет. Това води до ограничаване на ролята на хирургията в подобни ситуации. При около 70% от случаите с авансирал хепато-билиарни забо-



лявания най-чест симптом е обструктивната жълтеница.<sup>1-4</sup> Като „златен стандарт“ при наличие на иктер и нерезектабилни или метастатични случаи е поставяне на ендоскопски или перкутанен метален стент.<sup>5</sup> Към хирургично лечение се пристъпва при проблем със стената, като рецидивиращ холангит или обструктивен иктер<sup>5</sup>, а лапароскопската хирургия при билиарен байпас не е „златен стандарт“<sup>6</sup>. Липсва консенсус по отношение ролята на хирургията при малигнена ГО или ДО. Клиничната симптоматика се характеризира с коремна болка, загуба на тегло, гадене и повръщане, предизвикано от стомашно, дуоденално, хепатобилиарно или екстралуменно заболяване; затова и лечението се определя от подлежащите причини.<sup>7</sup>

По правило ДО развиват до 20% от случаите с авансирал ПДАК.<sup>3,8-13</sup> Целта на лечението при ДО е възстановяване на оралния прием и гастроинтестиналния пасаж. През последните години вземането на решение за палиативно лечение при малигнена ДО е комплексно. Традиционният подход е отворена гастроїеюно-анастомоза (ГЙА).<sup>10, 14</sup> През 90-е години на миналия век е въведено ендоскопското дуоденално стентирание. През последните години лапароскопска ГЙА е въведена също като възможна и безопасна опция, предлагайки по-добри резултати от отворената операция. Съществуват няколко опции, но „златен стандарт“ няма.<sup>8</sup>

От десетилетия хирурзите по необходимост лекуват много пациенти в крайни стадии на болестта и живота, извършвайки палиативни грижи. Съществува широк спектър от мултидисциплинарни лечения и хирургът трябва да прецени коя палиативна интервенция може да помогне за облекчаване на симптомите. Важни фактори, които трябва да се оценяват, са: вероятност от подобряване на симптомите, качество на живот, контрол на болката и рентабилност.

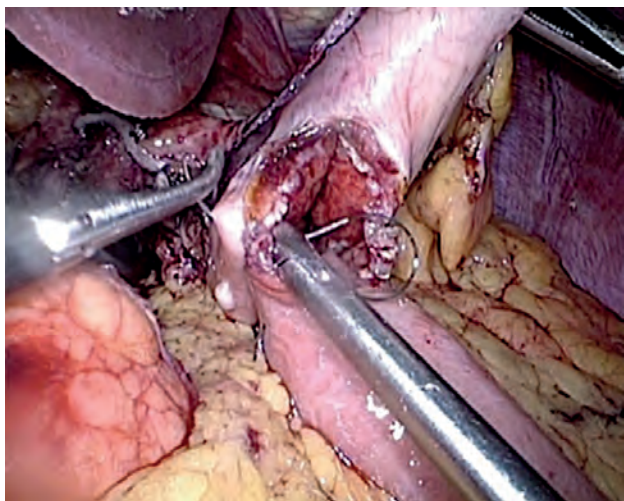
Палиативната фаза на лечение трябва да се фокусира върху намаляване на заболяемостта, смъртността и продължителността на лечението. Облекчаването на симптомите може да подобри преживяемостта, но не е подходящо да се избира процедура само поради тази причина.<sup>2-5</sup> В литературата са представени различни определения за палиативни грижи, които водят до объркване при разбирането на ролята на палиативните операции.

### Палиативна гастроїеюно-анастомоза – индикации и резултати

Хирургичният байпас на дуоденума е за предпочитане в случаите с относително по-дълго очаквана продължителност на живота. Мултицентрово нидерландско проучване показва по-добри резултати при ГЙА срещу поставяне на стент по отношение на прием на храна и големите усложнения, рецидив на обструктивния синдром и ринтервенции. Процедурата се препоръчва в случаи с очаквана преживяемост от поне 2 месеца срещу стентирание при пациенти с по-къса очаквана преживяемост.<sup>15</sup> Често усложнение след ГЙА е т.нар. забавено изпразване на стомаха (ЗИС), водещо до удължаване на болничния престой, както и на периода без перорален прием. Сравнителен анализ на краткосрочните резултати при отворена и лапароскопска ГЙА при пациенти с ДО от ПДАК показва, че морталитетата, морбидитетата, оперативното време, периодът до прием на твърда храна и преживяемостта не се различават сигнификантно при двете групи. Обаче кръвозагубата и болничния престой са сигнификантно по-ниски при лапароскопския подход. *Mittal et al.*<sup>16</sup> установяват, че при лапароскопски подход се наблюдават по-малко усложнения, по-къс болничен престой и по-къс период до захранване (Фиг. 1 и 2).



**Фигура 1.** Компютър-томографски образ на стомашна дилатация при обтурация на дуоденум



**Фигура 2.** Интраоперативен лапароскопски шев на гастро-йеюно анастомоза

### Палиативна гастройеюно-анастомоза – хирургична техника

Традиционно при ДО се извършва палиативна ГЙА, като дисталната част на стомаха се анастомозира с йеюнум антеколично или ретроколично. При отворена операция се извършва горно-срединна лапаротомия. При антеколична ГЙА дисталната част на стомаха се анастомозира с йеюнална бримка на 15-20 cm дистално от *lig. Treitzi*. При

ретроколична ГЙА се повдига мезоколон трансверзум и през аваскуларен план на мезентериума се прокарва йеюналната бримка. Анастомозата може да бъде едно- или двуетажна, или със стаплер според предпочитанията на хирурга, както и чрез извършване на Браунова анастомоза.<sup>17,18</sup> Дисталната ГЙА може да се осъществи лапароскопски или роботизирано.

### Профилактичен байпас при интраоперативно нерезектабилна болест

През последните години извършването на профилактичен байпас се дебатира широко предвид алтернативата на минимално инвазивните процедури. Въпреки че байпасът показва намаляване риска от рецидив на обструкцията, не са за пренебрегване високите морбидитет и морталитет.<sup>19</sup> До 33% от пациентите със заболяване, считано предоперативно за резектабилно, имат прогресия до момента на извършване на лапаротомията.<sup>19, 20</sup> Конверсията в поведението към некуративна операция традиционно води до осъществяване на билио-ентериялен и стомашно-чревен байпас (двоен байпас) с цел лечение или предотвратяване на жлъчна и ДО, срещани съответно при 75% и 20% от пациентите.<sup>21</sup> Облекчаването и предотвратяването на обструктивния иктер са важни аспекти на палиацията при ПДАК, подобрявайки качеството на живот чрез предотвратяване на холангит, болка и чернодробна недостатъчност.<sup>22</sup> Освен това контролът на този симптом е необходим за започване на химиотерапия (ХТ), удължаваща общата преживяемост (ОП) и качеството на живот.<sup>23</sup> Що се отнася до облекчаването и предотвратяването на ДО, ефективността на профилактичния стомашен байпас е подкрепена от данни, показващи по-високи нива на повторна операция

след самостоятелен жлъчен байпас, сравнен с двоен байпас.

В проучване на *Insulander et al.* при нерезектабилен ПДАК средната преживяемост е 4 месеца при самостоятелна експлорация и 7.2 месеца при двоен байпа, но като цяло налице е голяма хетерогенност на данните.<sup>24</sup> Пациентите с метастатична болест имат по-кратка ОП и профилактичната хирургия не подобрява качеството на живот. При неметастатична локално авансирала болест е налице до-дълга ОП и съответно полза от профилактична хирургия. Проучване върху лапароскопски стадирани нерезектабилен ПДАК съобщава, че при 98% от пациентите не се налага последваща отворена хирургия за билиарна или СО.<sup>25</sup> Пациенти с ПДАК, определени за куративна хирургия, но с интраоперативна иноперабилност са група с очаквана ниска преживяемост и при тях може да има полза от последваща ХТ. Данните показват, че профилактичният байпас може да влоши дългосрочните преспективи, и предвид предимствата на ендоскопското стентуране байпас може да се извършва само при селектирани пациенти. Наблюдението и минимално инвазивните билиарна или дуоденална декомпресия може би е по-подходяща стратегия за този вид болни. Въпреки всич-

ко, всеки пациент е уникален и повечето съвременни данни сочат предимство на двойния байпас.

## Стентуране или палиативна хирургия

При малигнена ГО/ДО традиционният подход е отворената ГЙА.<sup>10,12</sup> През 1992 г. се популяризира използването на саморазширяващи се метални стентове с абривиатура СЕМС.<sup>9</sup> Възможни са в момента няколко опции, но „златен стандарт“ няма. При отворена палиативна ГЙА се постигат добри функционални резултати, симптомите се повлияват до 70%, но съществуват редица постоперативни усложнения, като ЗИС.<sup>7, 11, 13</sup> Затова днес палиативното ендоскопско стентуране е общоприета процедура и възможност за избягване на операция. Ендоскопският подход предлага по-кратък болничен престой и по-бързо възстановяване на пероралния прием, както и по-бърз рецидив на симптоми и риск от миграция на протезата.<sup>7, 11-13, 26-28</sup> На *Табл. 1* са представени резултати от систематични анализи, сравняващи ендоскопско стентуране и ГЙА при различни нозологии на малигнена хепатобилиарна болест.

*Таблица 1. Систематични и метаанализи: стент срещу ГЙА*

Автори	Тип проучване	ГЙА	Хирургия	Ендоскопско стентуране	Разлики
<i>Minata et al., 2016</i> <sup>7</sup>	Сист. обзор	ЛГЙА (Mehta 2006, Jeurnink 2010) ОГЙА (Jeurnink 2010, Fiori 2013)	По-малко реинтервенции	По-малко инвазивно Покрита по-честа: миграция; непокрита: по-честа обструкция	Технически извържани усложнения
<i>Nagaraaja et al., 2014</i> <sup>13</sup>	Метаанализ	ЛГЙА (Mittal 2004, Mehta 2006, Jeurnink 2007, Jeurnink 2010)		По-кратък болн. престой	Технически и клинични резултати

## ХИРУРГИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ ДУОДЕНАЛНА ОБСТРУКЦИЯ ...

Автори	Тип проучване	ГЙА	Хирургия	Ендоскопско стентирание	Разлики
Lu et al., 2010 <sup>28</sup>	Сист. обзор	ОГЙА (Journink 2007, El-Shabrawi 2006, Mehta 2006, Espinal 2006, Meija 2006, del Piano 2005, Maetani 2005, Fiori 2004, Mittal 2004, Maetani 2004, Johnsson 2004, Wong 2002, Yim 2001) ЛГЙА (Journink 2007, Mehta 2006, Mittal 2004)	По-големи мед. компликации	По-ранно толериране на перорален прием. По-кратък болничен престой	Преживяемост 30-дневен морталитет Големи усложнения

Мултицентрово рандомизирано нидерландско проучване представя 39 пациенти с ДО, като при 21 е поставен дуоденален стент, а при 18 – хирургична ГЙА (29). Авторите установяват по-бързо възстановяване на при стентирание, сравнено с хирургичната група (5 срещу 8 дни,  $p < 0.01$ ), но по-добро трайно облекчение при хирургичната група – 72 срещу 50 дни ( $p < 0.05$ ). По-чести са рецидивирание на обструктивен иктер и реинтервенции при стентирание, сравнено с ГЙА.<sup>29</sup> С оглед на прогнозата *Journink et al.* смятат, че палиативната ГЙА е метод на лечение при пациенти с очаквана преживяемост над 2 месеца, докато стентирането е подходящо за по-къса очаквана преживяемост.<sup>11</sup> Хирургията е по-ефективна от ендоскопското стентирание и това показват резултатите след 2 месеца.<sup>11</sup> Друго рандомизирано проучване съобщава благоприятни резултати при дуоденалното стентирание по отношение намален болничен престой.<sup>30</sup>  
<sup>31</sup> В ретроспективно проучване на *Jang et al.* се анализират резултати на 183 пациенти с поставен СЕМС и 127 с хирургична ГЙА за период от 7 години.<sup>32</sup> Няма разлика в клиничния успех при двете групи (79.4% срещу 80.1%;  $p = 0.83$ ), а средната продължителност на проходимостта е достоверно по-дълга в групата на ГЙА в сравнение със стентираната група (169.2 срещу 96.5 дни) и с по-дълга ОП (193.4 срещу 119.9 дни). За-

ключението е, че ГЙА се обмисля в случай с добър пърформънс статус и очаквана преживяемост.<sup>32</sup> Систематичен и метаанализ върху 27 проучвания с 2354 пациенти (1306 лекувани със СЕМС и 1048 с хирургичен ГЙА) също заключава, че при болни с добър пърформънс статус се прилага палиативна ГЙА, а не дуоденално стентирание.<sup>33</sup> Намалени са средното време до хранване и болничният престоя при СЕМС, сравнено с хирургичен подход, докато честотата на реинтервенции е три пъти по-висока при СЕМС ( $p < 0.001$ ), заедно с дисфункция от миграция/дислокация/обструкция на стента, които са основни недостатъци.<sup>33</sup>

*Minata et al.*, *Nagaraja et al.*, *Lu et al.* подобно съобщават за по-кратък болничен престой и по-бързо хранване при ендоскопска процедура, но с по-ниска честота на реинтервенции при отворена хирургия. Няма разлика в преживяемостта и големите усложнения.<sup>7, 12, 28</sup> Според *Nagaraja et al.* ендоскопският подход е оптимален за палиация – минимализира болката, хоспитализацията и психологичния стрес.<sup>12</sup> Взимането на решение за най-добър терапевтичен подход при ГО се основава на пърформънс статуса и медицинските показания, разпространението на болестта, прогнозата и очакваната преживяемост, както възможността за успешно осъществяване на лечебната процедура.<sup>26, 34</sup> В зависимост от медицински-



те условия важен фактор е нутритивният статус, като хипоалбуминемията е рисков фактор за ГЙА.<sup>35</sup> Според *Sasaki et al.* лошият пърформънс статус е допълнителен рисков фактор.<sup>36</sup> Наличието на перитонеална карциноматоза с асцит е независим предиктор за лоша прогноза при поставяне на стент, без корелации с типа на стента. При избор на палиативна ГЙА от значение е очакваната преживяемост и възможният рецидив на ГО след стентирание. В 17-27% от случаите се наблюдава рецидив на обструкцията поради разрастване на тумора или миграция на стента.<sup>3</sup> Възможни тежки усложнения при стентирание са кървене или перфорация, наблюдавани в 1.2% от случаите. По-често миграция се наблюдава при покрити стентове, сравнено с непокритите, и обратно – непокритите имат по-висока честота на обструкция.<sup>7, 37, 38</sup> При някои пациенти се наблюдава комбинация от обструктивен иктер и ДО; подходите на лечение са няколко, но поставянето на билиарен стент при наличие на дуоденален е неселно, често те и не функционират адекватно.<sup>3</sup>

## Лапароскопска гастроеюно-анастомоза при малигнена дуоденална обструкция

Първата публикация за лапароскопска ГЙА (ЛГЙА) при малигнена ДО от хепатобилиарна болест е публикувана от *Wilson et al.*<sup>40</sup> Днес това е широко прилагана опция и се свързва с подобрен морбидитет и морталитет.<sup>2</sup> През 2007 г. *Siddiqui et al.*<sup>41</sup> създават модел на поведение при малигнени ДО: оптимално поведение е ендоскопско стентирание, свързано с 72% успеваемост и най-ниска едномесечна смъртност (2.1%), като честотата на дуоденална реобструкция достига 25%. Успеваемостта при ЛГЙА е 69% и успеваемостта е 63% при отворена ГЙА с по-висок едномесечен морталитет от 4.5%.<sup>41</sup> Контролираните данни от палиативна ЛГЙА са оскъдни и недостатъчни за аналитично сравнение.<sup>28, 42</sup> На Табл. 2 са представени систематични анализи при авасирала хепатобилиарна болест с прилагане на ЛГЙА, показващи голяма хетерогенност.<sup>2-4, 8, 14, 27, 40, 42-44</sup> По отношение на хирургичната техника при повечето се използва антеколична-изоперисталтична анастомоза със стаплер.

Таблица 2. Систематичен анализ на лапароскопска ГЙА при ДО от авасирала хепатобилиарна болест

Автори	№	Тип на проучване	Етиология	Билиар. обструкция	Опер. време	Периоп. морбидност	Време до захр.	Време до твърда храна	Болн. прес-той
<i>Jeurnink et al., 2007</i> <sup>42</sup>	95	група: ГЙА (42) спрямо стент (53)	ГЙА: всички пац. (ЛАП: 10)	ГЙА: 17 предишно лечение	-	ГЙА: 4 големи (кървене, болки, холангит, РН); 13 малки	-	ГЙА: 10.1 ± 4.8 дни	ГЙА: 18d (4-55)
<i>Hamadet al., 2005</i> <sup>3</sup>	21	група: лап. ГЙА/ХЮ/ ГЙА+ХЮА	Вс. пациенти	5 билиарен байпас, 8 ГЙА+ХЮА	ГЙА 75 мин, ГЙА+ХЮА 130 мин	1 пневмония, 1 сепсис, 1 ранев. инфекция			4 дни (1-14)



Автори	№	Тип на проучване	Етиология	Билиар. обструкция	Опер. време	Периоп. морбидност	Време до захр.	Време до твърда храна	Болн. престой
<i>Navarra et al., 2006</i> <sup>44</sup>	24	рандомиз: 12 ЛГИА спрямо 12 отв. ГИА	Лан: 5 хепатобил. Злокачеств.	-	150 мин			4.08 ден	11 дни
<i>Guzman et al., 2009</i> <sup>2</sup>	20	група: ЛГИА и отв ГИА	Лапароск. 8 НРВ малигненост		116 мин	2 DGE	-	7 ден	8 дни
Смесени <i>Zhang et al., 2011</i> <sup>44</sup>	28	серия: лапароск. При добр. и злок. болесту	7 хепатобил.	-	170 мин	2 реинтервенции 2 кървене – ендоск. 1 илеус	3 дни	5 ден	8 дни (2-83)

### Други хирургични възможности при ДО

Съществуват и няколко други хирургични възможности за ГИА. През 1925 г. за първи път *Devine* описва методика с трансекция на стомаха и анастомоза между ѝеюнална бримка и проксимална част на стомаха.<sup>45</sup> По принцип ГИА може да не функционира добре поради ЗИС или кървене от тумора; съществува модифицирана процедура по *Devine*, при която стомахът се прекъсва частично между проксимална и дистална част, като проксималната част на стомаха се анастомозира с проксималната част на ѝеюнума.<sup>46, 47</sup> По този начин се минимализира контактът между храна и тумор.<sup>46</sup> За първи път подобна лапароскопска методика е описана от *Matsumoto et al.*<sup>48</sup> през 2005 г. Този подход се свързва с по-ниска честота на кървене и ЗИС, без увеличаване на честотата на инсуфициенции.<sup>46-48</sup> Друг възможен хирургичен подход е лапароскопски

асистираната механична ГИА, чрез който се екстериоризира проксималният ѝеюлум чрез инцизия през епигастралния троакар.<sup>49</sup> Възможна терапевтична опция при ГО/ДО е ендоскопски ехографски навигираната гастроентеростомия.

### Заклучение

Палиативното лечение на ДО при авансирал ПДАК може да подобри качеството на живот и симптоматиката. И двете методики (неоперативно ендоскопско и хирургично лечение) осигуряват възможност за преживяемост. Диагностицирането на пациентите и мултидисциплинарният подход дават възможност за избор на подходящ алгоритъм. При болни в увредено общо състояние и очаквана кратка преживяемост е за предпочитане ендоскопско стентирание. Правилната селекция е стъпката към постигане на задоволителни клинични резултати при всички представени подходи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD008533
2. Guzman EA, Dagens A, Bening L, Pigazzi A. Laparoscopic gastrojejunostomy in patients with obstruction of the gastric outlet secondary to advanced malignancies. *Am Surg* 2009; 75: 129-132
3. Hamade AM, Al-Bahrani AZ, Owera AM, et al. Therapeutic, prophylactic, and preresection applications of laparoscopic gastric and biliary bypass for patients with periampullary malignancy. *Surg Endosc* 2005; 19: 1333-1340
4. Kazanjian KK, Reber HA, Hines OJ. Laparoscopic gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction in pancreatic cancer. *Am Surg* 2004; 70: 910-913
5. Bahra M, Jacob D. Surgical palliation of advanced pancreatic cancer. *Recent Results Cancer Res* 2008; 177: 111-120
6. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD004200
7. Minata MK, Bernardo WM, Rocha RS, et al. Stents and surgical interventions in the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *Endosc Int Open* 2016; 4: E1158-E1170
8. Denley SM, Moug SJ, Carter CR, McKay CJ. The outcome of laparoscopic gastrojejunostomy in malignant gastric outlet obstruction. *Int J Gastrointest Cancer* 2005; 35: 165-169
9. Del Piano M, Ballarè M, Montino F, et al. Endoscopy or surgery for malignant GI outlet obstruction? *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 421-426
10. Watanapa P, Williamson RC. Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades. *Br J Surg* 1992; 79: 8-20
11. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, et al. Dutch SUSTENT Study Group. Surg gastrojejunostomy or endoscopic. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 490-499
12. Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction – A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 92-98
13. Yoshida Y, Fukutomi A, Tanaka M, et al. Gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for gastric outlet obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer. *Pancreatology* 2017; 17: 983-989
14. Brune IB, Feussner H, Neuhaus H, et al. Laparoscopic gastrojejunostomy and endoscopic biliary stent placement for palliation of incurable gastric outlet obstruction with cholestasis. *Surg Endosc* 1997; 11: 834-837
15. Potz BA, Miner TJ. Surgical palliation of gastric outlet obstruction in advanced malignancy. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 545-555
16. Fretis C, Benakis P, Dimopoulos C, et al. Duodenal obstruction caused by pancreatic head carcinoma: palliation with self-expandable endoprotheses. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 161-165
17. Fiori E, Lamazza A, Volpino P, et al. Palliative management of malignant antropyloric strictures. Gastroenterostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004; 24: 269-271
18. Maetani I, Tada T, Ukita T, et al. Comparison of duodenal stent placement with surgical gastrojejunostomy for palliation in patients with duodenal obstructions caused by pancreaticobiliary malignancies. *Endoscopy* 2004; 36: 73-78
19. Kneuert PJ, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1917-1927
20. Spanheimer PM, Cyr AR, Liao J, et al. Complications and survival associated with operative procedures in patients with unresectable pancreatic head adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2014; 109: 697-701
21. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999; 230: 322-328
22. Gouma DJ, Busch OR, Van Gulik TM. Pancreatic carcinoma: palliative surgical and endoscopic treatment. *HPB (Oxford)* 2006; 8: 369-376
23. Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413
24. Insulander J, Sanjeevi S, Haghighi M, et al. Prognosis following surgical bypass compared with laparotomy alone in unresectable pancreatic adenocarcinoma. *BJS* 2016; 103: 1200-1208
25. Espot NJ, Brennan MF, Conlon KC. Patients with

- laparoscopically staged unresectable pancreatic adenocarcinoma do not require subsequent surgical biliary or gastric bypass. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 649-657
26. Potz BA, Miner TJ. Surgical palliation of gastric outlet obstruction in advanced malignancy. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 545-555
  27. Mittal A, Windsor J, Woodfield J, et al. Matched study of three methods for palliation of malignant pyloroduodenal obstruction. *Br J Surg* 2004; 91: 205-209
  28. Ly J, O'Grady G, Mittal A, et al. A systematic review of methods to palliate malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2010; 24: 290-297
  29. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, et al. Dutch SUSTENT Study Group. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study) a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 490-499
  30. Fiori E, Lamazza A, De Cesare A, et al. Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. Colostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004; 24: 265-268
  31. Mehta S, Hindmarsh A, Cheong E, et al. Prospective randomized trial of laparoscopic gastrojejunostomy versus duodenal stenting for malignant gastric outflow obstruction. *Surg Endosc* 2006; 20: 239-242
  32. Jang S, Stevens T, Lopez R, et al. Superiority of gastrojejunostomy over endoscopic stenting for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1295-1302.e1
  33. Mintziras I, Miligkos M, Wächter S, et al. Palliative surgical bypass is superior to palliative endoscopic stenting in patients with malignant gastric outlet obstruction: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2019; 33: 3153-3164
  34. Miner TJ, Cohen J, Charpentier K, et al. The palliative triangle: improved patient selection and outcomes associated with palliative operations. *Arch Surg* 2011; 146: 517-522
  35. Poulsen M, Trezza M, Atimash GH, et al. Risk factors for morbidity and mortality following gastroenterostomy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1238-1244
  36. Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. Predictive factors of solid food intake in patients with malignant gastric outlet obstruction receiving self-expandable metallic stents for palliation. *Dig Endosc* 2012; 24: 226-230
  37. Chandrasegaram MD, Eslick GD, Mansfield CO, et al. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2012; 26: 323-329
  38. Hamada T, Nakai Y, Isayama H, et al. Duodenal metal stent placement is a risk factor for biliary metal stent dysfunction: an analysis using a time-dependent covariate. *Surg Endosc* 2013; 27: 1243-1248
  39. Woo SM, Kim DH, Lee WJ, et al. Comparison of uncovered and covered stents for the treatment of malignant duodenal obstruction caused by pancreaticobiliary cancer. *Surg Endo* 2013; 27 (6): 2031-2019
  40. Wilson RG, Varma JS. Laparoscopic gastroenterostomy for malignant duodenal obstruction. *Br J Surg* 1992; 79: 1348
  41. Siddiqui A, Spechler SJ, Huerta S. Surgical bypass versus endoscopic stenting for malignant gastroduodenal obstruction: a decision analysis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 276-281
  42. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Hof Gv, et al. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients. *J Surg Oncol* 2007; 96: 389-396
  43. Zhang LP, Tabrizian P, Nguyen S, et al. Laparoscopic gastrojejunostomy for the treatment of gastric outlet obstruction. *JLS* 2011; 15: 169-173
  44. Navarra G, Musolino C, Venneri A, et al. Palliative antecolic isoperistaltic gastrojejunostomy: a randomized controlled trial comparing open and laparoscopic approaches. *Surg Endosc* 2006; 20: 1831-1834
  45. Devine HB. Basic principles and supreme difficulties in gastric surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1925; 40: 1-16
  46. Schantz SP, Schickler W, Evans TK, Coffey RJ. Palliative gastroenterostomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1989; 76: 793-796
  47. Kaminishi M, Yamaguchi H, Shimizu N, et al. Stomach-partitioning gastrojejunostomy for unresectable gastric carcinoma. *Arch Surg* 1997; 132: 184-187
  48. Matsumoto T, Izumi K, Shiromizu A, et al. Laparoscopic gastric partitioning gastrojejunostomy for an unresectable duodenal malignant tumor. *J Minim Access Surg* 2005; 1: 129-132
  49. Chung RS, Li P. Palliative gastrojejunostomy. A minimally invasive approach. *Surg Endosc* 1997; 11: 676-678



////////////////////////////////////  
**ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА  
КОНТРОЛ НА БОЛКАТА ПРИ ПАНКРЕАСЕН  
ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ**  
////////////////////////////////////

**доц. д-р Николай Белев, дм**

*УМБАЛ Еврoхoспитaл, Пловдив*





# ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА КОНТРОЛ НА БОЛКАТА ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

*доц. д-р Николай Белев, дм*

УМБАЛ *Еврохоспитал*, Пловдив

## ОБЗОР

Панкресният дуктален аденокарцином (ПДАК) е малигнен тумор с много лоша прогноза и шанс за 5-годишна преживяемост около 5%. Водещ симптом при това заболяване е болката, която е предимно с неврогенен произход и значимо влошава качеството на живот (КнЖ) на болните и тяхната функционална активност. Най-честото лечение на болка, причинена от ПДАК, е консервативна терапия, базирана на стъпаловиден аналгетичен подход. Този модел често не е ефективен с множество странични ефекти, които влошават КнЖ. Инвазивното лечение на болката включва главно целиачен неврален блок и симпатектомия; и двата метода значимо намаляват нивото на симптома и помагат да се подобри КнЖ, особено ако са погредени в по-ранните стъпала на аналгетичната стълба.

Целта на тази статия е литературен преглед на индикациите, ефикасността и някои технически аспекти на инвазивните методи за обезболяване при ПДАК.

## Увод

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) представлява четвърта водеща причина за смъртност, свързана с карцином, но се счита, че към 2030 г. ще бъде втора причина.<sup>1,2</sup> Карциномът се разделя на четири категории: резектабилен, гранично резектабилен, локално авансирал/нерезектабилен и метастатичен. Хирургическата резекция остава основно и първостепенно радикално лечение, но за съжаление, само 15-

20% от пациентите са резектабилни към момента на диагнозата. Приблизително 30-40% от болните се диагностицират с локално авансирала болест, а останалите 40% се представят с далечни метастази.<sup>3,5</sup> Въпреки напредъка в диагностиката и възможностите за лечение, далечните резултати остават незадоволителни – с 20-30% петгодишна преживяемост при радикално оперирани. В този смисъл палиативното лечение е важен компонент на цялостната терапия, като включва лечение на механичния иктер,

гастроудогеналната обструкция, заубата на телесна маса и болката. Към момента на диагностициране 40-80% от пациентите страдат от болка и тя е техен основен симптом. При развитие на болестта почти всички болни страдат от умерена или силна болка, която се свързва с влошено качество на живот (КнЖ), намалена функционална активност и депресия. Методите за повлияване на болката често са инсуфициентни и аналгезията не продължава дълго време. Целта на настоящата статия е литературен преглед на инвазивните методи за повлияване на болката.

### Патогенеза на болката при ПДАК

Болката при ПДАК е типично локализирана в епигастриума, с характерна ирадиация към гърба (по-често в ляво). Етиологията ѝ е комплексна, като включва вторично блокиране на панкреасния канал, повишено паренхимно налягане и насложено панкреасно възпаление в областта на тумора. На ниво ноцицепция невропатичната болка се свързва с карциномна инфилтрация на нервните, като честотата на перинеуралната инфилтрация се оценява между 70-90%.<sup>6, 8-12</sup>

Доказано е, че ПДАК показва невротропизъм. Местата на инвазия на нервните са крайна точка на периневриума или място, където навлизат кръвоносните съдове.<sup>9</sup> След инфилтрацията раковите клетки увреждат нервната обвивка, оставяйки я податлива на стимулация от сигнали за болка, съществуващи в рамките на неврогенното възпаление. Освен това, васкуларизацията на тумора (в съчетание с растежа на нови нервни влакна с напредването на тумора) също изостря болковите усещания.<sup>13</sup> Понататашната обработка на информацията за болката включва няколко етапа: трансдукция, трансмисия, модулация и перцеп-

ция.<sup>11</sup> Ноцицептивната информация, кодирана като електрически импулс, се предава на ноцицептивна клетка, която е локализирана в ганглиона на дорзалния ствол. Това стимулира секрецията на стимулиращи аминокиселини (глутамин и аспаргин), субстанция Р и неврокини. След това тези медиатори се транспортират през дендритите на нервните клетки до синапсите, образувани с аферентните пътища в задния рог на гръбначния мозък.<sup>12-14</sup> Процесът, водещ до осъзнаване на болката, се осъществява в мозъка. В допълнение, в гръбначния канал съществуват специални клетки, които могат да амплифицират или да намалят сигналите за болка. Болковите сигнали достигат до таламуса, който препредава информация до три специализирани мозъчни зони: областта на физическото усещане (соматосензорна кора), зоната на емоциите (лимбична система) и зоната на мисленето (фронталния кортекс). Главният мозък последователно отговаря на тези сигнали, изпращайки информация надолу към гръбначния мозък, където се омекоотяват аферентните болкови импулси.

### Предаване на болката

Инервацията на панкреаса се състои от симпатикови нерви, произлизащи от спланхниковите нерви и парасимпатиковата част на блуждаещия нерв. Парасимпатиковите нерви стимулират екзоринната и ендокринната секреция от панкреаса, докато симпатиковите нерви имат инхибиращ ефект и също са отговорни за предаване на сигналите за болка до централната нервна система.<sup>8, 15, 16</sup> Аферентните нервни окончания се намират в паренхимата на панкреаса. Нервите преминават през целия ганглий, без да формират синапси, като много от тях прекръстосват срединната линия и преминават към отсрещната страна, което обяснява билатералното

чувство за болка. В последствие спланхничковите нерви пренасят аферентни болкови сигнали през симпатиковия ствол до съответните гръбначномозъчни нерви: по-големите – до Th5-Th10, по-малките – до Th10-Th11 и най-малките – до Th12. Преди да влязат в дорзалния рок на гръбначния мозък аксоните преминават нагоре и надолу през няколко спинални сегмента, кръстосвайки отсрещната страна.<sup>16</sup> В дорзалния рок чрез синапси се свързват вторични аферентни неврони, които пренасят болката по възходящия спиноталамичен тракт до хипоталамуса, който се явява релейна станция до високо стоящи корорви центрове.<sup>16,17</sup>

### Инвазивни методи за контрол на болката

Агресивното консервативно лечение с опиати води до понижено КнЖ на пациентите, предимно на техния социален живот и ежедневно функциониране.<sup>18</sup> В този аспект, освен на консервативното лечение на болката, използвано при хроничен панкреатит, трябва да се обърне специално внимание на инвазивните методи, като невролиза на целиачен плексус (НЦП) и торакоскопска симпатектомия (ТС), които осигуряват шанс за редуциране на интензитета на консервативното лечение и предотвратяват бързото повишаване на лекарствената доза.<sup>19</sup> По правило НЦБ и ТС значимо снижават нивото на болка и помагат за подобряване на КнЖ при болни с хроничен панкреатит.<sup>19</sup> За съжаление, по настоящем инвазивните методи се прилагат твърде късно и при високи нива на аналгетичната стълбица, вероятно поради нежелание на пациентите да се подлагат на инвазивна процедура, страх от интервенция и евентуални усложнения.

**Невролиза на целиачния плексус или невролитичен блок на целиачен плексус (НБЦП).** Невролизата е сигурен и ефективен метод за лечение на болката, асоцирана с

ПДАК. Наложително да се прави разлика между ултразвук-навигирани НЦП и НБЦП. Целиачния блок включва инжектиране на анестетик със или без стероид, докато при невролиза се инжектира невролитичен агент, като етанол или фенол, със или без анестетик.<sup>20</sup> Засега съществуват няколко техники за достъп до целиачния плексус (перкутанни, използващи флуороскопия или компютърна томография, хирургични и ендоскопски техники), като инжектираният невролитик най-често е 50-100% алкохол, а по рядко се използва фенол > 5%.<sup>21, 22</sup>

Метаанализ на *Nagels et al.* показва достоверно намаляване на усета за болка след НЦП, особено в ранния постоперативен период.<sup>22, 24</sup> Точково оценената степен на болката след перкутанна НЦП е статистически по-ниска в сравнение със системна аналгезия 1-2 седмици след хирургична намеса (-0.87; 95%CI -1.47 – -0.28;  $p = 0.004$ ). Подобни резултати се обсъждат от 4-8-а седмица, като след 3-ти месец разликата в усета за болка изчезва. При ендоскопска ултразвук-навигирана НЦП също се установява значимо намаляване на болката от 1-2-ра седмица след оперативно (-4.26; 95%CI -5.53 – -3.00;  $p < 0.00001$ ), както и от 4-8-а седмица и 3-ти месеца след намесата (-4.28; 95%CI -5.63 – -2.94;  $p < 0.00001$ ) в сравнение с консервативно лечение. Освен това авторите на метаанализа показват значимо намаляване на употребата на наркотични аналгетици и достоверно подобряване на КнЖ при пациенти с ПДАК след НЦП. Подобни резултати са демонстрирани от метаанализ на *Yan et al.*, които постигат задоволително подобряване на болката на 2-ра, 4-та и 8-а седмица от -0.34 (95%CI -1.03 – -0.34,  $p = 0.33$ ), до -0.50 (95%CI -0.85 – -0.15;  $p = 0.005$ ) и -0.60 (95%CI -0.82 – -0.37,  $p < 0.00001$ ), респективно.<sup>23, 24</sup>

За съжаление, ефекта на НЦП не продължава дълго време и рецидив на болка се

среща след 3-ти месец почти при две трети от пациентите със значима предоперативна болка.<sup>24</sup> На този фон НЦП води и до странични ефекти, като транзиторна диария, ортостатична хипотензия и засилване на болката. Важно е да се отбележи, че ефикасността на метода е зависима от момента на приложение на невролизата и от първичната локализация на тумора. В свое проучване *Lillemoe et al.* показват, че пациенти с ПДАК, при които се извършва НЦП преди поява на силна болка, имат по-късни рецидиви на болка или действието им е превантивно на развиваща се болка.<sup>24</sup> *Catalano et al.* показват, че НЦП е повече ефективен при пациенти с ПДАК, локализиран в тяло и опашка, в сравнение с глава.<sup>24, 25</sup> *McGreevy et al.* демонстрират ефикасност след НЦП в 67% (намаляване на болката до 50% след процедурата), докато повторна НЦП е с ефективност само до 29%.<sup>24, 26</sup> Както се вижда, методът не е винаги ефективен, а друго лечение не дава по-добър терапевтичен ефект.

*Технически аспекти на невролиза.* Извършва се по класически подход (централна техника), при който инжектирането се прави в основата на целиачната артерия. Втори начин е билатералният подход, при който невролитичният агент се инжектира от двете страни на целиачната артерия. Абсолютният алкохол е най-често използван невролитик при ултразвук-навигирана НЦП, но може да бъде заменен с фенол. В допълнение, 0.25% *bupivacaine* може да се инжектира преди невролитичния агент.<sup>27-29</sup> При централна техника аортата се визуализира чрез ултразвук-ендоскопска техника през задната стомашна стена в областта на стомашното тяло: аортата се проследява докато се представи целиачната артерия (ЦА); с иглата се пробива задна стомашна стена и се стига до точка, която е точно над мястото на отделяне на

целиачната артерия от аортата; алкохолът се инжектира в региона докато ехогенният облак е достатъчно разпространен. Тоталното количество на алкохола е 10-20 ml при ултразвук-ендоскопски навигираната НЦП. При билатералната техника след откритие на целиачната артерия и горната мезентериална артерия (ГМА) ехоендоскопът се ротира по посока на часовниковата стрелка докато ЦА и ГМА не се виждат повече; следва придвижване на иглата наляво заедно с ЦА до позиция странично от точката, където ГМА излиза от аортата; невролитичният агент се инжектира в този регион; след това иглата се екстрахира и ехоендоскопът се ротира обратно на часовниковата стрелка докато ЦА и ГМА не се виждат вече; иглата се придвижва към дясната основа на ГМА като се инжектира същото количество невролитичен агент.<sup>30</sup> По правило НЦП може да се извършва по време на стадираща лапароскопия или целенасчено при установен нерезектабилен ПДАК. Удачно е да се използва три-троакарна техника с характерно разположение на портовете: мобилизира се малкото було, идентифицира се хепаталната артерия, последва изтегляне на лявата стомашна артерия и инжектиране от двете страни на ЦА по 10 ml абсолютен алкохол. Тази техника може да се съчетае с целиачна ганглиектомия, която е технически по-трудна за извършване.

*Торакоскопска спланхниктотомия (ТС).* Това е алтернативна процедура за повлияване на болката при нерезектабилен ПДАК. Метода има за цел чрез прерязване на спланхниковите нерви да се преустановява предаването на болковите импулси от панкреаса към централната нервна система.<sup>22, 31-34</sup> Извършва се двустранно в рамките на една операция със завъртане на пациента в съответна позиция и ендотрахеална интубация. *Smigielski et al.* изследват влиянието на ТС върху изпитването на болка и КнЖ



при пациенти с ПДАК: сравнени с контролна група, пациентите след ТС изпитват значимо по-слаба болка на 7-и и 30-и ден след лечението (2.33 срещу 4.57;  $p < 0.0001$  и 1.78 срещу 5.96;  $p < 0.001$ ).<sup>48</sup> Авторите заключават, че ТС е безопасна и сигурна процедура с ниска честота на усложнения.<sup>42</sup> Интеркосталната невралгия е най-често срещано усложнение, почти при всеки четвърти пациент. При около 2% от болните, претърпяли ТС, се установяват ателектази, хилоторакс и ортостатична хипотония.<sup>31-35</sup>

### Обсъждане

По правило ЦПН е техника, която потенциално подобрява контрола на болката при ПДАК и предотвратява по-нататъчна ескалация на опиятния прием.<sup>36, 37</sup> Целта, която преследва ЦПН, е аблация на невралната тъкан, трансмитираща болката от панкреаса във възходяща посока и към съседни висцерални органи чрез локално инжектиране на анестетик, последвано от инжектиране на алкохол. Засага инвазивните техники намират приложение като спасителна терапия при неадекватен контрол на болката от провеждана консервативна терапия.<sup>38</sup> Двата най-често използвани подхода за невролиза са задна перкутанна НЦП под скенеграфски или флуороскопски контрол и ултразвук-навигирана техника. Съществуват противоречия кой метод е „златен стандарт“ за ефикасност и сигурност и една от причините е липсата на добре структурирани сравнителни рандомизирани проучвания. Освен това, скорошни данни предполагат, че НЦП може и да не е единствена и най-добра възможност за повлияване на болката, но ранното и извършване след диагностика на ПДАК може да предотврати или забави спиралата на нарастваща болка и употреба на опиати. В метаанализ, публикуван през 2009 г., се демонстрира

повлияване на болката при 85% от пациентите.<sup>27</sup> По-скоро публикуван метаанализ на ултразвук-навигирана ендоскопска НЦП при ПДАК, сравняващ отговора от процедурата в различни периоди, показва терапевтичен отговор при 68% от пациентите на 2-ра седмица и при 53% на 4-та седмица. Когато се сравнява билатерална с централна техника не е установена значима разлика в терапевтичния отговор на 2-ра седмица.<sup>40</sup> Въпреки че метаанализ показва предимство на билатералната техника пред централната по отношение на контрол на болка (85% срещу 45%, срещу 99%)<sup>41</sup>, последващи рандомизирани проучвания, сравняващи двата метода, не демонстрират значима разлика за контрол и странични ефекти. Най-чести странични ефекти, асоциирани с НЦП, са преходна диария, хипотония, обостряне на болката и опиянение. В систематичен анализ на *Alvarez-Sanchez et al.* се съобщава за 21% усложнения след ултразвук-навигирана ендоскопска НЦП при анализирани 661 пациенти. В този материал голямите усложнения са само 0.2%.<sup>24, 42</sup> В проучване на *Johnson et al.*, което сравнява клиничната ефективност на опиоидната аналгезия, НБЦП и ТС, се визуира липса на разлика в усещането за болка при трите групи болни, като авторите обясняват резултатите с късно приложение на инвазивни методи.<sup>24, 43</sup> Тези данни, взети заедно с резултати от класическото проучване на *Lillemoe et al.*, доказват, че ранното приложение на инвазивна техника може да осигури значими ползи не само в района на болката и КнЖ, но и да увеличи преживяемостта. Няма налични данни за дългосрочни резултати след инвазивна техника за обезболяване при пациенти с ПДАК. Визирайки болните с хроничен панкреатит, ефикасността на спланхикетомията е 60-80% на 6-и месец, а повече от половината от болните изпитват облекчение до края на 4-та година.<sup>24, 44</sup> Тези данни силно подкрепят

използване на спланхнектомията при пациенти с ПДАК, при които очакваната едногодишна преживяемост е 15-20%.<sup>45-47</sup>

## Заклучение

Болката, причинена от ПДАК, се третира първоначално с консервативни средства, следващи спираловидния подход. Инвазивните методи за контрол, визирайки НЦП и ТС, влизат в съображение на по-късен етап от развитието на болестта, когато усетът за болка е завишен и най-силните опии са приложени. Инвазивното лечение на болката показва висока ефективност, но това е достоверно свързано с момента на извършване на процедурата. Затова приложението на инвазивни методи се препоръчва в началото на болестта, което осигурява по-добър и по-дълъг контрол на болката. Ултразвук-навирираната НЦП се очертава като една от основните терапии за контрол на болка, причинена от ПДАК и резистиреща на опии. Като инвазивна методика НЦП генерира известни усложнения, но честота им е ниска и ползите надвишават риска. Методът може да осигури повлияване на болката при 70% от пациентите. Прилагането му на ранен етап при диагностициране на болестта може да предостави повече ефективност и ползи за повлияване на болката, но несъмнено са необходими допълнителни проучвания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74: 2913-2921
3. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617
4. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2541-2556
5. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* 2018; 18: 2-11
6. Karapanos K, Nomikos IN. Current surgical aspects of palliative treatment for unresectable pancreatic cancer. *Cancers* 2011; 3: 636-651
7. Alexakis N, Halloran C, Raraty M, et al. Current standards of surgery for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1410-1427
8. Barreto SG, Saccone GTP. Pancreatic nociception – revisiting the physiology and pathophysiology. *Pancreatology* 2012; 12: 104-1012
9. Hirai I, Kimura W, Ozawa K, et al. Perineural invasion in pancreatic cancer. *Pancreas* 2002; 24: 15-25
10. Bapat AA, Hostetter G, Von Hoff DD, Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 695-707
11. Loeser JD, Melzack R. Pain: An overview. *Lancet* 1999; 353: 1607-1609
12. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999; 353: 1610-1605
13. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 2-31
14. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999; 57: 1-164
15. Puylaert M, Kapural L, Van Zundert J, et al. Pain in chronic pancreatitis. *Pain Pract* 2011; 11: 492-505
16. Bradley EL 3rd, Bem J. Nerve blocks and neuroablative surgery for chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003; 27: 1241-1248
17. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 2014; 348: f7656
18. Basinski A, Stefaniak T, Vingerhoets A, et al. Effect of NCPB and VSPL on pain and quality of life in chronic pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5010-5014
19. Stefaniak T, Basinski A, Vingerhoets A, et al. A comparison of two invasive techniques in the management of intractable pain due to inoperable

- pancreatic cancer: Neurolytic celiac plexus block and videothoroscopic splanchnicectomy. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 768-773
20. Kaufman M, Singh G, Das S, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound- guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 127-134
  21. Christo PJ, Mazloomdoost D. Interventional pain treatments for cancer pain. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1138: 299-328
  22. Nagels W, Pease N, Bekkering G, et al. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review. *Pain Med* 2013; 14: 1140-1163
  23. Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 430-438
  24. Dobosz L, Kackor M, Stefaniak TJ. Pain in pancreatic cancer: review of medical and surgical remedies. *ANZ J Surg* 2016; doi: 10.1111/ans.13609
  25. Catalano M, Ahmed U, Chauhan S. Celiac plexus neurolysis (CPN) in the treatment of refractory pain of pancreatic cancer (PCA): Site specific response to therapy. *Gastrointest Endosc* 2005; 1: AB273
  26. McGreevy K, Hurley RW, Erdek MA, et al. The effectiveness of repeat celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: A pilot study. *Pain Pract* 2013; 13: 89-95
  27. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2330-2337
  28. Ishiwatari H, Hayashi T, Yoshida M, et al. Phenol-based endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis for East Asian alcohol-intolerant upper gastrointestinal cancer patients: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10512-10517
  29. Ishiwatari H, Hayashi T, Yoshida M, et al. EUS-guided celiac plexus neurolysis by using highly viscous phenol-glycerol as a neurolytic agent (with video). *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 479-483
  30. Yasuda I, Wang HP. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and neurolysis. *Digestive Endoscopy* 2017; 29: 455-462
  31. Pietrabissa A, Vistoli F, Carobbi A, et al. Thoracoscopic splanchnicectomy for pain relief in unresectable pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000; 135: 332-335
  32. Stefaniak T, Vingerhoets A, Makarewicz W, et al. Opioid use determines success of videothoroscopic splanchnicectomy in chronic pancreatic pain patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 213-218
  33. Saenz A, Kuriansky J, Salvador L, et al. Thoracoscopic splanchnicectomy for pain control in patients with unresectable carcinoma of the pancreas. *Surg Endosc* 2000; 14: 717-720
  34. Kang CM, Lee HY, Yang HJ, et al. Bilateral thoracoscopic splanchnicectomy with sympathectomy for managing abdominal pain in cancer patients. *Am J Surg* 2007; 194: 23-29
  35. Baghdadi S, Abbas MH, Albouz F, Ammori BJ. Systematic review of the role of thoracoscopic splanchnicectomy in palliating the pain of patients with chronic pancreatitis. *Surg Endosc* 2008; 22: 580-588
  36. Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 430-438
  37. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1995; 80: 290-295
  38. Levy MJ, Chari ST, Wiersema MJ. Endoscopic ultrasound- guided celiac neurolysis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22: 231-247
  39. Wyse JM, Carone M, Paquin SC, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3541-3546
  40. Koulouris AI, Alexandre L, Hart AR, et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis (EUS-CPN) technique and analgesic efficacy in patients with pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2021; S1424-3903(20)30876-0
  41. Ascunce G, Ribeiro A, Reis I, et al. EUS visualization and direct celiac ganglia neurolysis predicts better pain relief in patients with pancreatic malignancy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011; 73 (2): 267-274
  42. Alvarez-Sánchez MV, Jenssen C, Faiss S, et al. Interventional endoscopic ultrasonography: An overview of safety and complications. *Surg Endosc* 2014; 28 (3): 712-734

43. Johnson CD, Berry DP, Harris S, et al. An open randomized comparison of clinical effectiveness of protocol-driven opioid analgesia, celiac plexus block or thoroscopic splanchnicectomy for pain management in patients with pancreatic and other abdominal malignancies. *Pancreatology* 2009; 9: 755-763
44. Buscher HC, Jansen JB, van Dongen R, et al. Long-term results of bilateral thoroscopic splanchnicectomy in patients with chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 158-162
45. Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol* 2013; 24: 2657-2671
46. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
47. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29
48. Smigielski J, Piskorz L, Wawrzycki M, et al. Assessment of quality of life in patients with non-operated pancreatic cancer after videothoroscopic splanchnicectomy. *Wideochir Inne Tech Maloiwazyjne* 2011; 6: 132-137

////////////////////////////////////

**СЪВРЕМЕННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАНКРЕАСЕН  
ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ – ПРЕДИ И СЛЕД  
ОПЕРАЦИЯ И ПРИ РЕЦИДИВ**

////////////////////////////////////

**проф. д-р Татяна Хаджиева, гмн<sup>1</sup>  
д-р Камен Недев<sup>2</sup>  
д-р Захари Захариев<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>УМБАЛ *Св. Иван Рилски*, София

<sup>2</sup>УМБАЛ *Аджибадем Сити Клиник*, София

<sup>3</sup>МБАЛ *Унихоспитал*, Панагюрище





# СЪВРЕМЕННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ – ПРЕДИ И СЛЕД ОПЕРАЦИЯ И ПРИ РЕЦИДИВ

*проф. д-р Татяна Хагжиева, дмн<sup>1</sup>*

*д-р Камен Недев<sup>2</sup>*

*д-р Захари Захариев<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>УМБАЛ Св. Иван Рилски, София

<sup>2</sup>УМБАЛ Аджубадем Сити Клиник, София

<sup>3</sup>МБАЛ Унихоспита, Панагюрище

## ОБЗОР

Не доказало своето място през миналия век, съвременното лъчелечение (ЛЛ) отново се обсъжда в литературата и се прилага в мултидисциплинарния подход сред локалните методи при панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК). Статията привежда данни от доказателствената медицина, оформени по принципа GRADE, заедно с данни за системно лечение в неоадювантен, следоперативен и дефинитивен план. Обсъжда се и мястото му при изолирани локални рецидиви и олигометастатична болест. Изтъкват се предимства на съвременните техники за ЛЛ при конвенционално фракционирани схеми и модулирано по интензитета ЛЛ, като обемно модулирано ЛЛ, както и индикации за големи фракции при екстракраниална радиохирургия. Прилагат се осъвременените препоръки на ASTRO и ESMO.

## Увод

Оперативното лечение при ПДАК е метод на избор при резектабилен стадий. Но дори при локализирана болест успешно се оперират радикално под 20% и 5-годишна преживяемост показват под 25% от пациентите.<sup>1</sup> По аналогия лъчелечението (ЛЛ), като втори локален метод, следва да влезе в терапевтичния арсенал. Концепциите за мястото на предоперативна/индукционна

лечебна стратегия (ЛЛ) или лъчехимиолечение (ЛХЛ) цели да улесни радикалото отстраняване на тумора, да намали високия процент рецидиви както при резектабилни, така и при гранично резектабилни стадии. Когато това стане възможно, идва в съображение следоперативно осигуряване на локален и далечен контрол. Тук е мястото на следоперативното ЛЛ, респ. ЛХЛ. За съжаление, 80% от пациентите са в нерезектабилен стадий, при което се поставя

въпроса за дефинитивно лечение и овладяване на последващ рецидив. Дискутират се последователно всички лъчелечебни стратегии при различните стадии на ПДАК.

**Клиничен въпрос 1. Включването на предоперативно лъчелечение подобрява ли радикалността на оперативната интервенция?**

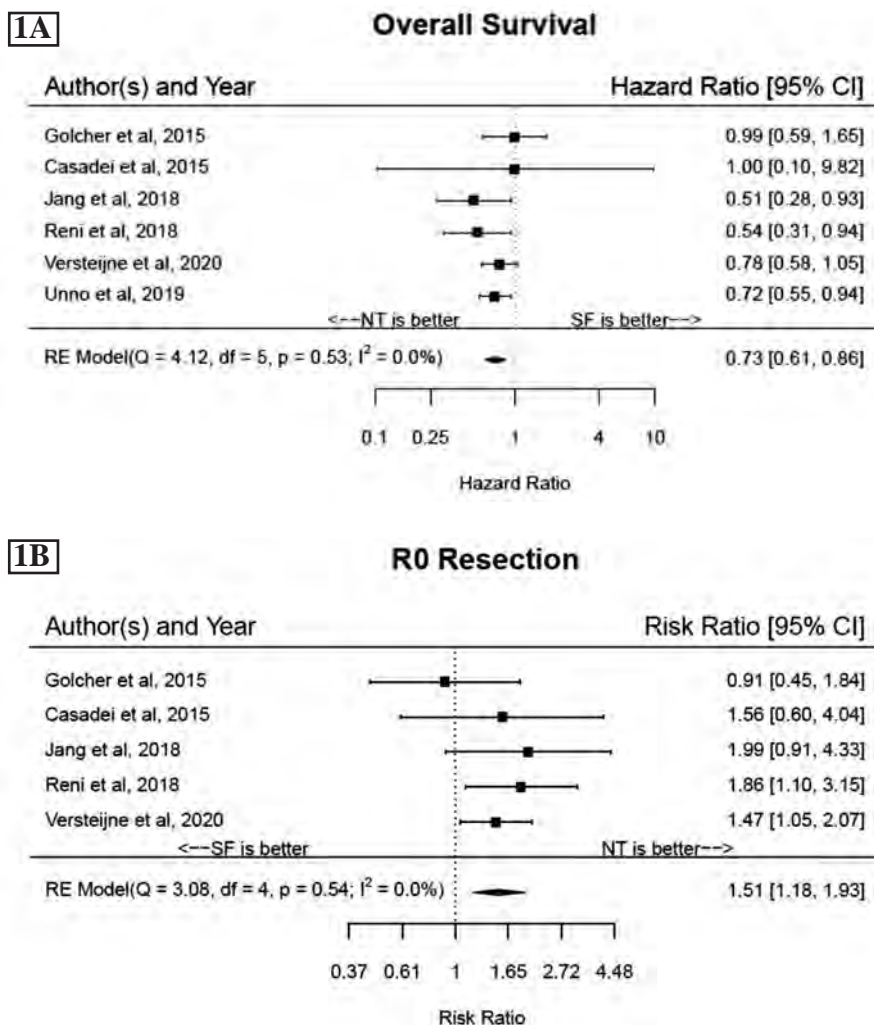
### Лъчелечение (лъчехимиолечение) в неоадювантен аспект

Исторически предоперативното ЛЛ със старите техники не се е наложило като метод, подобряващ резектабилността. Проучванията от последните 20 години на 20. век са с разочароващи резултати, главно поради техническите възможности на ЛЛ да реализира достатъчно големи дози при този лъчерезистентен карцином, с големи зони на облъчване, в които влизат здрави органи и тъкани с нисък лъчев толеранс (тежки радиационни усложнения). Доказателствената медицина обобщава проучвания със съвременно ЛЛ и едновременна химиотерапия (ХТ), сенсibiliзираща тумора, което има известен ефект върху далечното метастазирание и осигурява радикалност на евентуално последващо оперативно лечение.

Базиран на системата GRADE, последните препоръки на Американското дружество по радиационна онкология (ASTRO 2019) отговарят на няколко въпроса.<sup>1</sup> Първо, поставя се проблемът дали при пациенти с резектабилна/гранично резектабилна болест предоперативно ЛХЛ води до негативни резекционни граници и негативен патоморфологичен нодален стадий и дали увеличава общата преживяемост (ОП) в сравнение със самостоятелно хирургично лечение. Отговорът се дава в метаанализ на 6 проспективни рандомизирани клинични проучвания (РКП-я)

(850 болни с резектабилен и гранично резектабилен ПДАК), 4 от които са с ЛХЛ след индукционна ХТ. Анализира се и мястото на ЛХЛ в предоперативен (неоадювантен) план при пациенти с резектабилна/гранично резектабилна болест.<sup>2</sup> В анализ от типа „намерение за лечение“ авторите установяват близо 30% сигнификантно по-висока ОП при болните с предоперативно лечение (независимо от вида му) в сравнение с групата със самостоятелна хирургия (HR 0.73, 95%CI 0.61-0.86). Този ефект е независим от анатомичната класификация (резектабилен: HR 0.73, 95%CI 0.59-0.91; гранично резектабилен: HR 0.51, 95%CI 0.28-0.93), както и от вида на предоперативно лечение (ЛХЛ: HR 0.77, 95%CI 0.61-0.980; самостоятелна ХТ: HR 0.68, 95%CI 0.54-0.87) (Фиг. 1 а, в). Липсва сигнификантна разлика при общия процент резектабилност (RR 0.93, 95%CI 0.82-1.04, I<sup>2</sup> 39.0%), но предоперативното лечение повишава възможността за постигане на негативни резекционни линии (R0-резекция) (RR 1.51, 95%CI 1.18-1.93, I<sup>2</sup> 0%) и негативни лимфни метастази (RR 2.07, 95%CI 1.47-2.91, I<sup>2</sup> 12.3%) (Фиг. 1 а, в).<sup>2</sup> Няколко са ограниченията в този метаанализ: включва проучвания с малък брой болни, както с резектабилни, така и с гранично резектабилни карциноми, които имат различна анатомична характеристика и липсва единна дефиниция във включените проучвания. Последните са с голяма хетерогенност на схемите за ХТ, различни от съвременните лекарствени режими. Нито едно от проучванията не е двойно слъпо по отношение на предоперативната терапия, което потенциално води до отклонение в резултатите за негативни резекционни линии и негативен лимфен статус.

Обект на обсъждане също е и въпросът за последователността на прилагане на ЛХЛ след индукционна химиотерапия. Големи ретроспективни проучвания, прилагащи неоадювантен *gemcitabine* и ЛЛ за 2 седмици и



**Фигура 1.** А. Форест-плот анализ, показващ преимущество на неoadювантно лечение (ХТ и ЛХЛ) пред хирургия като първи метод на избор за ОП; В. Форест-плот анализ, показващ преимущество на неoadювантно лечение (ХТ и ЛХЛ) пред хирургия като първи метод на избор за R0-резекция (с любезното разрешение на J Clin Med)<sup>2</sup>

6-седмична ЛХЛ след системно лечение, показват ниска токсичност и сходен ефект. Проспективните изследвания са върху малки серии болни. Сравнителни резултати от фаза II проучване с 86 пациенти след предоперативно ЛХЛ показва средна ОП от 34 месеца срещу 7 месеца при тези без ЛХЛ ( $p < 0.001$ ).<sup>3</sup> Проспективно РКП върху 73 случая (прекъснато поради затруднение в набиране на пациенти) показва резултати след самостоятелна хирургия срещу хирургия след предоперативна ЛХЛ, без да демонстрира статистическа значима разлика – средна

ОП от 25 месеца при ЛХЛ срещу 18.9 месеца след самостоятелна операция ( $p = 0.79$ ).<sup>4</sup> Друго проспективно европейско проучване с 41 болни след ЛЛ с 50 Gy и едновременен 5-fluorouracil (5-FU) докладва 63% оперирани с 80.7% R0-резекция и с патологичен отговор в 50%.<sup>5</sup> По препоръка на ASTRO<sup>1</sup> институциите с мултидисциплинарен подход трябва да провеждат РКП за достоверност на изводите и решенията. На Табл. 1 са представени дози и резултати от неoadювантно ЛХЛ при локално авансирал или нерезектабилен ПДАК.<sup>6-9</sup>

**Таблица 1.** Най-многочислени групи пациенти в проучвания за локално напреднал или нерезектабилен ПДАК с конвенционално фракционирано ЛХЛ

Автор	Доза ЛЛ	Доза за фракция	Едновременна ХТ	Резултат	Токсичност
Ben Josef 2012 <sup>6</sup>	55 Gy	2.2 Gy	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup>	Ср. ОП 48.8 мес. ПББ 59%*	24% токсичност
Huguet 2047 <sup>7</sup>	56 Gy	2 Gy	Gemcitabine/5-FU (capecitabine)	Ср. ОП 23 мес. Лок. рец. 36%	4-5% см. 3-4 нехем. токсичност
Hammet 2016 <sup>8</sup>	54 Gy	1.8 Gy	Gemcitabine 800 mg/m <sup>2</sup> x 2 дневно	Ср. ОП 15.2 мес.	23% см. 3-4 нехем. токсичност
Youl 2014 <sup>9</sup>	52.5 Gy	1.75 Gy	Gemcitabine 40 mg/m <sup>2</sup> x 2 седм.	Ср. ОП 12.7 мес.	Не е доклад.

\* ПББ – преживяемост без болест

**Таблица 2.** Ретроспективни проучвания в група над 100 болни с гранично резектабилен ПДАК, провели предоперативна ЕКРХ и ХТ

Автор	Брой болни	Доза и лечение	Резултати	Токсичност
Chuong 2013 <sup>10</sup>	110	25 Gy/5 фр.; 35 Gy/5 фр. към съдове	96% R0-резекция; ОП 34.2 мес.	7% ≥ см. 3
Rajagopalan 2013 <sup>11</sup>	105	24 Gy/1 фр. 36 Gy/6 фр. 30 Gy/3 фр.	92% R0-резекция 47.5% пълен патол. отговор 1-зод. ОП 92%; 3-зод. ОП 51%	Без см. 3
Rashid 2016 <sup>12</sup>	100	Gemcitabine, docetaxel, capecitabine, а след това ЕКРХ 30-40 Gy/5 фр.	96% R0-резекция; ср ОП 18 мес.	Пог 5% см. 2

Поради големите обеми за ЛХЛ с конвенционално фракциониране на дозата (10 Gy седмично), водеща до по-силни лъчеви и комбинирани реакции, се поставя въпросът за алтернативно прилагане на екстракраниална радиохирургия (ЕКРХ) след неоадвантна ХТ. Индикациите за прилагане на ЕКРХ са тумор ≤ 6 см, разположен ≥ 1 см встрани от гастроинтестиналната мукоза, без данни за инвазия в съдове и липса на лимфогенни метастази. Туморният обем (GTV) следва да включва малки осигурителни гра-

ници.<sup>10</sup> На Табл. 2 са представени резултати от най-големите кохорти пациенти с гранично резектабилен ПДАК, провеждащи неоадвантна ХТ с проследяваща ЕКРХ. Кохортите, подходящи за ЕКРХ, са свършени различни от тези за конформално ЛХЛ (КнФЛХЛ), което затруднява оценката на резултатите. Макар че липсват РКП-я, има ретроспективни серии, които демонстрират безопасност на ЕКРХ, ако след нея образни методи позволяват радикална резекция (Табл. 2).<sup>11-13</sup>



### Заклучение 1

При селектирани пациенти с резектабилна болест може да се обсъжда предоперативно конвенционално фракционирано ЛХЛ след системна ХТ с цел постигане на по-добър локален контрол и подобрена ОП [ниско качество на доказателствата].

При селектирани пациенти с гранично резектабилна болест след неоадювантно химиолечение клиницистите биха могли да приложат предоперативна екстракраниална радиохирургия с цел постигане на по-добър локален контрол [ниско качество на доказателствата; ASTRO 2019<sup>1</sup>].

**Клиничен въпрос 2. Включването на дефинитивно лъчехимиолечение, сравнено със самостоятелна химиотерапия, носи ли полза при нерезектабилен ПДАК?**

При много пациенти с нерезектабилен тумор не е възможно хирургично лечение, независимо от снижението на стадия след неоадювантна терапия. Данните за успех на дефинитивното ЛЛ/ЛХЛ са противоречиви. Международно проспективно проучване (LAP-07) рандомизира болни за самостоятелна ХТ или за КнфЛЛ с 54 Gy и 5-FU след 4 курса *gemcitabine*-базирана ХТ. Липсва полза в ОП от добавянето на КнфЛЛ. Подобен е само локалният туморен контрол (ЛТК) и времето до ново онкологично лечение, което е свързано с по-добро качество на живот (КНЖ).<sup>7</sup>

Въпросът за ескалиране на дозата над 50.4 Gy, заедно с *gemcitabine*-базиран режим, не е решен еднозначно. При прилагане на съвременни лъчеви техники с ръководене на дишането и модулирано по интензитет ЛЛ (МИЛЛ) има подобряване на 2-годишната преживяемост без прогресия (ПБП) на 59% срещу 38% в историческата контрола. Във фаза III проучване ESOГ 4201 се документира 6месечна полза на ЛХЛ, сравнено със самостоятелен *gemcitabine*. Токсичността от *степен 3* е еднаква в двете схеми, но в

рамото с ЛХЛ токсичността от *степен 4* е достоверно повишена (38% срещу 6%).<sup>14</sup>

Възможността за прилагане на висока доза в малък обем, осигурена от дефинитивна ЕКРХ, е изследвано в многоцентрово фаза II проучване върху 49 пациенти, получили един цикъл *gemcitabine*, последван от 33 Gy в 5 фракции и продължаващи цикли ХТ. Докладвана е ОП от 13.9 месеца и следната гастроинтестинална токсичност: остра *степен ≥ 3* – 12.2% и късна *степен ≥ 3* – 8.5%.<sup>15</sup> В сборен анализ на 19 проучвания на 1009 болни с иноперабилен ПДАК приложението на ЕКРХ демонстрира < 10% късна гастроинтестинална токсичност и относително ефективен ЛТК – 73% на първа година.<sup>16</sup> Липсват РКП-я, сравняващи КнфЛЛ с ЕКРХ, които да дават категорични изводи. Ретроспективни серии от единични центрове показват обещаващи резултати за ефективност и безопасност на ЕКРХ като дефинитивно лечение в комплекс с ХТ.<sup>17</sup>

### Заклучение 2

Пациенти с локално авансирал ПДАК без снижение на стадия за резектабилност след неоадювантна ХТ подлежат на дефинитивно лечение като към системна химиотерапия следва да се приложи конвенционално фракционирано ЛХЛ или ЕКРХ в множество фракции без химиотерапия [умерено качество на доказателствата].

**Клиничен въпрос 3. Има ли онкологична полза от следоперативно лъчехимиолечение или от интраоперативно лъчелечение?**

Когато хирургията се е приемала за единствен потенциално лечим метод при ПДАК, честотата на локални и далечни рецидиви са варирали между 50-90%.<sup>19</sup> Индикациите за следоперативно ЛЛ са основани на високия процент рецидиви при пациенти с радикална операция, но с позитивни или

близки резекционни граници или с наличие на лимфни метастази, според разположението на тумора в глава или опашка на панкреаса.<sup>19</sup> Локалните рецидиви влияят силно върху морбидността на пациента – болки, улцерации, кървене, запушване, холангити, а ЛЛ в сложната област на горния абдомен винаги е било проблематично.

Още през 90-е години на 20. век започват големи рандомизирани проучвания за сравняване с едновременно ЛХЛ поради разочарования от стандартно прилаганата адювантната ХТ. В големите проучвания на GITSG<sup>20</sup>, ESPAC-1<sup>21</sup> и EORTC<sup>22</sup> третирането с ЛЛ е провеждано с по-стари техники, с конвенционално фракциониране за 5-6 седмици, ниски дози (40 Gy) и с прекъсване (сплит) поради комбинирана токсичност. От радиобиологичен аспект това ЛЛ се приема за неоптимално по доза и продължителност. Ролята на следоперативното ЛХЛ остава дискусабилна поради различни включващи критерии. Историческите контроли с ЛХЛ от гореспоменатите РКП-я (GITSG, ESPAC-1 и EORTC) показват разнопосочни резултати за ефективност. Критиката е към дизайна на проучванията с различни лечебни режими.<sup>23</sup>

Метаанализ от 5 РКП-я подкрепя ползата от адювантна ХТ, която е стандарт при резектабилен ПДАК.<sup>19-26</sup> В съвременната ера липсват достоверни данни от фаза III РКП-я за ЛХЛ с *gemcitabine*. Допълнителен анализ на RTOG 9704 демонстрира, че при ПДАК на главата и серумен маркер СА 19-9 < 90 U/L приложението на ЛХЛ води до повишаване на преживяемостта в сравнение с резултатите от CONKO-001.<sup>27</sup> Големи популационни серии подкрепят ролята на ЛХЛ: в база-данни от 11526 оперирани и третиранни следоперативно се докладва повишена преживяемост в сравнение с получилите самостоятелна адювантна ХТ.<sup>28</sup> Един SEER анализ от 2020 г. обобщава ле-

чението на всички цитирани проучвания върху 3219 пациенти и представя подобна полза за ЛХЛ срещу самостоятелна адювантна ХТ.<sup>29</sup> Друго многоцентрово проучване на Central Pancreas Consortium оценява ползата от ЛХЛ при 747 болни от 7 елитни болници при пациенти с лимфни метастази и позитивни оперативни граници.<sup>30</sup> Продължаващо проучване на същия консорциум върху 1130 пациенти показва, че адювантната ХТ допълнително намалява локалните рецидиви и хематогенните метастази, докато ЛХЛ намалява само локалните рецидиви при негативни резекционни граници, без влияние върху хематогенното метастазирание. В субгрупов анализ обаче липсва влияние върху локалните и хематогенните рецидиви и върху ОП при пациенти с позитивни оперативни граници, независимо от приложените схеми.<sup>31</sup> Няколко проучвания анализират влиянието на локализацията на тумора в панкреаса за решение за постоперативно ЛХЛ, без да се откроява значима разлика.

Оценката на ролята на ЕКРХ в следоперативен аспект е обект на малки институционални проучвания. По правило ЕКРХ е метод, позволяващ бързо започване на ХТ. Все още не е статистически достоверно оценена токсичността от ЕКРХ след хирургия.<sup>1</sup> Проучвания показват предимство на кратък курс ЕКРХ, реализиращ по-високи дози в туморния обем и по-ниски в коремните органи под риск, което позволява едновременно прилагане на интензивна адювантна ХТ.<sup>32</sup> Показания за ЕКРХ са позитивни резекционни граници  $\leq 1$  mm, близки до 1-2.5 mm към ретроперитонеум, съдове и перидуоденални мастни тъкани. Изводът на авторите е, че ЕКРХ е поносим метод, който позволява бързо започване на адювантна ХТ при пациенти с близки или позитивни резекционни граници.<sup>32</sup> След системен анализ на всички проучвания с ЕКРХ ръководството

на ASTRO приема, че поради липса на достатъчно данни добавянето на следоперативна ЕКРХ се препоръчва само в клинични проучвания или за събиране на данни в проследяващи регистри.<sup>1</sup>

Систематичен и метаанализ на 15 проучвания анализира 401 пациенти, третиран с хирургия плюс интраоперативно лъчелечение (ИОЛЛ) и 433 пациенти със самостоятелно оперативно лечение.<sup>3</sup> В друга група с 257 болни са анализирани хирургия, ИОЛЛ, самостоятелно ЛЛ и ЛХЛ и е сравнена с популация от 213 болни без ИОЛЛ; публикацията е след 2000 г., което показва промяна в лечебната стратегия с включване на ЛХЛ. Подгрупов анализ интерпретира средна ОП и рецидиви и докладва принос на ИОЛЛ за повишаване на ОП (8-23 месеца) срещу самостоятелна хирургия (6.5-12 месеца) (HR 1.20; 95%CI 1.06-1.37,  $p = 0.005$ ) и достоверно снижение на локални рецидиви (RR 0.7; 95%CI 0.51-0.97,  $p = 0.03$ ). В групата с хирургия, ИОЛЛ, самостоятелно ЛЛ и ЛХЛ, сравнена с популация без ИОЛЛ, също категорично се доказва подобрена средна ОП (HR 1.16; 95%CI 1.01-1.34,  $p < 0.05$ ). По данни от 8 проучвания няма повишаване на усложнения при добавяне на ИОЛЛ (41.4% срещу 40.7%) (RR 0.95; 95%CI 0.73-1.23,  $p = 0.703$ ). Следоперативната морбидност е изследвана при 336 болни от 4 проучвания: в 10% е регистрирана фистула на панкреас, в 7.4% – забавено изпражнение на стомах и в 6.5% – абдоминални инфекции. В 7 проучвания метаанализ не демонстрира влияние на ИОЛЛ върху смъртност (4.3% срещу 4.0%) (RR 1.07; 95%CI 0.44-2.63). Най-отчетлив е приносът на ИОЛЛ в мултидимодалния подход (операция, ИОЛЛ, самостоятелно ЛЛ и ЛХЛ) ( $p = 0.005$ ). Стабилността на анализа е потвърдена чрез метод за последователно изключване на всяка една публикация. В групите, лекувани след 2000 г., ползата на ИОЛЛ е по-значима.<sup>33</sup>

### Заклучение 3

Решението за средоперативно конвенционално фракционирано ЛХЛ трябва да бъде взето при оценка на индивидуалния риск: лимфни метастази и позитивни резекционни граници, независимо от локализацията на тумора в панкреаса. Трябва да бъде поискано мнението на пациента за прилагане на по-агресивно лечение и за ранна и късна токсичност, заедно с уведомяване за очакван ефект върху туморния контрол, но не и върху преживяемостта [умерено качество на доказателства]. Препоръчително е следоперативното ЛХЛ да бъде включено 4-6 месеца след системно химиотерапевтично лечение. Видът и продължителността на ХТ зависи от клиничния стадий, състоянието на пациента и коморбидността му. Пациенти с добър пърформанс статус (ECOG 0-1) подлежат преди ЛЛ на ХТ с режим FOLFIRINOX. Възрастни пациенти с добър пърформанс статус (ECOG 0-1) преди ЛЛ подлежат на ХТ с *gemcitabine* или *gemcitabine/nab-paclitaxel*. Продължителността на ХТ зависи от толеранса (2-6 месеца) и отговора на лечението (без прогресия) [умерено качество на доказателства]. Поради липса на достатъчно данни ръководството на ASTRO препоръчват прилагане на следоперативна ЕКРХ само в клинични проучвания или за събиране на данни в проследяващи регистри. При резектабилен ПДАК с висок риск за рецидив клиницистите биха могли да обсъждат добавяне на ИОЛЛ по време на операция или в комбинация между хирургия, ИОЛЛ и едновременно ЛХЛ [високо качество на доказателства].

**Клиничен въпрос 4. Резекция, лъчехимиолечение или екстракраниална радиохирургия е най-ефективен и най-поносим метод при изолиран локорегионален рецидив след резециран ПДАК или при олигометастатична болест?**

Критериите за избор на адекватен метод включват оценка за локален туморен контрол, ОП и токсичност. Направен е метаанализ на 162 проучвания и са оценени възможните лечебни методи. След реоперация (39 проучвания) е установена средна ОП от 16.1 месеца (95%СІ 4.9-22.1,  $I^2$  52%), при 40 проучвания с ХТ – 14.9 месеца (95%СІ 7.5-18.9,  $I^2$  63%), в 37 проучвания след ЛЛ – 13.8 месеца (95%СІ 5.6-17.0,  $I^2$  59%) и в 10 проучвания за най-добри поддържащи грижи (НДПГ).<sup>34</sup> През 2017 г. година е публикуван и втори систематичен анализ на 18 ретроспективни проучвания върху 313 пациенти<sup>35</sup>: при 100 болни (8 проучвания) е извършена ререзекция, при 153 болни (7 проучвания) е проведено ЛХЛ, а при 60 болни – ЕКРХ. От лекуваните 153 болни в 3 проучвания за изолиран локорегионален рецидив се описват резултати след ЛХЛ, а в 3 проучвания – след самостоятелна ХТ. Едно проучване събира пациенти с различен вид лечение – ЛХЛ, самостоятелна ХТ и самостоятелни НДПГ. Резултатите показват морбидност от 29% след ререзекция, от 54% – след ЛХЛ и най-малко след ЕКРХ – от 3%; смъртността е съотв. 3%, 1% и 1%. Повечето болни имат дълъг светъл период преди рецидив. Докладваната ОП за трите метода е съотв. 32, 19 и 16 месеца. Средната ОП изглежда по-висока след ререзекция (16-32 месеца) в сравнение с ЛХЛ (16-19 месеца) и ЕКРХ (9-16 месеца). Пациентите след ререзекция са с по-дълъг свободен интервал от първа операция до рецидив, което обяснява положителните резултати в групите с ЛХЛ и ЕКРХ. Усложненията от хирургията обаче правят другите два метода по-неинвазивни и по-носими като спасително лечение.<sup>35</sup> Изводът е, че локалното лечение е резонно и с добра преживяемост. Заклученията от двата анализа са сходни и показват, че поради хетерогеност на данните се налагат РКП-я, за да се препоръча най-ефективно лечение.

Мултидисциплинарен тим следва да определи индикациите, балансирайки ползата от лечение и КНЖ.

Друг важен въпрос, дискутиран в проучванията, е безопасността на повторното ЛЛ при изолиран локорегионален рецидив и методът на избор. По този проблем липсват систематични и/или метаанализи. Съществуват единични ретроспективни и проспективни проучвания с малочислени кохорти (15-85 пациенти), обобщени в литературен обзор, като от цитираните 14 проучвания само 5 (170 болни) включват ЕКРХ. Тя е приложена не само при рецидиви, а и при локално авансирал тумор и позитивни резекционни граници. Проучени са 3-5 фракции при средна доза 25-27 Gy. Показателят за ЛТК на първа година варира от 100-78%, със средната продължителност от 8-10 месеца, според предишния успех на лечението и интервала до рецидив. Около 10-20% развиват ранни лъчеви реакции от *степен* 2, а единични случаи са с токсичност от *степен* 3.<sup>36-39</sup> Присъщата агресивност на ПДАК извежда системната ХТ като особено важна за контролиране на метастазирането.<sup>40</sup> Прилагането на ЕКРХ има предимство, че може да се провежда между химиотерапевтичните курсовете за 3-5 дни и с нисък токсичен профил върху предварително облъчван терен.<sup>41</sup> Проучванията върху олигорецидив показват, че при проява в интервал под 9 месеца след радикално лечение третирането му с ЕКРХ трябва да се предшества от 2-6 курса системна терапия. При рецидиви в рамките на 6-20 месеца успехът на повторно облъчване чрез ЕКРХ се повишава. Изводите за ролята на повторно облъчване чрез ЕКРХ се базират на малък брой ретроспективни данни и се характеризира с нехомогенност на кохортите.<sup>36-39</sup>

При хематогенни рецидиви ролята на локалния метод (операция или ЛЛ) е свързан с понятието олигометастатична болест.



При ПДАК основно внимание се обръща на локалното лечение на парааортални и чернодробни метастази. База-данни докладват успешно лечение на чернодробни метастази от различни тумори, като само около 5% са от ПК със средна ОП от 6 месеца и едногодишна ОП в 18%. Систематичен анализ на Ghidini<sup>41</sup> разглежда хирургия, радиофректентна аблация, HIFU електропорация, трансартериална хемоемболизация, радиоемболизация с *Yttrium-90* микросфери и ЕКРХ. От 17 проучвания само 8 са върху локално лечение, 3 проучвания са за ЕКРХ, от които само 5% са за олигометастатичен ПДАК. Предлагат се комбинация от фактори, които биха могли да селектират биологично по-ниско агресивни случаи, при които ползата от ЕКРХ да е значителна в комбинация с агресивна ХТ: серумни маркери: СА-19-9 под 200 U/ml, СЕА под 2.9 ng/ml, CYFRA 21-1  $\leq$  2.7 ng/ml, съотношение неутрофили/лимфоцити  $\leq$  3.75, CRP  $\leq$  1 mg/dl, билирубин  $\leq$  1 mg/dl, албумин над 35 g/L, ECOG под 2, олигометастатична болест главно в черен гроб и единични екстрахепатални метастази.<sup>41</sup> Анализ на база-данни на Германското дружество по радиационна онкология (DEGRO) върху ЕКРХ и чернодробни метастази събира информация от 17 германски и швейцарски центрове с 474 пациенти, от които само 24 са с ПДАК (5%). Показана е тенденцията за по-добър ефект от ЕКРХ при по-късно появили се метастази, както и повишаване на биологично ефективната доза (BED) с подобряване на лъчевите техники до 130 Gy, дадени в 1-3-5 фракции. Ранната лъчева токсичност е под 1%, а късната – около 1.4%: повишаване на чернодробни ензими (1 пациент), чернодробна фиброза (3 пациенти) и некроза в метастаза (1 пациент).<sup>42</sup>

### Заклучение 4

При изолиран локорегионален рецидив от резециран ПДАК в мултидисциплинарен

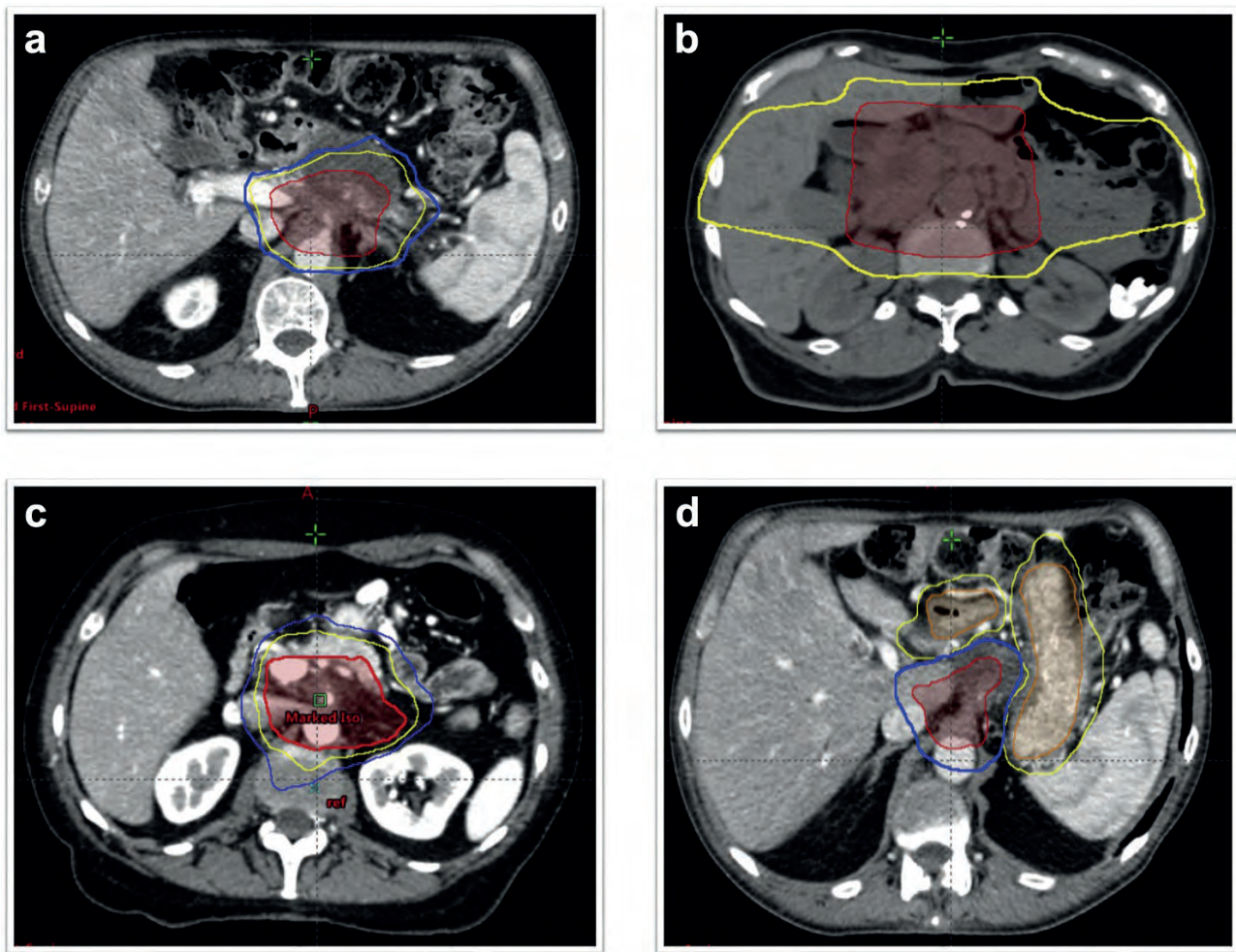
екип би могло да обсъжда с еднакъв успех ререзекция или ЛХЛ, или ЕКРХ, според състоянието на пациента [ниско качество на доказателства]. След конвенционално фракционирано ЛХЛ при изолиран локорегионален рецидив от резециран ПДАК в мултидисциплинарен екип би могло да се обсъжда повторно облъчване с ЕКРХ пред ререзекция или конвенционално фракционирано ЛХЛ [ниско качество на доказателства]. При олигометастази от ПДАК (предимно в черен гроб и парааортални лимфни възли) прилагане на ЕКРХ би могло да се обсъжда като алтернатива на други локални методи (хирургия, радиофректентна аблация, електропорация и метаболитна радионуклидна терапия с *yttrium-90* [ниско качество на доказателства]).

### Клиничен въпрос 5. Съпоставими ли са съвременните лъчелечебни техники и дози при различните индикации за ПДАК?

Навлизането на ЛЛ в съвременния арсенал на мултидисциплинарния подход в различните стадии на ПДАК е ясно формулирано в препоръките на ASTRO 2019. Те акцентират върху детайли за техниките на перкутанно ЛЛ, формулирайки го главно в два аспекта.

Конвенционално фракциониране на дозата в съчетание с неоаглювантна или едновременна ХТ. Проучвания безспорно доказват, че планираща техника за МИЛЛ, главно чрез т.нар. обемно модулирано ЛЛ (ОМЛЛ) е съвременният метод на избор за облъчване при ПДАК (Фиг. 2). Това се отнася за всички тактики на включване на ЛЛ – предоперативно, следоперативно или дефинитивно. Систематичен анализ сравнява токсичността на ЛЛ с по-високо технологичното МИЛЛ в 13 проучвания срещу 7 изследвания върху триизмерно ЛЛ с едновременно прилагане на сареситавин или gemcitabine.<sup>43</sup> Липсва разлика в преживяемостта между двете лъчеви техники, но в проучванията с МИЛЛ





**Фигура 2.** Сравнение на ОП според ЛЛ техника: МИЛЛ срещу 3-измерно конформално ЛЛ ( $p < 0.006$ )<sup>43</sup> (с алобезното разрешение на Radioth. Oncol). Пациент лекуван по протокола RTOG 1201 за ескалиране на дозата 63 Gy в 28 фракции (линиите в КТ показват изодозите: червената – 63 Gy, жълтата – 55 Gy, синята – 45 Gy); (b) стандартно прилагане на 4-полева техника при 3-измерно планиране: червена линия – 50.4 Gy изодоза, жълтата – 30 Gy изодоза, която получават органи под риск, част от стомах и дуоденум, водещо до гастроинтестинална ранна и късна токсичност; (c) болен, облъчен до 67.5 Gy в 15 фракции – червена линия, жълтата – 50 Gy изодоза и синя – 45 Gy изодоза; (d) друго ниво на облъчване – показан е дозиметричен план с МИЛЛ, избягващо облъчване на дуоденум и стомах (в оранжево); туморът получава 63 Gy в 15 фракции – червена линия, синя – 50 Gy изодоза около него<sup>44</sup> (с алобезното съдействие на Dr Lauren Colbert, MD Anderson Hospital)

се доказва достоверно по-нисък дял на гастроинтестинална токсичност за гадене и повръщане от степен 3 – 7.8% срещу 13.4% ( $p < 0.001$ ) и за диария – 2% срещу 11.6% ( $p < 0.001$ ). Късната токсичност от степен 3 е достоверно по-ниска при прилагане на МИЛЛ – 5% срещу 10.6% ( $p = 0.017$ ). В проучване на MD Anderson Cancer Center биологично еквивалентна доза над 70 Gy, постиг-

ната чрез 15 фракции с по 4 Gy с МИЛЛ, демонстрира по-висока ефективност за ОП и за намаляване на локорегионални рецидиви в сравнение с триизмерно ЛЛ с 28 фракции до 50.4 Gy.<sup>44</sup> Само 1 от 200 пациенти развива остра токсичност от степен 3; това се постига с МИЛЛ и води до интерес към по-високи дневни фракции чрез ЕКРХ или друго качество на лъчението. Въпросите за

*Таблица 3. Препоръки на ASTRO при конвенционално фракциониране на дозата за различни индикации<sup>1</sup>*

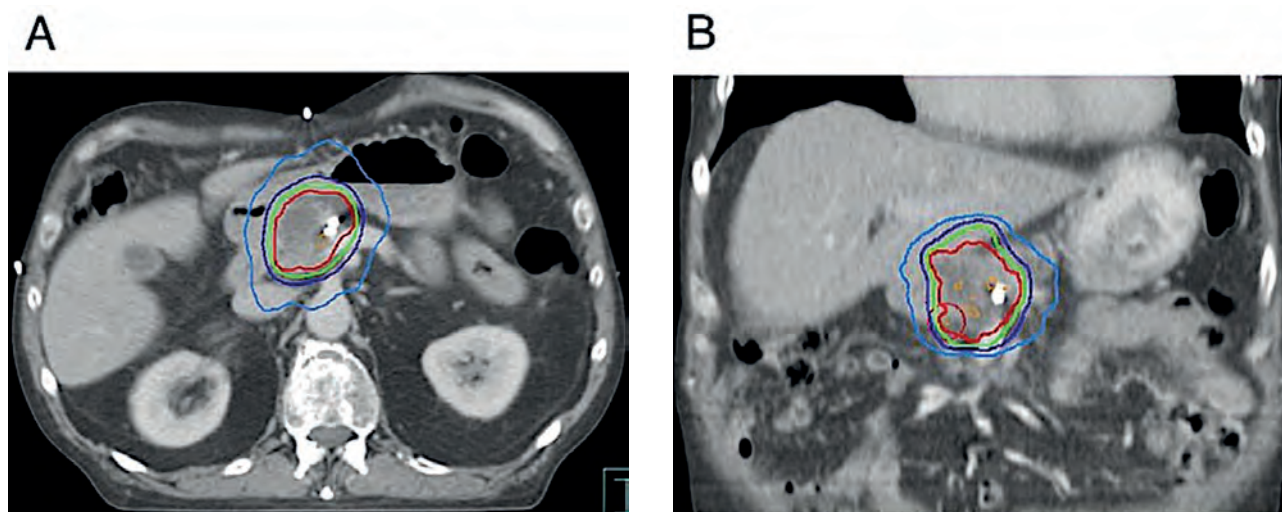
Препоръка	Препоръчителност	Достоверност	Консенсус %
При резециран ПДАК за постоперативно КнФЛХЛ – 45-50 Gy с 1.8-2.0 Gy фракция, с 5-FU-базирана на ХТ	Силна	Умерена	100
При гранично резектабилен ПДАК за предоперативно КнФЛХЛ с ХТ – 45-50.4 Gy с 1.8-2.0 Gy фракция	Условна	Ниска	100
При локално авансирал ПДАК за дефинитивно КнФЛХЛ с ХТ – 50.4-56 Gy с 1.75-2.2 Gy фракция	Силна	Умерена	85%

подходящите дози е дискутиран пространно и зависи от големината на обемите. На Табл. 3 са цитирани препоръките на ASTRO за различни индикации при ПДАК и за конвенционално фракционирано ЛХЛ.

*Предимства на ЕКРХ при различни индикации за ПДАК.* Главно предимство на ЕКРХ е облъчване в малък обем, с висока единична фракция с висок градиент, осигуряващ бърз спад на екстремно високата доза в околни здрави тъкани (Фиг. 3). Това изисква техника от най-високо технологично ниво –позициониране, определяне на необходимите обеми, използване на маркери за оценка на движение на тумора с дишането, дозиметрично планиране с МИЛЛ, верифициране на дозиметричния план, ежедневно контролиране на съвпадението на обемите, възможности за т.нар. tracking. В мултидисциплинарния подход ЕКРХ дава възможност за бързо включване на ЛЛ в рамките на системното лечение. Табл. 4 обобщава препоръките на ASTRO за различни индикации на ЕКРХ при ПДАК. В специализираната литература и могат да се намерят детайлни препоръка за специалисти лъчетерапевти, но те излизат извън обсега на тази учебна статия.

## **Заключение 5**

Съвременно лъчелечение при ПДАК се препоръчва да се извършва само в профилирани клиници с експертиза за тази туморна локализация, разполагащи със съвременни средства за планиране, дозиметрия и верификация. Ръководството на ASTRO обръща особено внимание на всички фази от ЛЛ, независимо дали е с конвенционално фракциониране на дозата или ЕКРХ: планиращият скан (4D) следва да се проведе при стриктна имобилизация и регулиране на дишането (загържане при дълбоко издишване, а по-ефективно – при дълбоко вдишване); прилагане на контраст както за паренхимна фаза на изобразяване на панкреаса, така и за портална венозна система; при движение на обема над 1 cm задължително се прилага сканиране и образно ръководено дишане. Идеален метод е имплантиране на маркери в панкреаса за минимизиране на облъчвания обем и верификация на облъчването във фазите на дишане. Дозиметричните техники трябва да са тип МИЛЛ, като се предпочита МОЛЛ поради по-кратко време на лъчевите сеанси с възможност за образно ръководене на ЛЛ. Задължителна е ежедневна верификация.



**Фигура 3.** Разпределение на дозата от екстракраниална радиохирургия 27 Gy в 3 фракции в триизмерен вид: оранжева изодоза – 27.81 Gy, червена изодоза – 27.0 Gy, тъмносиня – 21.6 Gy, светло синя извън тумора в органите под риск – 13.5 Gy (50%)

**Таблица 4.** Препоръки на ASTRO за ЕКРХ при различни индикации<sup>1</sup>

Препоръка	Препоръчителност	Достоверност	Консенсус %
При резециран ПДАК, индициран за ЕКРХ в зоната на главата на панкреаса, се спазват детайлни препоръки за ограничаване на облъчвания режим	Силна	умерена	100
При гранично резектабилен ПДАК – предоперативна ЕКРХ с 30-33 Gy с 6.0-6.6 Gy фракция, с едновременно свърхдозирание до 40 Gy в ангажирани съдове	условна	умерена	100

Ръководството на ASTRO предлага подробности по очертаване на туморните обеми, вариации при дишане, стриктно съблюдаване на толерантните дози в бъбреци, черен дроб, дуоденум, стомах, тънки черва и гръбначен стълб. За прилагане на ЕКРХ се селектират тумори  $\leq 6$  cm, разположени  $\geq 1$  cm от гастроинтестиналната мукоза, без данни за инвазия в съседни органи и без големи лимфни метастази. Методът следва да се избягва при директна инвазия на черво или стомах, доказана чрез КТ, магнитнорезонансна томография или ендоскопия. При повторно облъчване се предпочита по възможност ЕКРХ пред КнФАЛ поради високата предишна доза за нисък токсичен профил. Едновременното

ЛХЛ следва да се извършва след мултидисциплинарно обсъждане и в клиника с експертиза за двата лечебни метода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Palta M, D. Godfrey, K Goodman, et al. Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline Practical Radiation Oncology, 2019, 2-55
2. Clody JM, Heh V, Pawlik TM, et al. Neoadjuvant therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2020; 9 (4): 1129
3. Clody JM, Crane CH, Koay EJ, et al. Impact of hypofractionated and standard fractionated chemoradiation before pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2016; 122 (17): 2671-2679



4. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2015; 191 (1): 7-16
5. Le Scodan R, Mornex F, Girard N, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann Oncol* 2009; 20 (8): 1387-1396
6. Ben-Josef E, Schipper M, Francis IR, et al. A phase I/II trial of intensity modulated radiation (IMRT) dose escalation with concurrent fixed-dose rate gemcitabine (FDR-G) in patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84 (5): 1166-1171
7. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: The LAP07 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315 (17): 1844-1853
8. Huguet F, Hajj C, Winston CB, et al. Chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer achieves a high rate of R0 resection. *Acta Oncol.* 2017; 56 (3): 384-390
9. Youl M, Hashem S, Brade A, et al. Induction gemcitabine plus concurrent gemcitabine and radiotherapy for locally advanced unresectable or resected pancreatic cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014; 26 (4): 203-209
10. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86 (3): 516-522
11. Rajagopalan MS, Heron DE, Wegner RE, et al. Pathologic response with neoadjuvant chemotherapy and stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally-advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 2013; 8: 254
12. Rashid OM, Pimiento JM, Gamenthaler AW, et al. Outcomes of a Clinical Pathway for Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (4): 1371-1379
13. Ikeda M, Ioka T, Ito Y, et al. A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (1): 163-169
14. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19 (9): 1592-1599
15. Myrehaug S, Sahgal A, Russo SM, et al. Stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer: recent progress and future directions. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16 (5): 523-530
16. Petrelli F, Comito T, Ghidini A, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer: A systematic review and pooled analysis of 19 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 97 (2): 313-322
17. Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2015; 54 (7): 979-985
18. Moningi S, Dholakia AS, Raman SP, et al. The role of stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer: A single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (7): 2352-2358
19. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, et al. Pancreatic Cancer Meta-analysis Group. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1372-1381
20. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120 (8): 899-903
21. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200-1210
22. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230 (6): 776-782
23. Boyle J, Czito B, Willett C, Palta M. Adjuvant radiation therapy for pancreatic cancer: a review of the old and the new. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6 (4): 436-444
24. Neuhaus P, Riess H, Post S, et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC) *J Clin Oncol* 2008; 26 (15[suppl.]

25. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304 (10): 1073-1081
26. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389 (10073): 1011-1024
27. Berger AC, Winter K, Hoffman JP, et al. Five year results of US intergroup/RTOG 9704 with postoperative CA 19-9  $\leq$ 90 U/mL and comparison to the CONKO-001 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84 (3): e291-297
28. Kooby DA, Gillespie TW, Liu Y, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival after pancreatic cancer resection: an appraisal of data from the national cancer data base. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (11): 3634-3642
29. Hazard L, Tward JD, Szabo A, Shrieve DC. Radiation therapy is associated with improved survival in patients with pancreatic adenocarcinoma: results of a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry data. *Cancer* 2007; 110 (10): 2191-2201
30. Merchant NB, Rymer J, Koehler EA, et al. Adjuvant chemoradiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: who really benefits? *J Am Coll Surg*. 2009; 208 (5): 829-838
31. Parikh AA, Maiga A, Bentrem D, et al. Adjuvant therapy in pancreas cancer: does it influence patterns of recurrence? *J Am Coll Surg* 2016; 222 (4): 448-456
32. Rwigema JC, Heron DE, Parikh SD, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy for resected pancreatic adenocarcinoma with close or positive margins. *J Gastrointest Cancer* 2012; 43 (1): 70-76
33. Jin L, Shi N, Ruan S, et al. The role of intraoperative radiation therapy in resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2020; 15: 76
34. Groot VP, van Santvoort H, Rombouts S, et al. Systematic review on the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after surgery; resection, chemoradiotherapy and SBRT. *HPB* 2017; 19: 83-92
35. Li J, Wang Z, Li A-M, et al. Analysis of the efficacy, safety and survival factors of stereotactic body radiation therapy in patients with recurrence of pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl. 4): 448-448
36. Trakul N, Koong AC, Chang DT. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol* 2014; 24: 140-147
37. Wild AT, Hiniker SM, Chang DT, et al. Re-irradiation with stereotactic body radiation therapy as a novel treatment option for isolated local recurrence of pancreatic cancer after multimodality therapy: experience from two institutions. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4 (4): 343-351
38. Koong AJ, Toesca DAS, von Eyben R, et al. Reirradiation with stereotactic body radiation therapy after prior conventional fractionation radiation for locally recurrent pancreatic adenocarcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2017; 2 (1): 27-29
39. Suter P, M. Bernard, H. Wang, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally progressive and recurrent pancreatic cancer after prior radiation. *Front Oncol* 2018; 8: 52-55
40. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: 56-68
41. Ghidini M, A. Petrillo, M. Salati, et al. Surgery or locoregional approaches for hepatic oligometastatic pancreatic cancer: myth, hope, or reality? *Cancers (Basel)* 2019; 11 (8): 1095
42. Andratschke N, Alheid H, Allgäuer M, et al. The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases. *BMC Cancer* 2018; 18 (1): 283
43. Bittner M-I, Grosu A-L, Brunner TB. Comparison of toxicity after IMRT and 3D-conformal radiotherapy for patients with pancreatic cancer – A systematic review. *Radiation Oncol* 2015; 114 (1): 117-121
44. Colbert LE, Moningi S, Chadha A, et al. Dose escalation with an IMRT technique in 15 to 28 fractions is better tolerated than standard doses of 3DCRT for LAPC. *Adv Radiat Oncol* 2017; 2: 403-415



---

**БИОМАРКЕРИ ЗА РИСК ОТ ТРОМБОЗА И  
АНТИКОАГУЛАНТНИ СТАТЕГИИ ПРИ ПАНКРЕАСЕН  
ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ**

---

**проф. д-р Милена Станева, дм**

Аджибатем Сити Клиник, УМБАЛ *Tokyo*, София



# БИОМАРКЕРИ ЗА РИСК ОТ ТРОМБОЗА И АНТИКОАГУЛАНТНИ СТАТЕГИИ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

проф. д-р Милена Станева, дм

Аджубадем Сити Клиник, УМБАЛ Токуда, София

## ОБЗОР

Тромбозата, свързана със злокачествена болест, е основен клиничен проблем. Пациентите с панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) са с висока честота на развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) спрямо другите видове неоплами, като средната честота варира от 17% до 57%. По дефиниция ВТЕ включва дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен тромбоемболизъм (БТЕ). Други прояви на венозна тромбоза са също катетър-асоциирани тромбози (КАТ) и тромбоза на висцералните вени (портална, лиенална, мезентериални и чернодробни), които се установяват приблизително при 30-50% от всички съобщени ВТЕ събития. При ПДАК клиниката на ВТЕ представлява животозастрашаващо усложнение и е свързан с по-лоша прогноза. Статията дискутира въпроси за оценка на риска от ВТЕ, профилактика и лечение на ВТЕ при пациенти с ПДАК, като препоръките са базирани главно на съвременните клинични ръководства на American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Hematology (ASH) и International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC).

## Увод

През 1865 г. *Armand Trousseau* първи предлага асоциация между идиопатична мигрираща венозна тромбоза и окултна злокачествена болест, малко преди сам да развие тромбоза на вена на горен крайник и по-късно да почине от карцином на стомаха.<sup>1, 13</sup> По-късно *Rudolf Virchow* описва многофакторна патогенеза на тромбоемболичните усложнения, широко известна като триада на *Virchow*, включваща хиперкоагулация, ен-

готелно увреждане и забавен кръвоток.<sup>1</sup> Тромбозата, свързана със злокачествена болест, е основен клиничен проблем. Пациентите с ПДАК са с висока честота на развитие на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) спрямо другите видове неоплами, като средната честота е 14 събития на 100 пациенти годишно.<sup>2</sup> По дефиниция ВТЕ включва дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен тромбоемболизъм (БТЕ). Други прояви на венозна тромбоза при пациенти с ПДАК са също катетър-асоциирани тромбози (КАТ)

и тромбоза на висцералните вени (портална, лиенална, мезентериални и чернодробни), които се установяват приблизително при 30-50% от всички съобщени ВТЕ събития.<sup>3</sup> Независимо дали е симптоматичен, или асимптоматичен, ВТЕ е силно свързан с висок процент на смъртност при пациенти със злокачествена болест.<sup>5,6</sup> Поради това са създадени различни таблици за предсказване на риска от ВТЕ (ТПР). При пациентите с ПДАК съществува значим риск както от развитие на ВТЕ, така и риск от кървене, поради което приложението на антикоагулант за профилактика и лечение е клинично предизвикателство.

В тази статия се дискутират въпросите за оценка на риска от ВТЕ, профилактиката и лечението на ВТЕ при пациенти с ПДАК, като препоръките се основават на съвременните ръководства на American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>7</sup>, American Society of Hematology (ASH)<sup>8</sup>, International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC)<sup>9</sup> и NCCN Clinical Practice Guidelines<sup>10,11</sup>.

## Епидемиология и прогноза на ВТЕ при ПДАК

По правило ПДАК е злокачествена болест, свързана с най-високата честота на ВТЕ.<sup>12</sup> За първи път през 1938 г. се съобщава за силна връзка между ПДАК и ВТЕ в проучване, включващо 4258 последователни аутопсии, при които се установява ВТЕ при 56.2% от пациентите с ПДАК срещу 15-25% при друг вид карцином.<sup>13</sup> Според използваните диагностични методи докладваната честота на ВТЕ при ПДАК в ретроспективни кохорти варира от 5% до 41%.<sup>14-16</sup> През 2021 г. *Mulder FI, et al.*<sup>17</sup> публикуват резултати от голямо кохортно популационно проучване, в което се установява, че честотата на ВТЕ, свързана с ПДАК, се е удвоила в периода от 1997 г. до 2017 г. поради увеличаване

на разпространението на карцинома, подобрена преживяемост, напреднала възраст на пациентите и по-добро диагностициране на случайни ВТЕ-и с рутинно използване на компютър-томография (КТ).

## Рискови фактори за ВТЕ при ПДАК

При пациенти със злокачествена болест ВТЕ е многофакторно увреждане, което включва стигми, свързани с тумора, с лечението и с пациента. В проучване на пациенти с ПДАК на California Cancer Registry се съобщават резултати от мултивариационен анализ на потенциални рискови фактори, свързани с ВТЕ, в рамките на една година от диагностицирането му при 6712 пациенти.<sup>18</sup> При диагностициране на карцинома пациенти с метастази имат 3.3 пъти по-висок риск от ВТЕ, отколкото тези с локална болест. По-специално, около 70% и 90% от пациентите са починали съответно в рамките на 1 и 2 години от диагностициране на ПДАК. Според данни от Danish Registry честотата на ВТЕ е най-висока през първата година след диагностициране на ПДАК – 56.1% на 1000 човеко-години (95%CI 39.9-78.8) и намалява до 24.4% на 1000 човеко-години през втората година (95%CI 7.9-75.8)<sup>13, 19</sup>, което по всяка вероятност се дължи на повече терапевтични интервенции и хоспитализации през този период. *Blom et al.*<sup>14</sup> в кохортно проучване, включващо 202 последователни пациенти с ПДАК, съобщават, че индивиди с тумор на тяло и опашка имат 2-3 пъти по-висок риск от ВТЕ в сравнение с тумор на глава.<sup>13</sup> Макар че туморите в тяло и опашка при диагностициране са свързани по-често с далечни метастази, отколкото туморите на глава (70% срещу 47%), след коригиране за далечни метастази, възраст и пол тези тумори все още корелират с увеличен риск за ВТЕ (съотв. HR 1.6; 95%CI 0.4-5.9 срещу 2.5; 95%CI 0.9-7.4).<sup>14</sup> Пациентите, лекувани

с химиотерапия (ХТ), са с 4.8 пъти по-висок риск (95%СІ 1.1-20.8) от ВТЕ в рамките на 3 месеца след преустановяване на лечението, докато при лъчелечение (ЛЛ) рискът не се увеличава.<sup>14, 15</sup> Пациенти, преживели операция по повод карцином, в първите 30 постоперативни дни имат 4.5 пъти по-висок риск от ВТЕ срещу оперирани без карцином. В голямо проспективно кохортно проучване ВАСАР-VTE се установява<sup>3, 20</sup>, че честотата на ВТЕ не се различава статистически в групите с ПДАК, лекувани с *gemcitabine*-базирана терапия или с режим FOLFIRINOX. Пациенти с карцином, които развиват ВТЕ, имат по-кратка обща преживяемост (ОП) в сравнение с тези без ВТЕ, но с подобен стадий на тумора и противотуморно лечение.<sup>21</sup> В проучване от California Cancer Registry на 235149 пациенти със злокачествена болест, от които 6712 са с ПДАК, коригиран според възраст, раса и стадий, ВТЕ е значителен предиктор за намалена преживяемост през първата година за всички видове карцином (95%СІ 1.6-4.2,  $p < 0.01$ ), а когато се измерва в личностно време, честотата на ВТЕ през първата година след диагностициране е най-висока сред пациенти с метастатичен ПДАК (20.0 събития на 100 пациенто-години).<sup>22, 23</sup> В проучване ВАСАР-VTE пациенти, развиващи ВТЕ по време на проследяване, имат по-кратка преживяемост без прогресия (ПБП) дори след корекция за стадий и други рискови фактори за ПБП – 6.66 срещу 9.56 месеца (HR 1.74; 95%СІ 1.19-2.54,  $p = 0.004$ ). Началото на ВТЕ също е свързано с по-кратка ОП дори след корекция за възраст, стадий и други рискови фактори – 9.13 срещу 14.55 месеца (HR 2.02; 95%СІ 1.57-2.60,  $p = 0.004$ ). Пациенти с ПДАК, които развият ВТЕ след влизане в проучването, имат по-висока смъртност в сравнение с тези без ВТЕ – 109 от 152 (72%) пациенти с ВТЕ са починали срещу 343 от 531 (65%) без ВТЕ (OR 2.88; 95%СІ 1.96-4.21,  $p < 0.0001$ ).<sup>3</sup> Тези

резултати за връзка между ВТЕ и смъртността заслужават внимание и се предполага, че предотвратяването на ВТЕ може да подобри преживяемостта при ПДАК.<sup>23</sup>

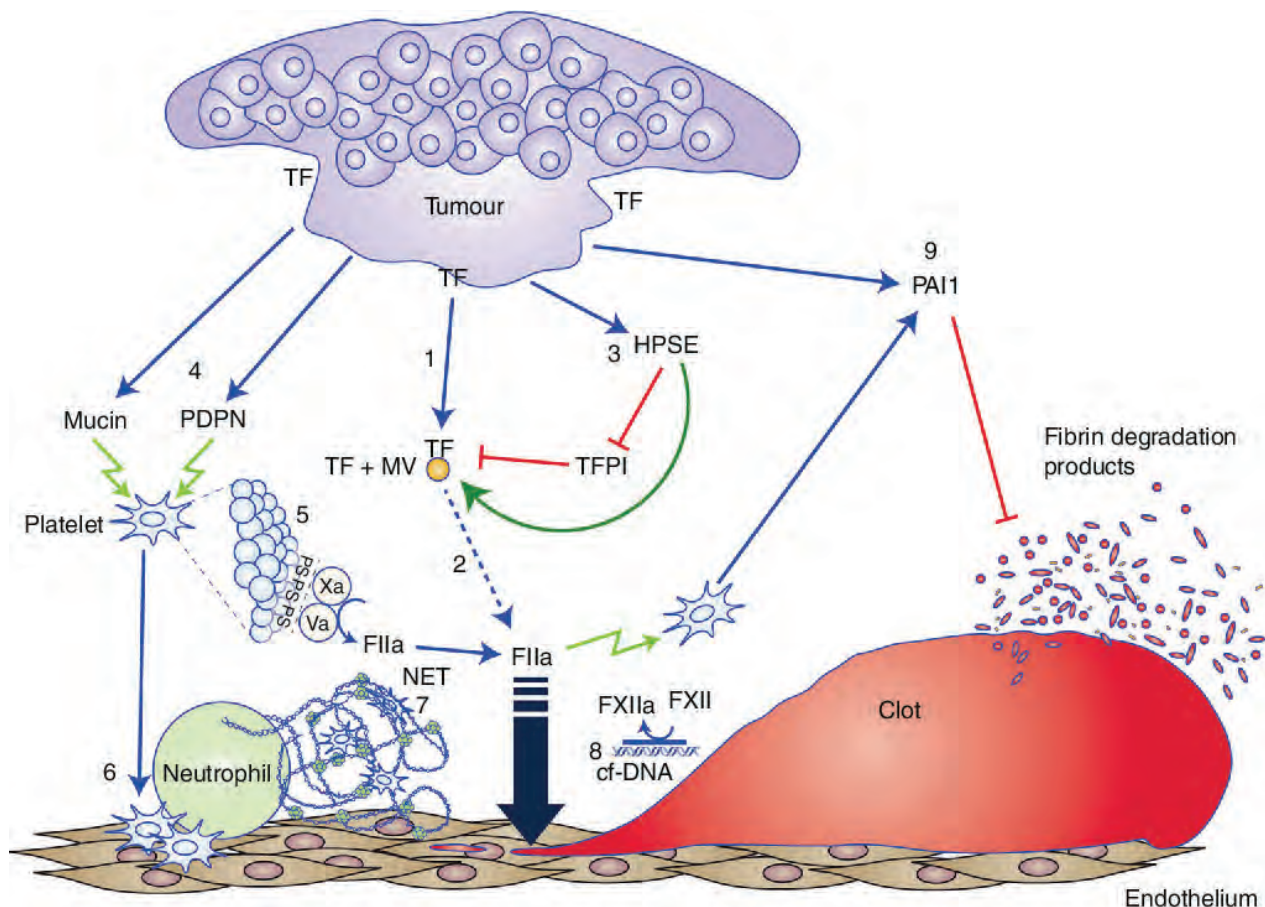
### Артериална тромбоза при ПДАК

Наблюдава се рядко (2-5%) при пациенти с ПДАК.<sup>10</sup> Шестмесечните кумулативни случаи на инфаркт на миокарда и исхемичен инсулт са съотв. 2.6% (95%СІ 2.3-2.8) и 3.8% (95%СІ 3.5-4.8) при пациенти с ПДАК срещу 0.7% (95%СІ 0.6-0.9) и 1.8% (95%СІ 1.6-2.1) при контролни пациенти.<sup>11</sup>

### Хиперкоагулация при ПДАК

При ПДАК се наблюдава хиперкоагулационно състояние, което включва сложна взаимодействие между тромбоцити, коагулационни фактори и ключови възпалителни пътища. Тук тъканният фактор (ТФ), наричан още CD142, изглежда играе централна роля в появата на протромботичното състояние. Две предклинични и клинични проучвания показват, че ПДАК произвежда голямо количество ТФ, кодиран от ген *F3*, който се секретира в кръвообращението чрез мембранни везикули. По правило ТФ стимулира протромботично състояние, свързващо се с фактор VIIa, което след това посредничи за превръщане на фактор X в Xa и на фактор IX – в IXa.<sup>24, 25</sup> В допълнение, активността на ТФ може да бъде потенцирана чрез увеличаване на повърхностна експресия на туморни ендотелни анионни фосфолипиди и повишено производство на хепараназа. Други биологични механизмите, които допълнително стимулират образуването на тромби, включват карциномна секреция на протеаза прокагулант, директно активираща фактор X, провъзпалителни цитокини, стимулиращи експресия на протромботични протеини в съдовия ендотел,





**Фигура 1.** Илюстрация, обобщаваща основните туморни прокоагулантни ефекти при ПДАК: (1) експресията на TF и освобождаване на TF-позитивни микровезикули (TF+MV); (2) TF задейства външен път на коагулация, водещ до генериране на тромбин (FIIa); (3) хепараназата (HPSE) премахва гликокалиции, съдържащи инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI), и повишава активността на TF; (4) муцин и туморен подопластин активират тромбоцитите, които експресират фосфатидилсерин (PS); (5) последната улеснява образуване на протромбиназен комплекс и генерирането на тромбин; (6) активираниите тромбоцити са адхезионни молекули, улесняващи взаимодействията ендотел-тромбоцити и тромбоцити-левкоцити; последните генерират богати на тромбоцити микротромби; (7) освобождаване на неутрофили екстрацелуларни капани (NETs), създаващи матрица за адхезия на кръвни клетки и MV и насърчаващи тромбоза и нарушаващи кръвотока; (8) безклетъчна ДНК (cfDNA), освободена от туморни клетки или неутрофили, осигурява отрицателно заредена повърхност, активираща фактор XII (FXII); FXIIa иницира вътрешния път на коагулация, осигурявайки допълнителен източник на тромбин; инхибитор на активатора на плазминоген I (PAI1) може да бъде освободен от ПДАК и от активирани тромбоцити<sup>13</sup>

производство на муцин, отлагане на фибрин и тромбоцитна агрегация.<sup>26</sup> Наред със стимулиране на хиперкоагулационно състояние тези механизми вероятно осигуряват и предимство за оцеляване на раковите клетки чрез пролиферативни сигнали и стимулация на ангиогенеза в туморната микросреда.

### Биомаркери за оценка на риск от ВТЕ

Доказано е, че някои биомаркери корелират добре с риска от ВТЕ при злокачествена болест. Такива параметри са увеличен брой левкоцити и тромбоцити и намале-

но количество на хемоглобин. През 2008 г. *Khorana et al.*, разработвайки таблица за предсказване на риск от ВТЕ при пациенти за химиотерапия (ХТ), използват комплекс от изходни клинични и лабораторни променливи. В унивариационен анализ те установяват, че брой на тромбоцитите  $\geq 350 \times 10^9/L$  преди ХТ, ниво на хемоглобин  $< 100 \text{ g/L}$  и брой на левкоцити  $> 11 \times 10^9/L$  са статистически значимо свързани с развитие на симптоматичен ВТЕ.<sup>26</sup> *R Simanek et al.* също доказват, че висок брой на тромбоцити е клинично важен и независим предиктор на риск за ВТЕ при пациенти с карцином.<sup>28</sup> *Au et al.* докладват връзка между повишени концентрации на протромбин фрагмент 1+2, разтворим Р-селектин, фактор на кръвосъсирване VIII и D-димер с по-висок риск от ВТЕ при пациенти с карцином.<sup>29-31</sup> Интегрирането на съответни биомаркери в таблици за предсказване (ТПР) на риск от ВТЕ може да допренесе за подобряване на точността на предикция. През 2018 г. *Faillie et al.*<sup>32</sup> в кохорта от 50 пациенти с ПДАК оценяват диагностичната стойност на няколко биомаркера за прогнозиране на ВТЕ – фактор VIII, D-димер, фактор на *von Willebrand*, инхибитор на пътя на свободния тъканен фактор, активност на микровезикуларен-тъканен фактор (MV-TF) и СА 19.9. При мултивариационен анализ изходен D-димер  $\geq 2.16 \mu\text{g/mL}$  (HR 4.9; 95%CI 1.0-23.1), изходна MV-TF активност над  $2.37 \text{ pg/mL}$  (HR 10.5; 95%CI 1.5-72.4) и изходен СА 19.9  $\geq 2153 \text{ U/mL}$  (HR 9.5; 95%CI 1.5-60.2) са статистически значимо свързани с прогнозиране на ВТЕ след корекция за възраст и пол.<sup>32</sup> Въпреки това, тези асоциации не са по-значими след корекция за наличие на метастази, което подсказва, че метастатичната болест е най-важен рисков фактор за ВТЕ при пациенти с ПДАК.

**Таблицы за прогноза на риск от ВТЕ при ПДАК.** Предложени са различни модели и таблици за откриване на пациенти

със злокачествени болести и висок риск от ВТЕ, които може да имат полза от провеждане на тромбoproфилактика, но тяхното клинично приложение все още е предмет на обсъждане. Най-широко използваната ТПР при амбулаторни пациенти, показани за ХТ, е *Khorana score (KS)*, предложена през 2008 г. от *Khorana et al.*<sup>27</sup> Разработена е в проспективна кохорта от 2701 амбулаторни пациенти с карцином и е валидирана чрез независима група от 1365 случая. *Khorana score* е лесно приложима таблица при пациенти, показани за ХТ, като се използва комплекс от изходни клинични и лабораторни променливи. В мултивариационен анализ следните променливи са независимо свързани с риск от ВТЕ: първично място на карцинома (много висок риск или висок риск), брой на тромбоцити преди ХТ  $\geq 350 \times 10^9/L$ , ниво на хемоглобин  $\leq 100 \text{ g/L}$  и/или използване на растежен фактор на еритроцити, брой на левкоцити  $\geq 11 \times 10^9/L$  и индекс на телесна маса (BMI)  $> 35 \text{ kg/m}^2$ . Тя определя 1 до 2 точки на пет обикновени клинични и лабораторни променливи. Възрастта не е статистически значимо свързана с прогнозата, поради което този показател не е приложен. Пациентите са класифицирани като нисък риск (общ брой точки 0), умерен риск (общ брой точки 1-2) или висок риск (общ брой точки  $\geq 3$ ). Всички пациенти с ПДАК имат сумарен резултат  $\geq 2$ , поради което се класифицират като умерен или висок риск от ВТЕ и са показани за профилактика. За съжаление, нито в ретроспективни проучвания при ПДАК, нито в голямо проспективно проучване на VASAP VTE този модел не различава тези две рисковни категории.<sup>20, 33, 34</sup> Разработени са и други ТПР на базата на коагулационен статус, например Виенна САТ (добавяне на D-димер и разтворим Р-селектин)<sup>36</sup>, PROTECHT (добавяне на GEM и ХТ на базата на платина)<sup>37</sup> и CONKO (добавяне на пърформанс статус (PS) по WHO).<sup>38</sup>

Таблица 1. Таблицы за прогноза на риска за ВТЕ при пациенти с карцином<sup>35</sup>

Показатели	Khorana score (точки)	Vienna CATS score (точки)	PROTECHT score (точки)	CONKO score (точки)
Панкреасен или стомашен карцином (много висок риск)	+2	+2	+2	+2
Белодробен карцином, гинекологичен, жлъчен мехур, тестиси, лимфом (висок риск)	+1	+1	+1	+1
Ниво на хемоглобин $\leq 100$ g/L преди ХТ или приложение на еритропоедин стимулиращи агенти	+1	+1	+1	+1
Брой на левкоцити $\geq 11 \times 10^9/L$ преди ХТ	+1	+1	+1	+1
Брой тромбоцити преди ХТ $\geq 350 \times 10^9/L$	+1	+1	+1	+1
BMI $> 35$ kg/m <sup>2</sup>	+1	+1	+1	-
D-димер $> 1.44$ mcrg/L	-	+1	-	-
Разтворим Р-селектин $> 53.1$ ng/L	-	+1	-	-
Химиотерапия с <i>gemcitabine</i>	-	-	+1	-
Химиотерапия с платина	-	-	+1	-
PS по WHO	-	-	-	+1

Таблица 2. Риск от ВТЕ и дял на пациенти със симптоматичен ВТЕ на ТПР<sup>24</sup>

Брой точки	Khorana score		Vienna CATS score		PROTECHT score	
	ВТЕ риск	% симптом. ВТЕ	Брой точки	% симптом. ВТЕ	Брой точки	% симптом. ВТЕ
0	Нисък	0.3%-0.8%	0	1.0%	0-2	2.0%-4.7%
1-2	Междинен	1.8%-2.0%	1	4.4%	$\geq 3$	9.6%-11.1%
$\geq 3$	Висок	6.7%-7.1%	2	3.5%		
			3	10.3%		
			4	20.3%		
			$\geq 5$	35%		

Никои от тези ТПР обаче не са външно валидирани при пациенти с ПДАК. На Табл. 1 са показани най-разпространените ТПР от ВТЕ.<sup>35</sup> На Табл. 2 е представен рискът от ВТЕ и дял на пациенти със симптоматичен ВТЕ, който съответства на съответен брой точки.<sup>24</sup>

Системният скрининг за ВТЕ не се препоръчва в ежедневната клинична практика. Въпреки това, всички пациенти с ПДАК трябва да получават усна и писмена информация за рисковите фактори, както и за признаците и симптомите на ВТЕ с цел стимулиране на самодиагностика и провеждане на лечение.<sup>39</sup>

## **Първична профилактика на ВТЕ при ПДАК**

В *Приложение 1* са представени дози на антикоагуланти за профилактика и лечение на ВТЕ<sup>7</sup>, а в *Приложение 2* – дози на антикоагуланти за профилактика и лечение на ВТЕ, коригирани според бъбречна функция и телесно тегло.<sup>10</sup> В *Приложение 3* са представени противопоказанията за профилактика с антикоагуланти<sup>10</sup>, а в *Приложение 4* – противопоказанията за лечение с тях<sup>7</sup>.

**Профилактика при хоспитализирани пациенти за остра нехирургична болест.** Острите медицински заболявания и почивката на легло са преходни фактори, които увеличават риска от ВТЕ при хоспитализирани пациенти с ПДАК. Три рандомизирани контролирани проучвания и метаанализ показват, че профилактика с ниско молекулен *heparin* (НМХ) или *fondaparinux* достоверно снижава честотата на ВТЕ при хоспитализирани пациенти с висок риск, при липса на активна хеморагия или висок риск от кървене.<sup>40</sup> В систематичен и метаанализ са идентифицирани подгрупи на карцином, включени в рандомизирани контролирани проучвания, които оценяват разширена тромбoproфилактика след хоспитализация.<sup>41</sup> Четири рандомизирани контролирани проучвания съобщават за резултати от разширена тромбoproфилактика при 3655 пациенти с активен карцином. Честотата на венозни тромбоемболични събития е сходна между групите с удължена и стандартна продължителност на антикоагулантна профилактика (OR 0.85; 95%CI 0.61-1.18, I<sup>2</sup> 0%). Въпреки това, голямо и клинично значимо кървене се появява значително по-често в групата с удължена продължителност на тромбoproфилактика (OR 2.10; 95%CI 1.33-3.35, I<sup>2</sup> 8%)<sup>41</sup>.

Насоките за клинична практика на ASCO, ITAC и ASH препоръчват при хоспи-

тализирани пациенти с ПДАК да се прилага фармакологична тромбoproфилактика с НМХ в профилактични дози или с нефракциониран *heparin* (НФХ) (3 x 5000 U S.C./дневно), или с *fondaparinux* (2.5 mg S.C. дневно) при липса на активно кървене или други противопоказания (креатининов клирънс < 30 mL/min, висок риск от кървене, тромбоцитопения < 50 x 10<sup>9</sup>/L). По време на хоспитализация директни орални антикоагуланти (ДОАК) не се препоръчват рутинно поради липса на доказателства. След дехоспитализация не се препоръчва удължена тромбoproфилактика.

**Периоперативна тромбoproфилактика при резектабилен ПДАК.** Систематичен и метаанализ на 7 рандомизирани и проспективни проучвания с 4807 пациенти, преживели коремна или тазова хирургия за карцином, сравнява удължена (2-6 седмици) срещу конвенционална (до 2 седмици) продължителност на тромбoproфилактика.<sup>42</sup> Удължена профилактика корелира с достоверно снижена честота на всички ВТЕ (2.6 срещу 5.6%; RR 0.44; 95%CI 0.28-0.70) и проксимална дълбока венозна тромбоза (ДВТ) (1.4 срещу 2.8%; RR 0.46; 95%CI 0.23-0.91). Липсва статистически значима разлика в честота на симптоматичен белодробен тромбоемболизъм (БТЕ) (0.8 срещу 1.3%; RR 0.56; 95%CI 0.23-1.40), голямо кървене (1.8 срещу 1.0%; RR 1.19; 95%CI 0.47-2.97) и смъртност от всички причини (4.2 срещу 3.6%; RR 0.79; 95%CI 0.47-1.33). В друг метаанализ са включени 7 рандомизирани контролирани проучвания с 1728 участници и се оценява продължителна тромбoproфилактика с НМХ, сравнена със самостоятелна вътреболнична профилактика.<sup>43</sup> Резултатите показват, че честотата на всички ВТЕ е 13.2% в контролната група срещу 5.3% при пациенти, получаващи извънболничен НМХ (OR 0.38; 95%CI 0.26-0.54; I<sup>2</sup> 28%). От всички ДВТ продължителната тромбoproфи-



лактика с НМХ показва статистически значимо снижение на честотата им (OR 0.39; 95%CI 0.27-0.55; I<sup>2</sup> 28%). Подобно снижение се установява, когато анализът е ограничен до честота на проксимален ДВТ (OR 0.22; 95%CI 0.10-0.47; I<sup>2</sup> 0%). Честотата на симптоматичните ВТЕ също е редуцирана съотв. от 1.0% до 0.1% (OR 0.30, 95%CI 0.08-1.11; I<sup>2</sup> 0%). Не се установява разлика в честотата на кървене – съотв. 2.8% и 3.4% (OR 1.10; 95%CI 0.67-1.81; I<sup>2</sup> 0%). Оценките за хетерогенност варират между 0% и 28% в зависимост от анализа, което предполага ниска или маловажна хетерогенност. В систематичен анализ, включващ 20 рандомизирани клинично проучвания върху 9771 пациенти с карцином, подложени на хирургична интервенция, се оценяват ефекти на НМХ, НФХ или *fondaparinux* върху смъртност, ДВТ, БТЕ, резултати от кървене и тромбоемболия.<sup>44</sup> Резултатите показват: смъртност (RR 0.82; 95%CI 0.63-1.07), БТЕ (RR 0.49; 95%CI 0.17-1.47), симптоматичен ДВТ (RR 0.67; 95%CI 0.27-1.69), безсимптоматичен ДВТ (RR 0.86; 95%CI 0.71-1.05), голямо кървене (RR 1.01; 95%CI 0.69-1.48), леко кървене (RR 1.01; 95%CI 0.76-1.33), реоперация за кървене (RR 0.93; 95%CI 0.57-1.50), интраоперативна трансфузия (MD -35.36 ml; 95%CI -253.19-182.47), следоперативна трансфузия (MD -190.03 ml; 95%CI -23.65-403.72) и тромбоемболия (RR 3.07; 95%CI 0.32-29.33). Приложение на НМХ се свързва с по-ниска честота на раневи хематом (RR 0.70; 95%CI 0.54-0.92). Установени са и следните допълнителни резултати: интраоперативна кръвозагуба (MD -6.75 ml; 95%CI -85.49-71.99) и следоперативен дренажен обем (MD 30.18 ml; 95%CI -36.26-96.62). Метаанализът не изключва категорично нито благоприятен, нито вреден ефект на НМХ в сравнение с *fondaparinux* за следните резултати: всеки ВТЕ (ДВТ или БТЕ, или и двата) (RR 2.51; 95%CI 0.89-7.03), голямо кърве-

не (RR 0.7; 95%CI 0.45-1.23), незначително кървене (RR 0.83; 95%CI 0.34-2.05), тромбоемболия (RR 0.35; 95%CI 0.04-3.30), всеки БТЕ (RR 3.13; 95%CI 0.13-74.64) и следоперативен обем на изтичане (MD -20.00 ml; 95%CI -114.34-74.34). Освен това еднократната дневна доза на НМХ е по-удобна от дву- или трикратна дневна доза на НФХ. Едно рандомизирано контролирано проучване оценява клиничната ефективност на механични методи за тромбoproфилактика при 682 пациенти с карцином. Пациенти с периодична пневматична компресия самостоятелно са с по-висок риск от ВТЕ в сравнение с периодична пневматична компресия, които получават и НМХ (3.6% срещу 0.6%,  $p = 0.008$ ), въпреки че рискът от кървене е по-висок в групата на НМХ (1.2% срещу 9.1%,  $p < 0.001$ ).<sup>45</sup>

В насоките за клинична практика на ASCO, ITAC и ASH се препоръчва при пациенти с ПДАК, третиран с голяма хирургия, да се прилага тромбoproфилактика с най-висока профилактична доза НМХ или ниска доза от НФХ (5000 Е три пъти дневно) при липса на противопоказания (креатининов клирънс < 30 ml/min, висок риск от кървене, активно кървене). При пациенти с лапаротомия или лапароскопска хирургия и с нисък риск от кървене трябва да бъде приложена удължена антикоагулантна профилактика за 4 седмици. Няма достатъчно данни в подкрепа на използването на ДОАК като алтернатива на НМХ при профилактика на ВТЕ. Външни компресионни устройства не се препоръчват за монотерапия, освен когато фармакологични методите са противопоказани. Не се препоръчва използването на филтър за долна куха вена за рутинна първична тромбoproфилактика.

**Профилактика на ВТЕ при амбулаторни пациенти с ПДАК по време на системна химиотерапия.** В систематичен и метаанализ на 5 рандомизирани контроли-



рани проучвания с 1003 пациенти се оценява ефикасност и безопасност на първична тромбoproфилактика при пациенти с амбулаторен ПДАК, получаващи ХТ.<sup>20</sup> Моделът на случаен ефект на *Mantel-Haenszel* е използван за оценка на релативен (RR) и абсолютен риск (RD) с 95%CI. Резултатите показват, че сравнена с плацебо, тромбoproфилактиката достоверно снижава риска от ВТЕ (RR 0.31, 95%CI 0.19-0.51,  $p < 0.00001$ ,  $I^2$  8%; RD -0.08, 95%CI -0.12-0.05,  $p < 0.00001$ ,  $I^2$  0%) с прогнозен брой, необходим за лечение на 11.9 пациенти, за да се предотврати едно събитие на ВТЕ. Подобна редукция на честотата на ВТЕ се наблюдава в проучвания с парентерални (RR 0.30; 95%CI 0.17-0.53) спрямо перорални антикоагуланти (RR 0.37; 95%CI 0.14-0.99) и в проучвания, използващи профилактична (RR 0.34; 95%CI 0.17-0.70) срещу междинна доза антикоагулант (RR 0.27; 95%CI 0.08-0.90). Показателят RR за голямо кървене е 1.08 (95%CI 0.47-2.52,  $p = 0.85$ ,  $I^2$  0%), а абсолютният RD е 0.00 (95%CI -0.02-0.03,  $p = 0.85$ ,  $I^2$  0%). Според авторите доказателствата подкрепят нетна клинична полза от тромбoproфилактика при пациенти с амбулаторен ПДАК, получаващи ХТ. Друг метаанализ<sup>46</sup>, включващ 738 пациенти, получаващи ХТ, обединява резултати от проучвания FRAGEM<sup>47</sup> и PROSPECT-CONKO 004<sup>48</sup> и съобщава за достоверно снижение на честотата на ВТЕ при авансирал ПДАК, получаващ НМХ, в сравнение с контрола (2.1% срещу 11.2%; RR 0.18, 95%CI 0.08-0.40), което съответства на 82% относителна редукция на риска, без разлика в честота на кървене (4.1% срещу 3.3%; RR 1.25, 95%CI 0.48-3.3). Стандартни профилактични дози НМХ са използвани в проучвания PROTECT<sup>49</sup> и SAVE-ONCO<sup>50</sup>, *dalteparin* е прилаган в терапевтична доза в проучване FRAGEM<sup>47</sup>, а *epocharin* в междинна доза – в проучване PROSPECT-CONKO 004<sup>48</sup>, което предполага, че за ефективна профилактика

на ВТЕ пациентите с ПДАК може да се нуждаят от профилактични дози, по-високи от стандартните. Остават неясни ползите за преживяемост, за оптимална продължителност на антикоагулантна профилактика, вид и доза на НМХ и разходи за грижи. В трети метаанализ<sup>51</sup> са оценени 1013 пациенти с авансирал ПДАК, обединявайки резултати от 5 проучвания.<sup>47-50</sup> Пациентите с ПДАК, получаващи първична тромбoproфилактика с НМХ или ДОАК, показват достоверно по-ниска честота на ВТЕ в сравнение с контроли (5.43% срещу 12.07%; RR 0.44, 95%CI 0.29-0.70), с риск разлика от -0.06 (95%CI -0.11-0.01,  $p = 0.01$ ) и без разлика в честотата на голямо кървене между двете групи (4.11% срещу 3.27%).<sup>51</sup> Обаче обединяването на анализи на подгрупи от рандомизирани проспективни проучвания има риск за отклонение (RoB) и трябва да се тълкуват с повишено внимание. Сравнени с НМХ, ДОАК имат предимството да се прилагат перорално във фиксирани дози. Съществуват обаче някои ограничения за употребата на ДОАК при пациенти с ПДАК, които трябва да се имат предвид. Някои характеристики на пациента (например тегло и възраст) и съпътстващи заболявания (например бъбречна или чернодробна недостатъчност), както и потенциалните лекарствени взаимодействия могат да повлияят на фармакокинетиката на антикоагуланта и да доведат до хиперили хипокоагулиране. Повръщането и диарията, които са чести странични ефекти на лечението на ПДАК, също може да ограничат абсорбцията на лекарства. По правило ДОАК са свързани с повишен риск от стомашно-чревно кървене, особено при карцином на горен стомашно-чревния тракт. Все пак е оправдано да се обсъди индивидуалния баланс на полза/риск при пациенти с ПДАК. В проучване FRAGEM са рандомизирани 123 пациенти с авансирал ПДАК, които получават или *gemcitabine* с коригиран по тегло

*daltaparin*, или само *gemcitabine*.<sup>52</sup> Първична крайна цел е поява на всички видове ВТЕ (симптоматично или случайно диагностициран). Добавянето на коригиран *daltaparin* намалява процента на ВТЕ от 23% до 3.4% по време на периода на лечение (RR 0.145; 95%CI 0.035-0.612,  $p = 0.002$ ) и от 28% до 12% през целия период на проследяване (RR 0.42; 95%CI 0.19-0.94,  $p = 0.039$ ). Смъртни случаи, свързани с ВТЕ, са наблюдавани при 5 (8.3%) пациенти само в рамото с *gemcitabine* в сравнение с 0 пациенти в експерименталното рамо (RR 0.092; 95%CI 0.005-1.635,  $p = 0.057$ ). Делът на основните събитията на кървене са ниски и в двете рамене (3.4% срещу 3.2%), но се наблюдава по-висока честота на тривиално кървене (синини по кожа, незначителен епистаксис) в експерименталното рамо (9% срещу 3%).

В насоките за клинична практика на ASCO и ITAC се препоръчва при всички пациенти с ПДАК, провеждащи системна ХТ, да се обсъжда тромбoproфилактика с НМХ или ДОАК (*apixaban* или *rivaroxaban*). При локално авансирала или метастатична болест се препоръчва първична профилактика с НМХ за пациенти с нисък риск от кървене. При амбулаторни пациенти трябва да се обсъжда и тромбoproфилактика с *apixaban* или *rivaroxaban* за болни с нисък риск от кървене и отсъствие на нежелани лекарствени взаимодействия.

**Антикоагулантна профилактика при ПДАК без ВТЕ.** Два метаанализа интерпретират приложение на антикоагуланти във връзка с преживяемост при пациенти с карцином, които нямат индикация за антикоагулация.<sup>53, 54</sup> В обзора на Cochrane за орални антикоагуланти са включени 1486 пациенти.<sup>54</sup> Резултатите показват, че нито витамин К антагонисти (ВКА), нито ДОАК корелират достоверно със смъртността, въпреки че анализът на ДОАК се базира само на едно малко проучване. Метаанализът на

проучвания, сравняващи пациенти със и без ВКА, не изключва клинично значимо нарастване или редукция на смъртност за една година (RR 0.95; 95%CI 0.87-1.03). От друга страна, ВКА увеличава честотата на голямо кървене (RR 2.93; 95%CI 1.86-4.62). Проучването, оценяващо ефекта на ДОАК, не изключва клинично значимо увеличение или намаляване на смъртност след три месеца (RR 0.24; 95%CI 0.02-2.56), голямо кървене (RR 0.16; 95%CI 0.01-3.91) и леко кървене (RR 4.43; 95%CI 0.25-79.68). Парентералните антикоагуланти са оценени в отделен обзор на Cochrane, включващ 9575 пациенти, който не съобщава за значими корелации между приложение на *heparin* (НФХ или НМХ) и смъртност за 12 или 24 месеца.<sup>53</sup> Като цяло изглежда, че *heparin* няма ефект върху смъртността на 12-и месец (RR 0.98; 95%CI 0.93-1.03) и смъртност на 24-ти месец (RR 0.99; 95%CI 0.96-1.01), докато увеличава риска от голямо (RR 1.30; 95%CI 0.94-1.79) и леко кървене (RR 1.70; 95%CI 1.13-2.55).

В насоките за клинична практика на ASCO и ITAC не се препоръчва при ПДАК без венозен тромбоемболизъм употреба на антикоагуланти с цел подобряване на преживяемост.

**Антикоагулантна профилактика при пациенти с централен венозен катетър.** В метаанализ, включващ 13 рандомизирани контролирани проучвания с 3420 участници, се интерпретира ефекта на антикоагулация върху катетър-свързани ВТЕ.<sup>55</sup> В 7 проучвания се сравняват подгрупи със и без НМХ, в 6 се сравняват популации със и без ВКА и в 3 – НМХ с ВКА. Резултатите показват, че употребата на НМХ вероятно снижава честотата на симптоматични катетър-свързани ВТЕ при 3-месечно проследяване в сравнение с липса на НМХ (RR 0.43; 95%CI 0.22-0.81). Анализът не потвърждава или изключва благоприятен или вреден ефект на НМХ върху смъртност

(RR 0.82; 95%CI 0.53-1.26), голямо кървене (RR 1.49; 95%CI 0.06-36.28), леко кървене (RR 1.35; 95%CI 0.62-2.92) и тромبوцитопения (RR 1.03; 95%CI 0.80-1.33). В 5 рандомизирани проучвания се сравнява наличие срещу липса на ВКА и ниски дози ВКА срещу липса на ВКА. Метаанализът не потвърждава или изключва благоприятен или вреден ефект на ВКА в ниски дози в сравнение с липсата на ВКА върху смъртност (RR 0.99; 95%CI 0.64-1.55), симптоматична катетър-свързана ВТЕ (RR 0.61; 95%CI 0.23-1.64), голямо кървене (RR 7.14; 95%CI 0.88-57.78), леко кървене (RR 0.69; 95%CI 0.38-1.26), преждевременно отстраняване на катетър (RR 0.82; 95%CI 0.30-2.24) и катетър-свързана инфекция (RR 1.17; 95%CI 0.74-1.85). Сравняване на НМХ срещу ВКА в 3 рандомизирани проучвания не потвърждава или изключва благоприятен или вреден ефект върху смъртност (RR 0.94; 95%CI 0.56-1.59), симптоматична катетър-свързана ВТЕ (RR 1.83; 95%CI 0.44-7.61), БТЕ (RR 1.70; 95%CI 0.74-3.92), голямо кървене (RR 3.11, 95%CI 0.13-73.11) или леко кървене (RR 0.95; 95%CI 0.20-4.61). Авторите заключават, че НМХ вероятно увеличава риска от тромبوцитопения в сравнение с ВКА при 3-месечно проследяване (RR 1.69; 95%CI 1.20-2.39).

В насоките за клинична практика на АШН при пациенти с централен венозен катетър не се препоръчва парентерална или перорална тромбопрофилактика.

### Лечение на ВТЕ при пациенти с ПДАК

**Начална терапия (първа седмица) на ВТЕ.** В продължение на много години НМФ е стандарт при лечението на карцином-свързана ВТЕ както в началната, така и в продължителната и удължената фаза. През последните години с данни от рандомизирани клинични проучвания ДОАК намират прило-

жение при определена група пациенти с карцином, при които рискът от кървене е нисък и лекарствените взаимодействия са незначителни. През първите 5-10 дни на антикоагулантно лечение се препоръчва НМХ или НФХ и алтернативен избор – *fondaparinux*, *rivaroxaban* и *apixaban*. Актуализиран метаанализ на подгрупи от 6 проучвания върху 446 пациенти с карцином показва по-голямо снижение на смъртност с НМХ, отколкото с НФХ (OR 0.53; 95%CI 0.33-0.85,  $p = 0.009$ ).<sup>56</sup> Друг метаанализ оценява влияние на първите 5-10 дни от антикоагулантна терапия при пациенти с карцином и смъртността на 3-ти месец (5 проучвания върху 418 пациенти) и рецидивиращ ВТЕ (3 проучвания върху 422 пациенти).<sup>57</sup> Резултатите показват, че сравнено с НФХ, приложение на НМХ не корелира с достоверна разлика в смъртност (RR 0.66; 95%CI 0.40-1.10) и рецидив на ВТЕ (RR 0.69; 95%CI 0.27-1.76). *Fondaparinux* не демонстрира статистически разлики спрямо НМХ или НФХ по отношение на смъртност на 3-ти месец (RR 1.25; 95%CI 0.86-1.81), рецидивиращ ВТЕ (RR 0.93; 95%CI 0.56-1.54), голямо (RR 0.82; 95%CI 0.40-1.66) или малко (RR 1.53; 95%CI 0.88-2.66) кървене. Трети метаанализ съобщава за по-висок риск от вътречерепен кръвоизлив с НМФ в сравнение с ВКА при пациенти с карцином ( $n = 2089$ ).<sup>58</sup> Не се установява статистически значима разлика в риска от голямо кървене между двете антикоагулантни терапии през първите 6 месеца на лечение (RR 0.49; 95%CI 0.10-2.3). В скорошен метаанализ за първоначално лечение на карцином-свързан ВТЕ приложение на ДОАК води на 6-и месец до по-ниска честота на рецидивиращ ВТЕ в сравнение с НМХ (RR 0.56; 95%CI 0.40-0.79,  $p < 0.001$ ).<sup>59</sup> Честота на голямо кървене (RR 1.56; 95%CI 0.95-2.47,  $p = n.s.$ ) и нива на смъртност (RR 1.03; 95%CI 0.91-2.47,  $p = n.s.$ ) са сравними между групите с ДОАК и НМХ. В пети метаанализ, сравняващ *apixaban* и *edoxaban* или *rivaroxaban* и

*dalteparin*, рецидивиращ ВТЕ се отчита при 75 от 1446 пациенти (5.2%), получаващи орални инхибитори на фактор Ха и при 119 от 1448 пациенти (8.2%), получаващи НМХ (RR 0.62; 95%CI 0.43-0.91, I<sup>2</sup> 30%).<sup>60</sup> Голямо кървене е регистрирано съотв. при 4.3% от пациентите, получаващи орални инхибитори на фактор Ха, и при 3.3% от пациенти, получаващи НМХ (RR 1.31; 95%CI 0.83-2.08, I<sup>2</sup> 23%). Поради повишен риск от голямо кървене при ДОАК, сравнени с НМХ, при лечение на ВТЕ засега НМХ се предпочита при условия с повишен риск от кървене. Важни съображения за безопасност при използване на всеки ДОАК са абсорбция в стомашно-чревния тракт и потенциални лекарствени взаимодействия с противотуморни медикаменти, включително с химиотерапевтични средства, хормонална терапия и имунотерапия. Мощни инхибитори или индуктори на Р-гликопротеин може да взаимодействат с *edoxaban* и *rivaroxaban*, а мощни инхибитори или индуктори на цитохром Р450 3А4 може да взаимодействат с *rivaroxaban*.

**Тромболиза.** Данните за тромболиза при пациенти с ПДАК са оскъдни. При всеки пациент се препоръчва индивидуален подход след клинично обсъждане с клиницисти с опит със системна или локална катетърна фибринолиза.

В насоките за клинична практика на ASCO, ITAC, NCCN и ASH при ПДАК с ново-диагностициран венозен тромбоемболизъм се препоръчва първоначална антикоагулантна терапия с НМХ или с НФХ в терапевтични дози; алтернативен избор са *fondaparinux*, *rivaroxaban* и *apixaban*. При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min), телесно тегло под 60 kg или затлъстяване дозата на антикоагулантна терапия трябва да се коригира.

**Филтър на долна куха вена (ФДКВ).** Липсват систематичен и/или метаанализ по проблема. В кохортно проучване, включващо

17005 пациенти с карцином-свързана тромбоза (КСТ), при 270 е имплантиран ФДКВ, а 247 пациенти са третирани без филтър.<sup>61</sup> Резултатите показват недостоверно по-нисък риск от смърт за всички причини (12.2% срещу 17.0%;  $p = 0.13$ ) и значимо по-нисък риск от смъртност, свързана с БТЕ (0.8% срещу 4.0%;  $p = 0.04$ ), за пациенти, получили ФДКВ. Въпреки че липсва достоверна разлика в честота на голямо кървене (6.1% срещу 5.7%;  $p = 0.85$ ), коригираните към риска честоти на рецидив са достоверно по-високи при пациенти, получили ФДКВ (7.3% срещу 3.2%;  $p = 0.05$ ). Авторите заключават, че при пациенти с КСТ и противопоказания за антикоагулация поставяне на ФДКВ корелира с по-нисък риск от смърт, свързана с БТЕ, и по-висок риск от рецидиви.

В насоките за клинична практика на ASCO, ITAC и ASH при пациенти с остър венозен тромбоемболизъм при ПДАК и с абсолютни противопоказания за антикоагулантна терапия би могло да се обсъжда имплантиране на филтър за долна куха вена, само ако тежестта на тромбоза се счита за животозастрашаваща; не се препоръчва за първи избор при остър венозен тромбоемболизъм.

**Продължителна (до 6 месеца) и удължена (над 6 месеца) антикоагулантна терапия.** Антикоагулантната терапия трябва да продължи най-малко 6 месеца или за неопределено време, докато се провежда лечение за ПДАК. Липсват систематичен и/или метаанализ по проблема. В проучване DALTECAN е установено, че ефектът на удължената антикоагулация (> 6 месеца) е умерен за смъртност (RR 1.38; 95%CI 0.85-2.23), за рецидивиращ ВТЕ (RR 0.54; 95%CI 0.23-1.27), за БТЕ (RR 0.66; 95%CI 0.29-1.51) и за всички ДВТ (RR 0.50; 95%CI 0.27-0.95).<sup>62</sup> Дългосрочна антикоагулация може достоверно да увеличи честотата на голямо кървене (RR 1.25; 95%CI 0.68-2.30). Авторите заклю-



## БИОМАРКЕРИ ЗА РИСК ОТ ТРОМБОЗА И АНТИКОАГУЛАНТНИ СТАТЕГИИ ...

чават, че удължената антикоагулация (> 6 месеца) не оказва влияние върху смъртността и може да редуцира рецидивиращи ВТЕ, БТЕ и всички ДВТ. При вземане на решение за вид (парентерален или перорален) и продължителност на антикоагулантно лечение клиницистът трябва да прилага персонализиран подход. От значение е рискът от кръвене, лекарствените взаимодействия, видът тумор, както и обучението на пациента, за да участва активно в терапията.

В насоките за клинична практика на ASCO, ITAC и ASH при ПДАК с ВТЕ се препоръчва обсъждане на вторична профилактика чрез удължена (> 6 месеца) антикоагулантна терапия с НМХ, а като алтернатива – с ДОАК.

**Лечение на пациенти с карцином-свързана ВТЕ и COVID-19.** Тромбозата е една от множествените потенциални механизми за сърдечно увреждане, гължащо се на COVID-19<sup>63, 66</sup>, поставяйки пациенти с ПДАК в още по-висок риск от ВТЕ. В ретроспективен анализ на 398 последователни пациенти, хоспитализирани с COVID 19, кумулативната честота на тромботични събития е 18.2% (95%CI 10.2-27.9%) при некарциномна (n =

353) и 14.2% (95%CI 4.7-28.7%) в активната карциномна кохорта (n = 45) на 28-и ден. Кумулативната честота на голямо и фатално кръвене е съотв. 20.8% (95%CI 12.1-31.0%) в групата без карцином и 19.5% (95%CI 5.5-39.8%) в кохорта с карцином на 28-и ден.<sup>64</sup> Следователно прилагането на препоръките при пациенти с карцином и COVID-19 е предизвикателство поради висок риск както за тромбоза, така и за кръвене.

Понастоящем се препоръчва парентерална антикоагулация (напр. НМХ) пред перорална антикоагулация при лечение на установена ВТЕ при пациенти с ПДАК и COVID-19.<sup>63, 65</sup>

### Заклучение

Венозният тромбоемболизъм е често срещано и потенциално животозастрашаващо усложнение при пациенти с ПДАК. По-доброто разбиране на рисковите фактори, водещи до карцином-индуцирана тромбоза, помага на практикуващите клиницисти за идентифициране на пациенти с особено висок риск и по този начин осигурява оптимална грижи за профилактика и лечение.

**Приложение 1.** Схеми на дозиране при профилактика/лечение на ВТЕ при пациенти с карцином<sup>7</sup>

Клинично приложение	Медикамент	Режим на приложение
<b>Фармакологична антикоагулантна профилактика</b>		
Хоспитализирани пациенти на консервативно лечение	Нефракциониран <i>heparin</i>	5000 U на всеки 8 часа
	<i>Dalteparin</i>	5000 U веднъж дневно
	<i>Enoxaprin</i>	40 mg веднъж дневно
	<i>Fondaparinux</i>	2.5mg веднъж дневно
Хирургични пациенти	UFH	5000 U 2-4 часа предоперативно и на всеки 8 часа следоперативно



Клинично приложение	Медикамент	Режим на приложение
	<i>Dalteparin</i>	2500 U 2-4 часа предоперативно и 5000 U еднократно дневно следоперативно; Или 5000 U 2-4 часа предоперативно или 10-12 часа предоперативно и 5000 U еднократно дневно следоперативно;
	<i>Enoxaparin</i>	40 mg 2-4 часа предоперативно или 10-12 часа предоперативно и 40 mg еднократно дневно следоперативно
	<i>Fondaparinux</i>	2.5 mg еднократно дневно започвайки 6-8 часа следоперативно
Амбулаторни пациенти	<i>Dalteparin</i>	5000 U веднъж дневно
	<i>Enoxaparin</i>	40 mg веднъж дневно
	<i>Fondaparinux</i>	2.5 mg веднъж дневно
	<i>Apixaban</i>	2.5 mg p.o. два пъти дневно
	<i>Rivaroxaban</i>	10 mg p.o. веднъж дневно
<b>Лечение на реализиран ВТЕ</b>		
Инициращо лечение	Нефракциониран <i>heparin</i>	80 U/kg i.v. болус, след което 18 U/kg/ч i.v. и адаптиране на дозата според aPTT
	<i>Dalteparin</i>	100 U/kg на всеки 12 часа; 200 U/kg веднъж дневно
	<i>Enoxaparin</i>	1 mg/kg на всеки 12 часа; 1.5 mg/kg веднъж дневно
	<i>Tinzaparin</i>	175 U/kg веднъж дневно
	<i>Fondaparinux</i>	< 50 kg: 5.0 mg веднъж дневно 50-100 kg: 7.5 mg веднъж дневно > 100 kg: 10 mg веднъж дневно
	<i>Rivaroxaban*</i>	15 mg p.o. два пъти дневно за 21 дни
	<i>Apixaban*</i>	10 mg p.o. два пъти дневно за 7 дни
Дългосрочно лечение	<i>Dalteparin</i>	200 U/kg веднъж дневно за 1 месеца, след което 150 U/kg веднъж дневно
	<i>Enoxaparin</i>	1.5 mg/kg веднъж дневно; 1 mg/kg на всеки 12 часа
	<i>Tinzaparin</i>	175 U/kg веднъж дневно
	<i>Warfarin</i>	Адаптиране на доза за постигане на таргетен INR 2-3
	<i>Rivaroxaban*</i>	15 mg p.o. два пъти дневно за 21 дни, след което 20 mg p.o. веднъж дневно (и двете дози по време на храна)
	<i>Apixaban*</i>	10 mg p.o. два пъти дневно за 7 дни, след което 5 mg p.o. два пъти дневно
	<i>Edoxaban*</i>	Изисква поне 5 дни парентерална антикоагулация преди започване, след което се минава на 60 mg еднократно дневно или 30 mg веднъж дневно при тегло ≤ 60 kg, при креатининов клирънс между 30 и 50 mL/min или при нужда от използване на P-глицопротеинов инхибитор

*Rivaroxaban\**, *Edoxaban\** – предстои да бъде регистрирана индикация за профилактика и лечение на ВТЕ при онкологични пациенти

## БИОМАРКЕРИ ЗА РИСК ОТ ТРОМБОЗА И АНТИКОАГУЛАНТНИ СТАТЕГИИ ...

**Приложение 2.** Схеми на дозиране при профилактика/лечение на ВТЕ при пациенти с карцином, адаптиране на дозата антикоагулантите при хронична бъбречна недостатъчност и затлъстяване<sup>10</sup>

Антикоагулант	Стандартна доза	Ренална доза	Доза при затлъстяване (BMI ≥40 kg/m <sup>2</sup> ); други съображения
Нефракциониран <i>heparin</i>	5000 U s.c. на всеки 8-12 часа	Същата, като стандартната доза	Да се обмисли 7500 U на всеки 8 часа
<i>Dalteparin</i>	5000 U s.c. дневно	Да не се използва при CrCl < 30 mL/min	Да се обмисли 7500 U s.c. дневно или 5000 U s.c. на 12 часа или 40-75 U/kg s.c. дневно
<i>Enoxaparin</i>	40 mg дневно s.c.	Препоръчва се 30 mg дневно при CrCl < 30 mL/min	Да се обмисли 40 mg s.c. на 12 часа или 0,5 mg/kg s.c. дневно
<i>Fondaparinux</i>	2.5 mg s.c. дневно Да се избягва при пациенти < 50 kg	Внимателно приложение при CrCl 30-49 mL/min; да не се прилага при CrCl < 30 mL/min	Да се обмисли 5 mg s.c. дневно
<i>Apixaban</i>	2.5 mg p.o. два пъти дневно	Да не се прилага при CrCl < 30 mL/min	Да се избягва при тромбоцитен брой < 50000/μL; да се избягва при телесно тегло < 40 kg
<i>Rivaroxaban</i>	10 mg p.o. веднъж дневно	Да не се прилага при CrCl < 30 mL/min	Да се избягва при тромбоцитен брой < 50000/μL

**Приложение 3.** Контраиндикации за профилактика на ВТЕ<sup>10</sup>

Контраиндикации за профилактична антикоагулация	Контраиндикации за механична профилактика
Активно кървене	Абсолютни: остра ДВТ (освен при терапевтична антикоагулация); тежка артериална недостатъчност (отнася се до използването на градуирана ластична компресия (ГЛК))
Тромбоцитопения (тромбоцитен брой < 50000 μL или по клинична преценка)	Относителни: голям хематом; кожни лезии и рани; лека артериална недостатъчност (само за ГЛК); периферна невропатия (само за ГЛК)
Подлежаща хеморагична коагулопатия (напр. абнормно РТ или аРТТ при изключен лупусен инхибитор/антикоагулант) или известно заболяване, свързано с кървене и липса на заместителна терапия (напр. хемофилия, болест на <i>von Willebrand</i> )	
Наличие на постоянен неврален катетър (контраиндикация за <i>apixaban</i> , <i>dabigatran</i> , <i>edoxaban</i> , <i>fondaparinux</i> , <i>rivaroxaban</i> или <i>edoxaban</i> в доза над 40 mg дневно)	
Неврална анестезия/лумбална пункция	
Интервенция на гръбнака или процедури за болка	

Приложение 4. Контраиндикации за терапевтична антикоагулантна терапия при пациенти с карцином<sup>7</sup>

Абсолютни контраиндикации	Относителни контраиндикации
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Не-DOAC и DOAC                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ активно голямо, сериозно или потенциално животозастрашаващо кървене, което не е обратимо с медицинска или хирургична намеса, т.е. не само при активно кървене в критично място (напр. вътречерепно, перикардиално, ретроперитонеално, вътречерепно, вътреставно, интраспинално);</li> <li>■ тежка, неконтролирана злокачествена артериална хипертония;</li> <li>■ тежка, некомпенсирана коагулопатия (напр. чернодробна недостатъчност);</li> <li>■ тежка тромبوцитна дисфункция или наследствено кървене;</li> <li>■ устойчива, тежка тромبوцитопения (&lt; 20 000/<math>\mu</math>L);</li> <li>■ инвазивна процедура с висок риск на критично място, но не само лумбална пункция, спинална анестезия, поставяне на епидурален катетър.</li> </ul> </li> <li>● DOAC специфични                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ едновременна употреба на мощни P-гликопротеини или CYP3A4-инхибитори или индуктори.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Не-DOAC и DOAC                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ вътречерепна или гръбначна лезия с висок риск от кървене;</li> <li>■ активна стомашночревна язва с висок риск от кървене;</li> <li>■ активно, но не животозастрашаващо кървене (например следова хематурия);</li> <li>■ вътречерепно или ЦНС кървене в рамките на последните 4 седмици;</li> <li>■ скорошна високорискова операция или кървене;</li> <li>■ устойчива тромبوцитопения (&lt; 50 000/<math>\mu</math>L).</li> </ul> </li> <li>● Пациенти, за които антикоагулацията е с несигурна полза                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ пациент, който са към края на живота/хоспис;</li> <li>■ много ограничена продължителност на живота без полза от палиативни грижи или намаляване на симптомите;</li> <li>■ асимптоматична тромбоза със съпътстващ висок риск от сериозно кървене.</li> </ul> </li> <li>● Характеристики на пациента                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ предпочитание или отказ;</li> <li>■ неспазване на схемата на дозиране, проследяване или мониторинг.</li> </ul> </li> </ul>

ЛИТЕРАТУРА

1. Pfrepper C. Paraneoplastic thromboembolism and thrombophilia: significance in visceral medicine. *Visc Med* 2020; 36: 280-287
2. Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: Epidemiology and risk factors. *Cancer Invest* 2009 (Suppl 1); 27: 63-74
3. Frere C, Bournet B, Gourgou S, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed pancreatic cancer and factors associated with outcomes. *Gastroenterology* 2020; 158 (5): 1346-1358
4. Ouaisi M, Frasconi C, Mege D, et al. Impact of venous thromboembolism on the natural history of pancreatic adenocarcinoma. *HBPD INT* 2015; 14: 436-442
5. Larsen AC, Brøndum Frøkjær J, Wishwanath Iyer V, et al. Venous thrombosis in pancreaticobiliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 555-562
6. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, et al. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* 2011; 106: 371-378
7. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2019; 38: 496-520
8. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv* 2019; 3 (23): 3898-3944
9. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019; 20 (10): e566-581
10. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN guidelines insights: Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018. *J Natl Compr Cancer Netw* 2018; 16 (11): 1289-1303

## БИОМАРКЕРИ ЗА РИСК ОТ ТРОМБОЗА И АНТИКОАГУЛАНТНИ СТАТЕГИИ ...

11. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021. *J Natl Compr Cancer Netw* 2021; 19 (4)
12. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122: 1712-1723
13. Campello E, Ilich A, Simioni P, Key NS. The relationship between pancreatic cancer and hypercoagulability: A comprehensive review on epidemiological and biological issues. *British J Cancer* 2019; 121: 359-371
14. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. High risk of venous thrombosis in patients with pancreatic cancer: A cohort study of 202 patients. *Eur J Cancer* 2006; 42: 410-414
15. Mandalà M, Reni M, Cascinu S, et al. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol* 2007; 18: 1660-1665
16. Epstein AS, Soff GA, Capanu M, et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer* 2012; 118: 3053-3061
17. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021; 137: 1959-1969
18. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-464
19. Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* 2010; 103: 947-953
20. Farge D, Bournet B, Conroy T, et al. Primary thromboprophylaxis in pancreatic cancer patients: why clinical practice guidelines should be implemented. *Cancers* 2020; 12: 618
21. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122: 1712-1723
22. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-464
23. Frere C. Burden of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (19): 2325-2340
24. Dallos MC, Eisenberger AB, Bates SE. Prevention of venous thromboembolism in pancreatic cancer: Breaking down a complex clinical dilemma. *The Oncologist* 2020; 25 (2): 132-139
25. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: Biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 223-233
26. Kee NL, Krause J, Blatch GL, et al. The proteolytic profile of human cancer procoagulant suggests that it promotes cancer metastasis at the level of activation rather than degradation. *Protein J* 2015; 34: 338-348
27. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-4907
28. Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost* 2010; 8: 114-120
29. Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 2008; 112: 2703-2708
30. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4124-4129
31. Vormittag R, Simanek R, Ay C, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the Cancer and Thrombosis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 2176-2181
32. Faille D, Bourrienne MC, de Raucourt E, et al. Biomarkers for the risk of thrombosis in pancreatic adenocarcinoma are related to cancer process. *Oncotarget* 2018; 9: 26453-26465
33. Muñoz Martín AJ, García Alfonso P, Rupérez Blanco AB, et al. Incidence of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy and analysis of Khorana's predictive model. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 927-930

34. Kruger S, Haas M, Burkl C, et al. Incidence, outcome and risk stratification tools for venous thromboembolism in advanced pancreatic cancer – A retrospective cohort study. *Thromb Res* 2017; 157: 9-15
35. van Es N, Franke VF, Middeldorp S, et al. The Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. *Thromb Res* 2017; 150: 30-32
36. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116: 5377-5382
37. Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: The Protecht score. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 291-292
38. Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Riess H. Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy? *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 2084-2088
39. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica* 2017; 102 (9): 1494-1501
40. Francis CW. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4874-4880
41. Osataphan S, Patell R, Chiasakul T, et al. Extended thromboprophylaxis for medically ill patients with cancer: a systemic review and meta- analysis. *Blood Advances* 2021; 5 (8): 2055-2062
42. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, et al. Role of extended thromboprophylaxis after abdominal and pelvic surgery in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1422-1430
43. Felder S, Rasmussen MS, King R, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11: CD004318
44. Matar CF, Kahale LA, Hakoum MB, et al. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7: CD009447
45. Jung YJ, Seo HS, Park CH, et al. Venous thromboembolism incidence and prophylaxis use after gastrectomy among korean patients with gastric adenocarcinoma: The PROTECTOR randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2018; 153: 939-946
46. Tun NM, Guevara E, Oo TH. Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27: 270-274
47. Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1283-1292
48. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: Outcomes from the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 20282034
49. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943-949
50. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 601-609
51. Thein KZ, Quick DP, Oo TH. Updated meta-analysis of randomized controlled trials on primary ambulatory thromboprophylaxis (PATP) in patients with advanced pancreatic cancer (APC) receiving chemotherapy. *Blood* 2019; 134 (Suppl. 1): 3469
52. Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1283-1292
53. Akl EA, Kahale LA, Hakoum MB, et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst* 2017; Rev 9: CD006652
54. Kahale LA, Hakoum MB, Tsoiakian IG, et al. Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD006466
55. Kahale LA, Tsoiakian IG, Hakoum MB, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (6): CD006468
56. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD001100



57. Hakoum MB, Kahale LA, Tsoiakian IG, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD006649
58. Rojas-Hernandez CM, Oo TH, Garcia-Perdomo HA. Risk of intracranial hemorrhage associated with therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43: 233-240
59. Brunetti ND, Tricarico L, Correale M, et al. Direct oral anticoagulants more effective than low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism in cancer: an updated meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50 (2): 305-310
60. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020; 120 (7): 1128-1136
61. Quezada A, Jiménez D, Bikdeli B, et al. Outcomes after vena cava filter use in patients with cancer-associated venous thromboembolism and contraindications to anticoagulation. *Thromb Haemost* 2020; 120 (7): 1035-1044
62. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (6): 1028-1035
63. Lenihan D, Carver J, Porter C, et al. Cardio-oncology care in the era of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: An International Cardio-Oncology Society (ICOS) statement. *CA Cancer J Clin* 2020; 70 (6)
64. Patell R, Bogue T, Bindal P, et al. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (9): 2349
65. Horowitz NA, Brenner B. Thrombosis and hemostasis issues in cancer patients with COVID-19. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46 (7): 785-788.
66. Xiong W. Current status of treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Thrombosis J* 2021; 19: 21



////////////////////////////////////  
**КОНТРОЛ НА АНОРЕКСИЯ-КАХЕКСИЯ СИНДРОМ  
ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ**  
////////////////////////////////////

**доц. д-р Николай Йорданов, дм<sup>1, 2</sup>**  
**д-р Цветелина Конджова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Медицински университет, София, Филиал Враца

<sup>2</sup>Комплексен онкологичен център, Враца



# КОНТРОЛ НА АНОРЕКСИЯ-КАХЕКСИЯ СИНДРОМ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

доц. д-р Николай Йорданов, дм<sup>1,2</sup>  
д-р Цветелина Конджова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет, София, Филиал Враца

<sup>2</sup>Комплексен онкологичен център, Враца

## ОБЗОР

Една от основните причини, обуславящи високата смъртност при панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК), е раковата кахексия, която се асоциира с намалена физическа годност, отговор към активно лечение и преживяемост. Статията дефинира съвременните модели за патогенеза и клинични характеристики на раковия анорексия-кахексия синдром (РАКС). Подробно са анализирани терапевтичните възможности на диетологичното консултиране и хранителните интервенции. Цитират се и се дискутират всички съвременни систематични и метаанализи за ефективност на различни компоненти на парентерално хранене, свързана с контрол на телесно тегло и качество на живот. Формулират се препоръки за поведение при РАКС, основани на доказателства.

### Увод

През 2018 г. в света са докладвани 45918 нови случая на панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК), от който през същата година са починали 432242 болни. Преживяемостта на пациентите остава незадоволителна. Факт е, че 5-годишна преживяемост се наблюдава при едва 9% от болните.<sup>1</sup> Голям проблем се явява късното диагностициране на ПДАК – към момента на диагноза при почти 90% от болните се установява авансирала болест.<sup>2</sup> Една от основните причини, обуславящи високата смъртност, е раковата кахексия, която се установява при 80% от болните с авансирал ПДАК и се асоциира с намалена физическа

годност, намален отговор към активно лечение и намалена преживяемост.<sup>3</sup>

### Основни въпроси при анорексия-кахексия синдром (АКС)

Трябва да се има предвид, че при АКС няма нито една клинична променлива, която да се счита или да бъде приета за целеви/първичен резултат. Следователно подобряването на апетита, телесното тегло (чистата телесна маса), физическата годност и качеството на живот (КнЖ) могат да се приемат за подходящи крайни показатели. Основните клинични въпроси при АКС са следните: (1) какво е влиянието на хранителните и диетични интервенции върху възрастни болни с кахексия при авансирала



онкологична болест; (2) каква е ролята на фармакологичните интервенции за овладяване на кахексията; (3) кои други интервенции имат отношение и могат да подобрят клиничните резултати при пациенти с кахексия. Прави впечатление относително малкият брой участници в разглежданите клинични проучвания, както и високият брой отпаднали, което не е неочаквано предвид изследваната пациентска популация. Въпреки това, има проучвания, при които е извършен метаанализ на публикуваните данни, например за прилагането на прогестеронови аналози и *anamorelin*.

#### **Определение и патогенеза на АКС при ПДАК**

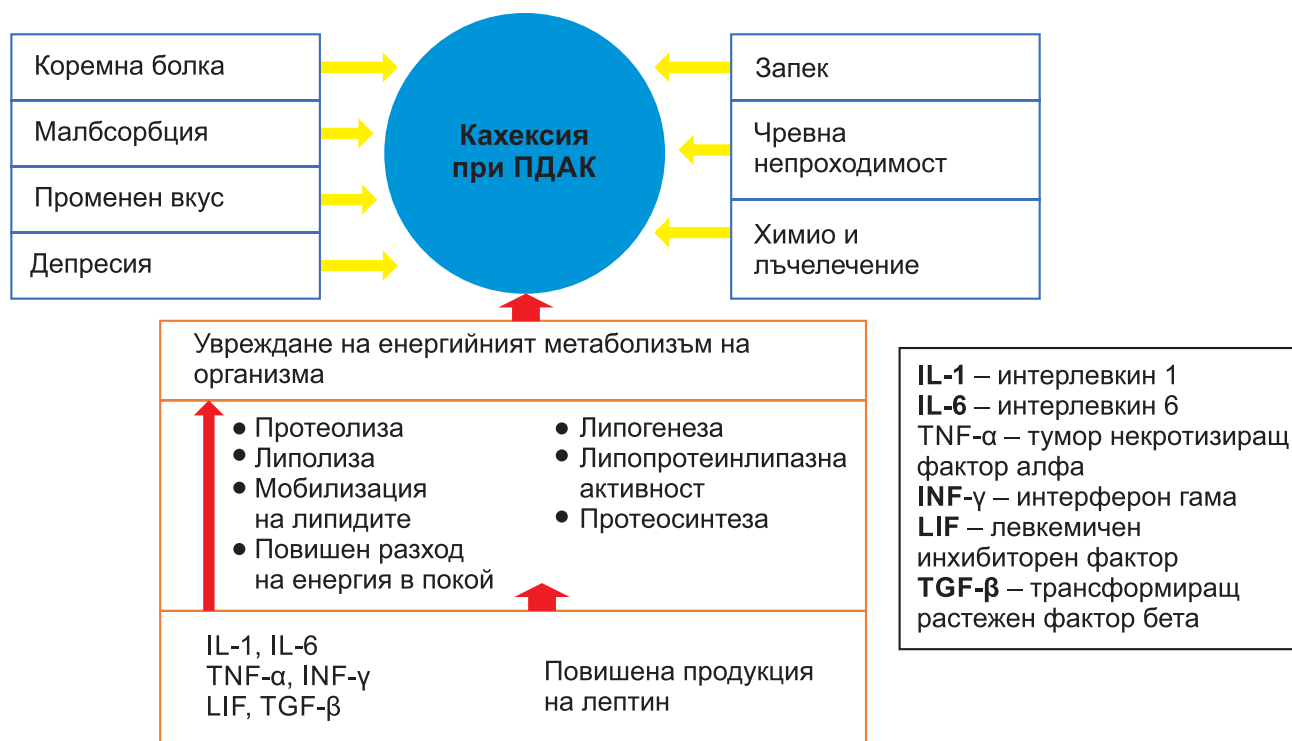
Кажексията е мултифакторен синдром, който се характеризира със загуба на апетит, телесно тегло и скелетна мускулна маса, предизвиквайки значителна умора, функционални нарушения, повишена лекарствена токсичност, влошено КНЖ и намалена преживяемост.<sup>4</sup> Оценката и лечението ѝ представлява голямо предизвикателство пред лекуващите екипи. През 2011 г. експертен панел приема с консенсус следното определение: Раковата кажексия е мултифакторен синдром, характеризиращ се с продължаваща загуба на скелетна мускулна маса (със или без загуба на мастна тъкан), която не може да бъде напълно възстановена чрез конвенционална хранителна подкрепа и която води до прогресивно функционално увреждане. Патофизиологичните промени на раковата кажексия се характеризират с отрицателен протеинов и енергиен баланс, задвижван от променлива комбинация от намален прием на храна и променен метаболизъм. Консенсусният диагностичен критерий за развита ракова кажексия е: (1) загуба на тегло над 5% или (2) загуба на тегло над 2% при лица, които вече имат загуба на телесна маса според актуалния индекс на телесна маса (ИТМ < 20 kg/m<sup>2</sup>) или имат загуба

на скелетна мускулна маса (саркопения).<sup>5</sup>

При голяма част от болните с авансирала онкологична болест се наблюдава развитието на т.нар. раков АКС (РАКС). Това е състояние, което се характеризира с липса на апетит, загуба на телесно тегло и астения, и има лоша прогноза по отношение на преживяемостта.<sup>6</sup> При болни с ПДАК двата симптома – анорексия и кажексия се развиват едновременно. И докато анорексията се определя като липсата на желание за хранене и води до намален прием на храна, то кажексията е системен отговор на организма към проинфламаторни цитокини (TNF $\alpha$  и IL- 1 и 6), водещи до усилен загуба на тегло, хиперметаболизъм и повишен разход на енергия в покой.<sup>5,6</sup>

Кажексията е патологичен процес, който протича с ексцесивна загуба (до 80%) както на мастна, така и на скелетна мускулна маса в резултат на повишена липолиза, повишено разграждане на протеини. Наблюдава се супресия на протеиновата синтеза на организма, както и тежко изразени анемия и астения. Кажексията в значителна степен ограничава физическата активност на болните и влошава както КНЖ така и прогнозата.<sup>9</sup> В резултат на директното въздействие на тумора върху метаболизма нутритивният статус на болния е компрометиран. Едновременната загуба на мастна и мускулна маса отличават кажексията при ПДАК от загубата на тегло в резултат на недохранване и гладуване, при които в началото не се наблюдава загуба на мускулна маса. Кажексията повлиява неблагоприятно имунния отговор, намалява резистентността към инфекции и влошава способността на организма да понесе провежданото химио- и лъчелечение. Тя се явява и прогностичен фактор при ПДАК – колкото е по-голяма загубата на тегло, толкова по-кратка е преживяемостта на болния.<sup>8-10</sup> Намаляването на общия калориен прием < 1500 kcal/

## КОНТРОЛ НА АНОРЕКСИЯ-КАХЕКСИЯ СИНДРОМ ...



Фигура 1. Патогенеза на кахексията при ПДАК (по Ronga I, et al.)<sup>16</sup>

дневно и загубата на телесно тегло > 10% при наличие на системен възпалителен отговор се считат за неблагоприятни прогностични параметри. За разлика от кахексия, развила се като последица от гладуване, загубата на тегло при ракова кахексия не може да бъде преодоляна с помощта на хипералиментация и прилагането на хранителни добавки. Смъртта на болните обичайно настъпва, когато има загуба на 25-30% от общата телесна маса (ОТМ). Загубата на телесно тегло сама по себе си не може да се счита за прогностичен фактор, защото не отразява цялостния ефект на раковата кахексия върху организма.<sup>13</sup> Установени са и други фактори, които индуцират протеолиза, предизвикват повишен разход на енергия, водят до загуба на телесна маса и могат да изграт съществена роля в цялостния процес на слабеене на организма.<sup>14</sup> Раковата кахексия е следствие на сложни взаимодействия между развиващия се тумор и

организма, чиито резултат е прогресираща загуба на тегло, последица от отрицателен протеинов и енергиен баланс, често в условията на един възпалителен процес и оксидативен стрес.<sup>15</sup> Патогенезата на раковата кахексия при пациенти с ПДАК схематично е представен на Фиг. 1.

От своя страна, ПДАК допълнително повлиява синтеза на протеини в организма посредством редукция в приема на нутриенти посредством стеноза на дуоденума, малабсорбция в резултат на смутената екзокринна функция на панкреаса, промени във вкуса, безсилие и отпадналост. Към изброеното по-горе се прибавя и бързо засищане, чувство за тежест и развиваща се гастропареза в резултат на нарушено изпразване на стомаха и постоянно гадене. Състоянието допълнително се влошава от появата на нежелани странични реакции към провежданото активно противотуморно химио и лъчелечение. Често болните се оплакват от

променен вкус и обоняние и отвращение към определени храни, което допринася за развитието на анорексия.<sup>16</sup> Въпреки че анорексията има отношение за развитие на кахексия при ПДАК, каква точно е нейната роля все още не е напълно изяснено. Дали развитието ѝ е в резултат на раковата кахексия, или е независим, самостоятелно възникващ и протичащ процес подлежи на бъдещи изследвания. Но категорично е, че намаленият апетит и намаленият калориен прием имат съществена роля в загубата на телесна маса. Анорексията сама по себе си има множество компоненти – загене, нарушен вкус, трудности при преглъщане, тежест и болка, депресия. Неуспешните опити за възстановяване на телесното тегло при кахексия от ПДАК посредством агресивни свръхкалорийни хранителни режими показват, че водеща роля при РАКС играе кахексията.<sup>9</sup> С други думи, редуцията на тегло и загубата на мускулна маса е не само в резултат на редуциран прием на нутриенти, но се допуска и възможност липсата на апетит да е причинена от субстанции, произведени от самия тумор, или да е в следствие на имуноен отговор на организма към карцинома, протичащ с константно възпаление плюс свръхпроизводство на цитокини, освобождаване на субстанции, мобилизиращи липиди и индуциращи протеолиза, и драстични промени в метаболизма. Цитокините могат да инхибират неврнопептидният Y-път<sup>17</sup> или да имитират негативната обратната връзка, подобна на тази, която лептинът оказва върху хипоталамуса и водеща до анорексия. Освен това, нивата на лептин регулират разхода на енергия в покой (високи нива на лептин водят до значително увеличение на енергийните разходи). Ето защо балансът на телесно тегло и регулирането на разхода на енергия изглеждат сериозно нарушени при болни с ПДАК посредством увеличени нива на лептин и са ориентирани към непре-

къснато потискане на апетита и увеличаване на енергийните разходи.<sup>18</sup>

Метаболитните промени ангажират основните хранителни вещества и са ориентирани към създаване и поддържане на хиперметаболично състояние. Аномалиите в метаболизма на липидите включва засилено разграждане чрез произвеждан от тумора специфичен мобилизиращ липидите фактор и чрез намален синтез и намалена активност на липопротеинлипазата.<sup>19</sup> Протеиновият метаболизъм също се влияе от активирането на процесите на протеолиза и инхибиране на протеиновия синтез; това води до непрекъсната загуба на скелетна мускулна маса и изглежда корелира с наличие на специфичен серумен фактор, индуциращ протеолиза (PIF), описан при почти 80% от изследваните болни.<sup>17</sup> Разграждането на протеини води до освобождаване на аминокиселини, които се използват от черния дроб за глюконеогенеза. Увеличената консумация на аминокиселини причинява загуба на чиста телесна маса. В действителност при болни с ПДАК производството на глюкоза за нуждите на мозъка не е адекватно поради процеси на кетогенеза и значително изчерпване на телесните мазнини. Анаеробното разграждане на глюкозата, което превалява над аеробното, също може да играе роля в ежедневните загуби на енергия.<sup>16</sup>

### **Терапевтични възможности**

Основни цели за оптимално лечение на РАКС са увеличаване на чистата телесна маса, намаляване разхода на енергия в покой, овладяване на изпитваната умора, корекция на анорексията, подобряване КнЖ;, подобряване на пърформанс статуса (PS) и намаляване продукцията на проинфламаторни цитокини. Въпреки постигнатият забележителен напредък в изследванията на РАКС през последните години, наличните засега възможности за лечение са все още много ограничени. Като се има предвид

## КОНТРОЛ НА АНОРЕКСИЯ-КАХЕКСИЯ СИНДРОМ ...

сложната клинична картина и многофакторна патогенеза, широко се възприема тезата, че добрият клиничен контрол изисква комплексно лечение, провеждано от мултидисциплинарен екип. Въпреки опитите за лечение с конвенционални средства и/или агресивна хранителна подкрепа с използване на различни техники на хранене, състоянието на кахексия при болни с ПДАК не може да бъде преодоляно само с тях.<sup>20</sup> При болни с разгърната клинична картина на РАКС не

са установени ползи за наддаване на тегло, подобряване КНЖ или увеличаване на преживяемостта чрез агресивно подпомагане на храненето. По подобен начин използването на традиционни подходи, включващи ентерално или парентерално хранене при ПДАК, подложен на панкреасна хирургия, не показват никаква полза за контрол на симптоми или за преживяемост.<sup>21</sup> На Табл. 1 са показани фармакологичните възможности за повлияване на РАКС.

Таблица 1. Изследвани фармакологични възможности за повлияване на РАКС<sup>16</sup>

	Субстанция	Клиничен ефект	Механизъм на действие
Анаболни агенти	Кортикостероиди	Подобряват анорексия и безсилие; не оказват влияние върху тегло или калориен прием; краткотраен ефект; добре толерирани	Не е точно изяснен. Може би потискат метаболизма на простагландини и имат централно еуфорично действие
	Нандролон деканоат	Намалява загубата на телесно тегло	Не е изяснен напълно. Най-вероятно подобрява натрупване на свързания с протеини азот
	Оксандролон	Няма публикувани кохортни данни за ефекта му по отношение на пациенти с онкологични заболявания.	Не е известен
	Инсулин	Повишава общото количество мазнини в организма и стимулира приема на въглехидрати	Не е известен
	Аденозин трифосфат	Намалява загубата на тегло и повишава приема на енергия	Не е изяснен
Стимуланти на апетита	Прогестерони Мегестрол ацетат (МА)	Подобрява апетита, приема на калории и покачването на теглото (но не и на чистата телесна маса)	Мегестрол ацетат – може би увеличава продукцията на централния апетит-стимулиращ невротропик
	Медроксипрогестерон		Намалява образуване на серотонин и цитокини от намиращите се в периферната кръв мононуклеарни клетки
	Канабиноиди Дорабинол	Липсват ползи при добавянето им към МА; по-слаб ефект в сравнение с МА; нямат ефект за повишаване на апетит или КНЖ	Предполага се че взаимодействат с ендорфиновите рецептори, намаляват продукцията на простагландини и секрецията на IL-1

	Субстанция	Клиничен ефект	Механизъм на действие
Цитокинови инхибитори	Ципрохептадин	Не е установено покачване на телесно тегло	Серотонинов антагонист с антихистаминови свойства
	Талидомид	Намалява загубата на телесно тегло, повишава чистата телесна маса	Имуномодулаторен. Намалява продукцията на TNF- $\alpha$ (чрез дестабилизиране на m-RNA), NF- $\kappa$ B, проинфламаторни цитокини и COX2
	Пентоксифилин	Не показва ефект по отношение на апетит и покачване на телесно тегло	Фосфодиестеразен инхибитор; инхибира транскрипцията на TNF-гена
	Ейкозапантенова киселина	Липсват достатъчно доказателства за превъзходство пред плацебо	<i>In vitro</i> намалява повишената активност на cAMP и липолизата, предизвикана от липид-мобилизиращ фактор LMF
	Мелатонин	Подобрява кахексията (терминът не е дефиниран) и едногодишната преживяемост при болни с белодробен карцином	Имуномодулаторен; намалява продукцията на TNF
Противовъзпалителни средства (антиинфламаторни)	Нестероидни противовъзпалителни средства	Намаляват маркерите на възпаление и загубата на енергия в покой, запазват общото количество телесни мазнини	Не е добре изяснен; предполага се, че намалява системния възпалителен отговор към тумора

### Диетологично консултиране, хранителни добавки и комбинации

Липсва ясно определение за интервенции, съставляващи диетологичното (хранително) консултиране. В публикуван през 2018 г. метаанализ на девет рандомизирани клинични проучвания, включващи болни с авансирала онкологична болест (без лимитиране за нутритивен статус или стадий на болестта), които провеждат химио/лъчетерапия, проведената хранителна консултация и включването на хранителни добавки води до повишаване на телесното тегло (1.31 kg средна разлика; 95%CI 0.24-2.38).<sup>22</sup> В публикуван през 2014 г. систематичен анализ, фокусиран върху загуба на тегло и увеличаване на приема на енергия при болни с авансирала

онкологична болест и кахексия, авторите заключават, че поради ограничен брой клинични проучвания, противоречиви резултати и умерено качество на анализирани публикации не е възможно да се направи категоричен извод за ефективността на хранителните интервенции при авансирала онкологична болест и кахексия.<sup>23</sup> Метаанализ от 2012 г. оценява ефекта върху възрастни пациенти с онкологична болест, страдащи от недохранване или изложени на риск от такова, без значение от стадия, от приложено диетологично консултиране, орални хранителни добавки или комбинация от двете. Авторите заключават, че оралните хранителни интервенции не повлияват смъртността и може да подобрят КНЖ, докато промените в телесното тегло или енергията не са статистически значими.<sup>24</sup>



### Парентерално хранене

Метаанализи от 1990 г. на тотално парентерално хранене (ТПХ) при пациенти, провеждащи химиотерапия, показват, че интервенцията е свързана с намалена преживяемост и повишен риск от инфекциозни усложнения. Авторите заключават, че рутинно прилагане на ТПХ при пациенти, обект на химиотерапия, трябва да бъде силно ограничено.<sup>25</sup> Отбелязвайки, че прилагането, дозирането и съставът на парентералното хранене се е променил от 1990 г., през 2019 г. е извършена актуализирана оценка и систематичен анализ на публикуваните данни с фокус пациенти с авансирала онкологична болест.<sup>26</sup> Анализът включва обсервационни проучвания, както и две рандомизирани с по-малко пациенти от първоначално планираното. Резултатите показват, че парентералното хранене не подобрява преживяемостта. Общото ниво на доказателства, предоставени от рандомизираните и обсервационните проучвания са оценени като слаби.<sup>4</sup> Парентералното хранене, като компонент от интервенции, прилагани при палиативни грижи, е оценено в рандомизирано проучване от 2004 г. Изследването включва повече от 300 пациенти с онкологична болест и загуба на телесна маса, при които е оказвана специализирана хранителна подкрепа, състояща се от допълнително орално и домашно парентерално хранене, когато приемът през устата намалява до предварително определено ниво. Болните в контролното рамо разчитат на спонтанен перорален хранителен прием за задоволяване на енергийните си нужди.<sup>27</sup> Резултатите показват, че намеса за осигуряване на по-висок калориен прием не подобрява нито преживяемостта, нито тъканния състав на тялото.<sup>4</sup>

*Дъгаговерижни омега-3 мастни киселини (ейкозапентаенова и докозапентаенови киселини).* Систематичен обзор, оценяващ ефективността на омега-3 мастни киселини при пациенти с авансирала онкологична

болест и кахексия, е публикуван през 2011 г. Включени са три систематични анализа и девет рандомизирани проучвания, както и нерандомизирани проучвания. Авторите заключават, че в рамките на клиничните проучвания с по-добро качество от методологично естество не са установени ясни доказателства, че прием на омега-3 мастните киселини допринася ползи. Като нежелани ефекти, докладвани само в няколко проучвания, са описани лек коремен дискомфорт, метеоризъм, гадене/повръщане, преходна диария/стеаторея, вкус на риба или оризване. Няма съобщения за тежки нежелани реакции.<sup>28</sup> Метаанализ от 2015 г. извършва оценка на 11 рандомизирани проучвания с общо 1367 пациенти с нерезектабилен ПДАК. Резултатите предполагат, че консумацията на омега-3 мастни киселини е безопасна и може да подобри теглото, чистата телесна маса и преживяемостта.<sup>29</sup> Включените в анализа проучвания са относително малки и със значителна хетерогенност на резултатите.<sup>4</sup> В публикуван през 2018 г. метаанализ са идентифицирани и оценени 11 проучвания с общо 1350 пациенти. Първичната цел на анализа е да се определи дали оралните хранителни интервенции оказват влияние върху нутритивните и клиничните резултати при болни, провеждащи химио/лъчелечение. Авторите заключават, че хранителните интервенции оказват положителен ефект върху телесното тегло. Анализ на подгрупа от четири рандомизирани проучвания подкрепя прилагането на омега-3 мастни киселини, подобрявайки телесното тегло с приблизително 2 kg.<sup>30</sup> Авторите препоръчват бъдещи клинични изследвания с цел получаване на допълнителни данни.

*Витамини, минерали и други хранителни добавки.* В публикуван през 2017 г. систематичен анализ се оценява ефекта от прием на витамини, минерали и други хранителни добавки за лечение на ракова ка-

хексия. Анализирани са прием на магнезий, витамин Е в комбинация с омега-3 мастни киселини, витамин D, витамин С, комбинация от  $\beta$ -хидрокси- $\beta$ -метилбутират (НМВ), аргинин и глутамин и на L-карнитин. Въпреки че някои проучвания съобщават за ползи по отношение на чиста телесна маса (ЧТМ) или ИТМ, авторите заключават, че доказателствата засега са недостатъчни, за да се направи конкретна препоръка в ползата на някои от изброените по-горе добавки, и че липсват сериозни нежелани странични ефекти.<sup>31</sup> В рандомизирано клинично проучване, публикувано през 2017 г., се сравнява ефекта на креатин срещу плацебо при 263 пациенти (134 приемат креатин и 129 плацебо) с нелечима онкологична болест и ракова кахексия. Авторите заключават, че прием на креатин по описаната в изследването схема няма ефект за лечение на анорексия, подобряване на тегло и продължителност на живот.<sup>32</sup>

**Протестеронови аналози.** *Гестагени (megestrol acetate и medroxyprogesterone acetate).* Това са първите тествани лекарства и засега най-широко използваните препарати за подобряване на апетита и за лечение на карциномна кахексия.<sup>33</sup> Тяхното прилагане започва през 1993 г., когато FDA одобрява прилагането на *megestrol acetate* (МА) за лечение на неволево отслабване и липса на апетит при пациенти със СПИН. Механизмът на действие при загуба на тегло може би е свързан с повишен прием на енергия в резултат от стимулиране на апетита чрез продукцията на невротенгид Y в ЦНС (вентромедиален хипоталамус) и намаление на синтеза и освобождаването на проинфламаторни цитокини. През 2013 г. систематичен и метаанализ на 35 клинични проучвания изследва ефективност (3963 болни) и безопасност (3180 болни) на МА за облекчаване на АКС при пациенти с карцином и СПИН. Резултатите установяват, че

ефектът от МА превъзхожда плацебо по отношение на подобряване на апетита и повишаване на телесното тегло (средна разлика +1.63; 95%CI 0.87-2.38). Наличните данни не са достатъчни, за да се дефинира оптималната доза, но позволяват да се спекулира, че по-високи дози показват и по-добър ефект по отношение на телесно тегло (RR 0.77; 95%CI 0.64-0.93). Това позволява на авторите да заключат, че МА подобрява апетита и води до повишаване на телесното тегло при пациенти с карцином, но винаги трябва да се имат предвид потенциалните рискове, свързани с прилагането му (едем, повишен риск от тромбоемболия и смърт).<sup>34</sup> Засега няма достатъчно данни, които да позволят оценка на ефекта на прогестогените по отношение ЧТМ, функционална годност и КНЖ.<sup>35</sup> В същия метаанализ от 2013 г., оценяващ ефекта на МА за АКС<sup>35</sup> авторите заключават, че болни на МА, сравнени с плацебо група, по-често демонстрират подобряване на апетита (RR 2.57; 95%CI 1.48-4.49), покачване на телесно тегло (RR 1.55; 95%CI 1.06-2.26) и КНЖ, оценено с валидирани инструменти или със скали за оценка на функционалността (RR 1.91; 95%CI 1.02-3.59), но покачването на телесното тегло е относително скромно. Няма категорични доказателства за препоръчвана доза и оптимална продължителност на лечението, но е доказано, че по-високи дози се асоциират с по-добри резултати. Няма докладвани нежелани събития, но като цяло прилагането на МА се свързва с повишен риск от смърт (RR 1.42; 95%CI 1.04-1.94), тромбоемболия (RR 1.84; 95%CI 1.07-3.18) и поява на отоци (RR 1.36; 95%CI 1.07-1.72). Подобни резултати са докладвани в по-ранен метаанализ от 2004 г.<sup>36</sup>

**Комбиниране на МА и olanzapine.** Рандомизирано проучване от 2010 г. оценява ефективността от прибавянето на *olanzapine* към лечение с МА при 80 пациенти с аванси-

рала онкологична болест на белите дробове или гастроинтестинален тракт.<sup>37</sup> Болни, при които е прилаган МА + *olanzapine*, повишават теглото си с повече от 5% за 8 седмици (85% срещу 41%) в сравнение с тези, които получават само МА. Не са докладвани тежки нежелани странични реакции (от степен 3/4). Допълнително в резултати от 30 болни с авансирала болест, страдащи от загене и повръщане, при които не е провеждано химио- или лъчелечение, но са третирани с *olanzapine* или плацебо, е измерен апетита при започване на лечение ( $NRS_{10} = 1-2$  базово) и една седмица след започване на изследването. Наблюдавано е статистически значимо подобрение на апетита при групата с *olanzapine* ( $NRS_{10} = 6-8$ ;  $p < 0.001$ ), докато при контролната група апетитът е без промяна.<sup>38</sup>

**Стероидни андрогени (тестостерон, дихидротестостерон и тестостеронов аналози).** Въпреки благоприятния ефект, който имат по отношение на нарастването на мускулната маса, клиничното им приложение е ограничено поради тежки странични ефекти, като повишен риск от хипертрофия на простата, карцином и промени в поведението. Данните за повлияване на АКС от стероидни андрогени при онкологично болни са недостатъчни. Въпреки това, в двойно сляпо плацебо контролирано проучване на 29 пациенти с авансирала онкологична болест и ниско ниво на тестостерон, проведено за оценка на ефективност на заместителна терапия с тестостерон по отношение на чувство за умора и КнЖ, авторите не установяват промени в телесно тегло и в ЧТМ.<sup>39</sup> Що се отнася до ефекта на синтетичните тестостеронов деривати, които имат повишена анаболна активност при понижен андрогенен ефект, липсват адекватни проучвания при онкологични болести и АКС. Въпреки това, проучванията при болни от СПИН с АКС показват, че *oxandrolone* и *nandrolone decanoate* имат до-

бър анаболен ефект при загуба на мускулна маса.<sup>40</sup>

**Анаболни агенти – растежен хормон и инсулиноподобен растежен фактор-1 (IGF-1).** Прилагане на рекомбинантен растежен хормон (p-GH) е одобрено от FDA за лечение на загуба на мускулна маса при болни със СПИН. Приемът му води до значимо и дозозависимо нарастване на ЧТМ, на телесно тегло, физическа годност и КнЖ.<sup>41</sup> Въпреки това, няма рандомизирани клинични проучвания за прилагане при онкологични пациенти с РАКС предвид повишен риск от развитие на карцином или тласък на вече съществуваща онкологична болест.<sup>40</sup>

**Селективни модулатори на андрогенните рецептори (SARMs).** Двойно сляпо плацебо контролирано клинично проучване за безопасност (159 пациенти) и ефикасност (100 пациенти) на *enobosarm* при онкологични пациенти (мъже над 45 години и постменопаузални жени), които са без затлъстяване и са загубили неволево поне 2% от теглото си за предходните 6 месеца. Лечението е добре толерирано и е наблюдавано увеличение на телесното тегло с повишаване на ЧТМ.<sup>42</sup> Резултати от фаза III клинично проучване с 641 болни, които на случаен принцип приемат *enobosarm*, показват повишаване на ЧТМ в сравнение с плацебо.<sup>43</sup>

**Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).** През 2013 г. са публикувани два метаанализа за ролята на НСПВС при раковата кахексия. И двата анализа съобщават за положителни резултати по отношение телесно тегло или КнЖ, но доказателствата са недостатъчни, за да се направят препоръки за прилагането им при РАКАС.<sup>4</sup> Резултати от публикувано през 2018 г. проучване, сравняващо ефективност на МА ± *celcoxib* при 90 пациенти с авансирала онкологична болест, показват, че прибавяне на *celcoxib* към МА не превъзхожда монотерапията с МА.<sup>44</sup>

## Стимуланти на апетита

**Марихуана (*Cannabis sativa*) и синтетични аналози.** Сравнен е ефектът на канабис и неговите деривати (делта-9-тетрахидроканабинол (THC) и канабидиол (CBD)) с плацебо сред болни с авансирал карцином и загуба на тегло > 5% за последните 6 месеца. Рандомизирани са 243 болни, които получават стандартизиран екстракт от канабис (2.5 mg THC + 1 mg CBD) срещу 2.5 mg THC срещу плацебо (съотношение 2:2:1) за период от 6 седмици. Оценяват се подобряване на апетита (VAS), промени в телесното тегло и КнЖ (EORTC QLQ -C30). В края на изследвания период не се отчитат съществени разлики между отделните групи по измерваните показатели.<sup>45</sup> Публикувано през 2002 г. проучване оценява ефективността на *dronabinol* и МА или комбинация при 469 болни с авансирала онкологична болест. Резултатите показват, че МА е по-ефективен за покачване на телесно тегло, подобряване на апетита и КнЖ в сравнение с *dronabinol*, а комбиниране на *dronabinol* + МА не показва предимства пред самостоятелна употреба на МА.<sup>46</sup>

**Nabilone.** Подобно на THC, *nabilone* (синтетичен аналог на делта-9-тетрахидроканабинол) е одобрен за контрол на предизвикани от химиотерапия гадене и повръщане. Проучване сравнява ефекта на *nabilone* срещу плацебо при болни с белодробен карцином, които съобщават за неволева загуба на тегло > 5% за последните 6 месеца. Рандомизирани са 47 болни, които приемат *nabilone* (0.5 mg 2 седмици, последвано от 1.0 mg 6 седмици) или плацебо за 8 седмици. В края на проучването не са установени значими различия в тегло, апети или КнЖ между двете групи.<sup>47</sup>

**Мелатонин.** Проучване сравнява ефекта на мелатонин срещу плацебо при болни с авансирал белодробен карцином или на карцином на гастроинтестинален тракт

и кахексия (> 5% загуба на телесно тегло) за период от 28 дни. Първичните цели на изследването са промени в апетита, измерени с помощта на ESAS. Проучването е прекратено при набрани 48 болни, когато анализ на междинни резултати показва липса на статистически значими разлики между двете групи както за подобряване на апетита, така и за телесното тегло. В допълнение, не са наблюдавани различия по отношение на КнЖ, нива на умора, стойности на CRP и преживяемост като цяло.<sup>48</sup>

**Anamorelin.** Литературна справка показва, че съществуват проучвания за положителен ефект от прилагане на 100 mg *anamorelin* (синтетичен аналог на грелин) срещу плацебо за лечение на кахексия при пациенти с авансирала онкологична болест. През 2017 г. след внимателен анализ на съществуващите литературни данни ЕМА отказва регистрацията на *anamorelin* за лечение на анорексия, кахексия и неволева загуба на тегло при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином поради маргинален ефект върху ЧТМ, липса на доказан ефект върху мускулната сила и КнЖ и недостатъчно коректно отразената информация за безопасност на продукта, непозволяваща адекватна оценка на риска.<sup>49</sup> Също и FDA не дава разрешение за прилагане на *anamorelin* при ракова кахексия. До март 2020 г. никоя национална агенция за контрол на лекарствата не е издала разрешително за лекарството и то не е включено в нито една от актуалните препоръки за лечение на РАКС.<sup>4</sup>

## Клинична интерпретация и препоръки

Въпреки че доказателствата за роля на консултирането от регистрирани диетолози за подобряване на резултатите при лечение на РАКС остават ограничени, такъв тип интервенции могат да окажат важна подкрепа на болните и техните близки. В до-



пълнение към опитите на пациенти с авансирала онкологична болест да задоволят по-пълно нуждите си от енергия и протеини помощта от регистриран диетолог може да ги предпази от прием на потенциално вредни хранителни добавки, модни диети и други недоказали своята ефективност екстремни интервенции. Изследване съобщава, че до 48% от онкологичните пациенти се придържат или проявяват интерес към популярни диети, включително кетогенна, веганска, алкална, палеолитна и макробиотична.<sup>50</sup> В проучване сред 603 онкологично болни авторите установяват, че 49% от пациентите, получаващи някакъв вид антитуморно лечение, 52% от провеждащите химиотерапия и 51% от болните, подложени на лъчелечение съобщават, че са използвали хранителни добавки.<sup>51</sup> Почти един от петима възрастни онкоболни използва билкови добавки, които притежават потенциално по-висок риск от нежелани взаимодействия с лекарствата, използвани в различните схеми на противотуморно лечение, в сравнение с витамини и минерали. Насочване към регистриран диетолог може да помогне на пациенти, които вече се борят с намаления прием на храна, да избегнат диетични планове и продукти, които допълнително биха влошили клиничната картина.

Въпреки негативната препоръка за рутинна употреба на парентерално хранене при авансирала онкологична болест, при определени специфични ситуации то може да се обсъжда. Рисковете, ползите и цената на парентерално хранене трябва да се дискутира с пациента и неговите близки. Парентералното хранене трябва да се спре, ако не е настъпила значителна полза и/или когато смъртта е неизбежна.

Въпреки че наличните данни за ползи от омега-3 мастни киселини не са достатъчно убедителни, за да се направи препоръка за употреба при всички онкоболни пациен-

ти с кахексия, разумно е да се използва този тип мазнини като източник на калории при пациенти с РАКС. Естествените източници на омега-3 мастни киселини, като съомга например, са храни с добра хранителна стойност и могат да бъдат включени в диетата на болните, ако се толерират.<sup>4</sup>

Препоръчва се пациенти с авансирала онкологична болест и загуба на апетит и/или телесно тегло да бъдат насочвани към диетолог за оценка и консултиране с цел предоставяне на практически съвети и модели за безопасно хранене, за обучение относно прилагане на високо протеинова, висококалорична, хранително пълноценна (хранително плътна) диета, както и за компетентни съвети срещу модни, недоказани или екстремни диети.

Не се препоръчва рутинното прилагане на ентерално сондово хранене или парентерално хранене с цел корекция и лечение на РАКС при пациенти с авансирала онкологична болест извън контекста на клинично изпитване. Кратък курс на лечение чрез парентерално хранене може да се приложи на строго определена група болни, при които се установява обратима чревна непроходимост, синдром на късото черво или други патологични състояния, предизвикващи малабсорбция, но иначе са в добро физическо състояние. Препоръчва се прекратяване на вече започнато ентерално или парентерално хранене при терминални болни.

Засега няма достатъчно доказателствата, категорично подкрепещи прилагане на фармакологични средства за лечение на раковата кахексия, поради което лекуващите екипи могат да не предлагат лекарствени средства. Към момента няма фармакологични средства, показани за лечение на РАКС, които да са одобрени от регулаторните агенции (EMA и FDA). Лекуващият екип може да предложи провеждане на кратък курс на лечение с прогестеронов аналог



или кортикостероид на пациенти, страдащи от загуба на апетит и/или телесно тегло. Изборът на медикамент и продължителността на лечението зависи от целите на лечението и оценката на съотношението полза срещу риск.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World J Oncol* 2019; 10 (1): 10-27
2. Hackert T, Buchler MW, Werner J. Surgical options in the management of pancreatic cancer. *Minerva Chir* 2009; 64 (5): 465-476
3. Tan CR, Yaffee PM, Jamil LH, et al. Pancreatic cancer cachexia: A review of mechanisms and therapeutics. *Frontiers Physiology* 2014; 5: 88
4. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38 (21): 2438-2453
5. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *The Lancet Oncol* 2011; 12: 489-495
6. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 72-91
7. Falconer JS, Fearon KCH, Plester CE, et al. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1994; 219 (4): 325-331
8. Fearon KCH, Barber MD, Falconer JS, et al. Pancreatic cancer as a model: Inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World J Surg* 1999; 584-588
9. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nature Reviews Cancer* 2002. 2: 862-871
10. Johns N, Stephens NA, Fearon KCH. Muscle wasting in cancer. *J Biochem Cell Biol Elsevier* 2013; 45: 2215-2229
11. Chan MY, Chok KSH. Sarcopenia in pancreatic cancer -- effects on surgical outcomes and chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11 (7): 527-537
12. Basile D, Corvaja C, Caccialanza R, Aprile G. Sarcopenia: looking to muscle mass to better manage pancreatic cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2019; 13 (4): 279-285
13. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiological Reviews* 2009; 89: 381-410
14. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (6): 1345-1350
15. Mantovani G, Madeddu C, Maccio A. Cachexia and oxidative stress in cancer: An innovative therapeutic management. *Curr Pharm Des* 2012; 18 (31): 4813-4818
16. Ronga I, Gallucci F, Riccardi F, Uomo G. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: Recent advances and new pharmacological approach. *Adv Med Sci* 2014; 59 (1): 1-6
17. Wigmore SJ, Todorov PT, Barber MD, et al. Characteristics of patients with pancreatic cancer expressing a novel cancer cachectic factor. *Br J Surg* 2000; 87 (1): 53-58
18. Ezeoke CC, Morley JE. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015; 6 (4): 287-302
19. Russell ST, Hirai K, Tisdale MJ. Role of  $\beta$ 3-adrenergic receptors in the action of a tumour lipid mobilizing factor. *Br J Cancer* 2002; 86 (3): 424-428
20. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008; 27 (6): 793-799
21. Karagianni VT, Papalois AE, Triantafyllidis JK. Nutritional status and nutritional support before and after pancreatectomy for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Indian J Surg Oncol* 2012; 3 (4): 348-359
22. Schueren M de van der, Laviano A, Baracos VE. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo (radio) therapy: current. *Ann Oncol* 2018; 29: 1141-1153
23. Balstad TR, Solheim TS, Strasser F, et al. Dietary treatment of weight loss in patients with advanced cancer and cachexia: A systematic literature review. *Critical Rev Oncol/Hematol* 2014; 91: 210-221
24. Baldwin C, Spiro A., Ahern R. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (5): 371-385
25. McGeer A, Detsky A. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Nutrition* 1990; 6 (3): 233-240

26. Tobberup R, Thoresen L, Falkmer UG, et al. Effects of current parenteral nutrition treatment on health-related quality of life, physical function, nutritional status, survival and adverse events 2 exclusively in patients with advanced cancer: A systematic literature 3 review 4. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 139: 96-107
27. Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, et al. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function: A randomized prospective study. *Cancer* 2004; 100 (9): 1967-1977
28. Ries A, Trottenberg P, Elsner F, et al. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: An EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 2012; 26 (4): 294-304
29. Ma YJ, Yu J, Xiao J, Cao BW. The consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves clinical outcomes and prognosis in pancreatic cancer patients: A systematic evaluation. *Nutr Cancer* 2015; 67 (1): 112-118
30. de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, Jet al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: Current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol* 2018; 29: 1141-1153
31. Mochamat, Cuhls H, Marinova M, et al. A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project. *J Cachexia Sarcopen Muscle* 2017; 8: 25-39
32. Jatoi A, Steen PD, Atherton PJ, et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial of creatine for the cancer anorexia/weight loss syndrome (N02C4): An Alliance trial. *Ann Oncol* 2017; 28 (8): 1957-1963
33. Madeddu C, Mantovani G, Gramignano G, MacCio A. Advances in pharmacologic strategies for cancer cachexia. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16 (14): 2163-2177
34. Garcia R V, Sanchis CR, Perales GJ, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2019; 2013 (3): CD004310
35. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database of Syst Rev* 2013; 013 (3): CD004310
36. López A, Figuls M i, Cuchi G. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manag* 2004; 27 (4): 360-369
37. Navari RM, Brenner MC. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care Cancer* 2010; 18 (8): 951-956
38. Navari RM, Pywell CM, Le-Rademacher JG, et al. Olanzapine for the treatment of advanced cancer-related chronic nausea and/or vomiting: A randomized pilot trial. *JAMA Oncol* 2020; 6 (6): 895-899
39. Del Fabbro E, Garcia JM, Dev R, et al. Testosterone replacement for fatigue in hypogonadal ambulatory males with advanced cancer: A preliminary double-blind placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2013; 21 (9): 2599-2607
40. Gullett NP, Hebbar G, Ziegler TR. Update on clinical trials of growth factors and anabolic steroids in cachexia and wasting. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (4): 1143S-1147S
41. Moyle G, Daar E, Gertner J, et al. Growth hormone improves lean body mass, physical performance, and quality of life in subjects with HIV-associated weight loss or wasting on highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35 (4): 367-375
42. Dobs AS, Boccia R V, Croot CCNYG, et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (4): 335-345
43. Crawford J, Johnston MA, Taylor RP, et al. Enobosarm and lean body mass in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32 (15\_suppl): 9618-9618
44. Kouchaki B, Janbabai G, Alipour A, et al. Randomized double-blind clinical trial of combined treatment with megestrol acetate plus celecoxib versus megestrol acetate alone in cachexia-anorexia syndrome induced by GI cancers. *Support Care Cancer* 2018; 26 (7): 2479-2489
45. Strasser F, Luftner D, Possinger K, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006; 24 (21): 3394-3400

46. Fitch TR, Novotny P. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: A North Central Cancer Treatment Group Study Mayo Foundation for Medical Education and Research. *Artic J Clin Oncol* 2002; 20 (2): 567-573
47. Turcott JG, del Rocío Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer* 2018; 26 (9): 3029-3038
48. Del Fabbro E, Dev R, Hui D, et al. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: A double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013; 31 (10): 1271-1276
49. EMA adopts a negative opinion for anamorelin hydrochloride | ESMO 2021 Apr 21. Available from: <https://www.esmo.org/oncology-news/archive/ema-adopts-a-negative-opinion-for-anamorelin-hydrochloride>
50. Zick S, Snyder D. Pros, cons of dietary strategies popular among cancer patients. *Oncology* 2018; 32 (11): 542-547
51. Luo Q, Asher GN. Use of dietary supplements at a comprehensive cancer center. *J Altern Complement Med* 2018; 24 (9-10): 981-987



ЭКСПЕРТЕН БОРД





# ЕКСПЕРТЕН БОРД

## ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН КАРЦИНОМ

**д-р Александър КАЦАРОВ**

*ВМА – София*

**проф. д-р Александър ЮЛИЯНОВ**

*МБАЛ Тракия – Стара Загора*

**проф. д-р Асен ДУДОВ**

*Аджибадем Сити Клиник – София*

**доц. д-р Ася КОНСУЛОВА**

*КОЦ – Бургас*

**доц. д-р Васил МИХАЙЛОВ**

*ВМА – София*

**д-р Веселина КОЛЕВА**

*Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София*

**доц. д-р Димитър КАЛЕВ**

*СБАЛОЗ М. Марков – Варна*

**чл. кор. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА**

*Медицински университет – София*

**доц. д-р Желязко АРАБАДЖИЕВ**

*Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София*

**д-р Захари ЗАХАРИЕВ**

*МБАЛ Унихоспитал - Панагюрище*

**доц. д-р Иван ВАСИЛЕВСКИ**

*Медицински институт МВР – София*

**доц. д-р Ивелин ТАКОРОВ**

*ВМА – София*

**проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА**

*Аджибадем Сити Клиник – София*

**д-р Камен НЕДЕВ**

*Аджибадем Сити Клиник – София*

**д-р Марчела КОЛЕВА**

*МБАЛ Св. София – София*

**проф. д-р Милена СТАНЕВА**

*Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София*

**доц. Милка ГЕОРГИЕВА**

*Българско дружество по патология*

**доц. д-р Надя ДИМИТРОВА**

*European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy*

**проф. д-р Никола ВЛАДОВ**

*ВМА – София*

**доц. д-р Николай БЕЛЕВ**

*УМБАЛ Еврехоспитал – Пловдив*

**доц. д-р Николай ЙОРДАНОВ**

*КОЦ – Враца*

**доц. д-р Павел БОЧЕВ**

*Аджибадем Сити Клиник – София*

**д-р Петко КАРАГЪЗОВ**

*Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София*

**д-р Радослав МАНГАЛДЖИЕВ**

*СБАЛОЗ – София*

**д-р Радослав ПЕТКОВ**

*УМБАЛ Софиямед – София*

**д-р Росица КРЪСТЕВА**

*МБАЛ Унихоспитал – Панагюрище*

**проф. д-р Савелина ПОПОВСКА**

*УМБАЛ Георги Странски – Плевен*

**проф. д-р Светлана ХРИСТОВА**

*УМБАЛ Александровска – София*

**проф. д-р Соня СЕРГИЕВА**

*СБАЛОЗ – София*

**проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА**

*УМБАЛ Св. Иван Рилски – София*

# ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Текстове за продължаващо медицинско обучение

Българска. Първо издание

Редактор  
*доц. д-р Димитър Калев, д.м.*

Графичен и компютърен дизайн  
*Петър Желев*

"АРТ ТРЕЙСЪР" ООД  
Варна, 2021

ISBN ISBN 978-619-7094-59-6



9 786197 094596



Бiblioteca *MORÉ* е поредица от публикации на български, предназначена за всички читатели, професионално свързани с доставката на здравни грижи в българската клинична онкология.

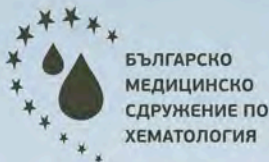
Бiblioteca *MORÉ* представя утвърдени автори и авторски дебюти от всички направления на националната и световната онкология.

Бiblioteca *MORÉ* включва монографични трудове с фундаментална и клинична тематики, третиращи актуални проблеми от онкологията на солидните тумори и хематологичните неоплазии.

Бiblioteca *MORÉ* (в перифраза на Хорхе Борхес) е идеен проект, съдържащ всички онкологични творби, които някога са били написани или ще бъдат написани.







**MORE**  
**2022**

[www.more-conference.com](http://www.more-conference.com)

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНИ  
ОНКОЛОГИЧНИ  
РАЗГОВОРИ И  
ЕКСТРАКТИ

ТРИНАДЕСЕТА  
НАЦИОНАЛНА  
КОНФЕРЕНЦИЯ

ПОВЕДЕНИЕ  
ПРИ СТОМАШЕН  
КАРЦИНОМ



---

20-22 октомври 2022  
Варна



