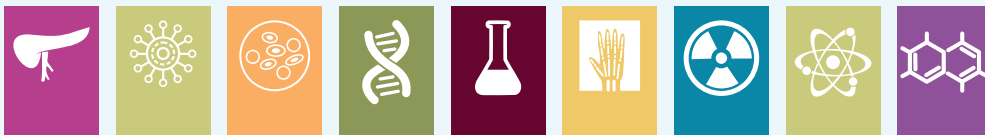


# ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

клинично ръководство, основано на доказателства  
Варна, 2021



# НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2021

**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 КАРАГЪОЗОВ**

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

**СЪДЪРЖАНИЕ**

<b>1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА</b> .....	11
1.1. Симптоми и признаци.....	11
1.2. Редукция на риска, превенция и скрининг .....	14
<b>2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ</b> .....	25
2.1. Образни изследвания.....	25
2.1.1. Ендоскопско ултразвуково изследване .....	25
2.1.2. Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография и стентирание .....	28
2.1.3. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография.....	33
2.1.4. Хибридни функционални образни ПЕТ/КТ-методи.....	39
2.1.5. Хибридни функционални образни SPECT/CT-методи .....	45
2.2. Морфологични изследвания.....	49
2.2.1. Ехо-ендоскопска тънкоиглена биопсия.....	49
2.2.2. Диагностична/стадираща лапароскопия.....	53
2.2.3. Патологична диагностика и класификация .....	55
2.3. Генетични тестове.....	71
2.3.1. Молекулярни маркери.....	71
2.3.2. Оценка на генетичен риск .....	79
2.4. Серумни туморни маркери.....	89

<b>3. СТАДИРАНЕ</b> .....	97
3.1. Стадиране.....	97
3.2. Оценка на функционален пърформанс статус .....	100
<b>4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ</b> .....	105
4.1. Хирургия при резектабилен карцином на глава на панкреас .....	105
4.2. Хирургия при резектабилен карцином на тяло и опашка на панкреас.....	117
4.3. Хирургия при гранично резектабилен и локално авансирал карцином .....	121
4.4. Хирургия при нерезектабилен карцином .....	126
4.5. Хирургия при локален рецидив .....	130
4.6. Циторедукция с HIPEC при перитонеална карциноматоза.....	134
<b>5. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ</b> .....	137
5.1. Неоадювантна системна терапия .....	137
5.2. Адювантна системна терапия.....	143
5.3. Начална системна терапия при локално авансирала или метастатична болест.....	148
5.4. Поддържаща терапия при метастатична болест.....	153
5.5. Втора и последваща системна терапия при локално авансирала или метастатична болест .....	157
<b>6. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ</b> .....	163
6.1. Лъчелечение при резектабилна/гранично резектабилна болест.....	163
6.2. Адювантно лъчелечение при резецирана болест.....	166

6.3. Лъчелечение при локално авансирала болест .....	172
6.4. Лъчелечение при рецидивна болест .....	176
<b>7. КОМБИНИРАНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ .....</b>	<b>181</b>
7.1. Едновременно лъчехимиолечение.....	181
<b>8. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ .....</b>	<b>185</b>
8.1. Контрол на симптоми.....	187
8.2. Поведение при тромбоемболична болест.....	194
8.3. Интервенционален контрол на билиарна и стомашна/дуоденална обструкция .....	203
8.4. Контрол на анорексия/кахексия .....	208



### ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусното становище на Национален експертен борд *MOPE 2021*. Дело е на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) от следните медицински специалности и техни национални браншови организации: Българско дружество по гастроентерология, гастроинтестинална ендоскопия и абдоминална ехография, Българско хирургическо дружество, Българско национално дружество по съдова и ендоваскуларна хирургия и ангиология, Българско онкологично научно дружество, Гилдия на лъчетерапевтите в България, Българска асоциация по радиология, Българско дружество по нуклеарна медицина, Българско дружество по патология, Българско дружество по генетика на човека и Българско дружество по продължителни грижи и палиативна медицина.

Нуждата от национално ръководство за поведение при ПДАК е обусловена от клиничната му актуалност за световната и българската онкология. В глобален мащаб карциномът представлява 2.5% от всички видове рак.<sup>1</sup> В

### МЕТОДИ

Ръководството за клинично поведение при панкреасен карцином е основано на доказателства и е структурирано в девет раздела. Всеки от тях съдържа резюмиран литературен обзор върху определен клиничен подход, формулиран като клинични въпроси според подхода GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation).<sup>3</sup>

последното десетилетие се наблюдава нарастваща тенденция за заболяемост, особено във възрастовите групи 20-29 и > 80 години.<sup>1</sup> За Европейски съюз е изчислено, че през 2020 г. новите случаи с карцином на панкреас са 3.5% от всички видове рак. Заболяемостта е 19.9 на 100 000 (Европейски стандарт за популация, 2013 г.), смъртността – 18.7 на 100 000. В България заболяемостта и смъртността са малко по-ниски – съответно 17.9 и 16.5 на 100 000.<sup>2</sup>

Цел на ръководството е да представи съвременно системно разработено становище за подпомагане на здравните практики при ПДАК, адаптирана за специфичните клинични обстоятелства в България. Документът не включва панкреасни невроендокринни тумори.

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при ПДАК: гастроентеролози, коремни хирурзи, патолози, лъчетерапевти, радиолози, нуклеарни медици, медицински генетици, медицински онколози, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.

Подходът GRADE е система за оценка на качество на доказателства (в систематични анализи/метаанализи, СА-и/МА-и) и за степенуване на препоръки (в клинични ръководства). Представлява структуриран процес, регламентиращ 4 стъпки за разработване на препоръки.<sup>3</sup>

*Първа стъпка.* Включва дефиниране и рамкиране на въпрос(и), оценка на относителната важност на резултатите и събиране (обзор) на доказателства.<sup>6</sup> Съвързана е с формулиране на клинични въпроси, отнасящи се до алтернативни стратегии за дизайн (при систематични обзори и определяне на пациентски популации), подходи и резултати. Формулирането на клинични въпроси се обозначава с абривиатура PICO (patient/intervention/comparator/outcome): пациент – интервенция (обсъждан диагностичен или терапевтичен подход) – сравнителна интервенция (компаратор) – резултати. Процесът на оценка на резултатите за всяко PICO задължително започва с извършване на СА и/или МА. Относителната важност на резултатите се отчита в 3 стъпки, всяка от които отговаря на въпросите *какво, кога, как* и *доказателство*: (i) предварителна класификация на резултатите като критични и значими; (ii) преоценка на относителната значимост на резултатите след преглед на доказателствата; (iii) преценка на баланса между желани и нежелани ефекти на дадена интервенция. Когато липсват доказателствени резултати или са сравнително рядко срещани, или се случват през дълги периоди от време, експертите могат да предложат техни сурогати, които, разбира се, биха могли в бъдеще да се окажат погрешни.<sup>4</sup> Някои общо-

приети проблеми (TNM-стадиране, пърформанс статус и др.) не могат да се формулират като PICO, не подлежат на квантитативни анализи и се представят във вид на референтен документ (наративен, тематичен, квалитативен анализ).

*Втора стъпка.* Включва оценка на качеството (сигурност) на доказателствата.<sup>5</sup> Всички анализи на рандомизирани контролирани проучвания (РКП) стартират в оценката като висококачествени доказателства, а анализи на наблюдателни проучвания – като доказателства с ниско качество. Пет фактора могат да доведат до снижение и три фактора – до повишаване на качеството на доказателствата. В крайна сметка качеството на доказателствата за всеки резултат попада в една от четирите категории – *високо, умерено, ниско и много ниско* (Табл. 1). Към категорията *качество на доказателства* не трябва да се отнасят следните феномени: (i) експертно мнение; (ii) релевантност между конкретно качество на доказателства и особена сила на препоръчителност; въпреки че е вероятно доказателства с по-високо качество да са свързани със силна препоръчителност, понякога доказателства с ниско или много ниско качество могат да доведат до силна препоръчителност.



Таблица 1. Критерии за качество (сигурност) на доказателства<sup>4</sup>

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

*Трета стъпка.* Включва степенуване на препоръчителността по сила.<sup>6,7</sup> Детерминира се от баланса между желани и нежелани резултати, към които се добавя стойността от оценката на предпочитанията на пациентите, заедно с качеството на доказателства.<sup>5</sup> Тази стъпка представя крайната цел, резюмирайки процеса чрез профил на доказателствата (ПД) и резюме на констатациите (РК-и).<sup>3</sup> Профилът на доказателствата включва подробна преценка на всеки фактор, определящ качеството на доказателства за всеки резултат, а резюмето на констатациите включва оценка на качеството на доказателства за всеки резултат, но не и на подробните решения, обосноваващи оценката. По правило ПД предоставя информация за решенията, направени от експертите, и е предназначена за автори на обзори или за адресати, които поставят под въпрос оценката на качеството; от друга страна, помага на подготвящите РК-и, гарантирайки, че решенията им са систематични и прозрачни, позволяващи независима външна оценка. Резюмето на констатациите се използва от експертния борд, за да гарантира, че е съгласен с решенията, на които се основават оценките на качеството; предназначено е за по-широка аудитория, включително за крайните потребители на клинични ръководства. Силата на препоръчителност се класифицира в 2 категории – *силна* и

*слаба*.<sup>7,8</sup> В определени случаи експертният борд може да откаже формулиране на препоръка *за* или *против* определен диагностичен или терапевтичен подход или да заключи, че препоръката е подходяща „само в клинично изпитване“, по две причини: (i) изключително ниско доверие в оценката на ефективността и опасение, че препоръката би била твърде спекулативна; (ii) въпреки умерено или дори високо доверие в оценката на ефективността, компромисите са толкова балансирани, а стойността, предпочитанията и ресурсите са неизвестни или твърде променливи, което силно затруднява избор на посока за препоръка.<sup>6</sup>

*Четвърта стъпка.* Включва представяне на препоръки с определена сигнификантност.<sup>7,8</sup> Според силата на препоръчителност представянето използва или символна номерация (съотв. 1 и 2), или следните словосъчетания: (1) за силна препоръчителност – “Клиницистите трябва (препоръчва се)...” или “Клиницистите не трябва (не се препоръчва)...”; (2) за слаба препоръчителност – “Клиницистите биха могли...” или “Условно се препоръчва (предлага се)...”, или “Ние правим квалифицирана препоръка за...”.

В настоящото ръководство за поведение при ПДАК представянето на препоръки е структурирано по следния начин:

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

**АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА**

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

*Модификация на метода.* Редица експертни панели и институции приемат системата GRADE (Cochrane Collaboration, WHO, NICE [Англия], CTFPHC [Канада], NKCHS [Норвегия], Campbell Collaboration Groups и др.), някои я използват с модификации, а трети съобщават за незначителни или големи предизвикателства при използването ѝ в непроменен вид.<sup>8</sup> Експертният борд на *MOPE 2021* използва модифицирана версия на GRADE, замествайки изработването на оригинални СА-и/МА-и с търсене и използване на вече готови и публикувани референции.

GRADE-модификацията, практикувана от българските панелисти, може да се дефинира като “реципрочен подход”, при който публикуваните готови СА-и/МА-и детерминират рамкирането на PICO, а не обратно, както е в оригиналния алгоритъм. Нерядко модифицираният подход въвежда в обобщението на доказателствата повече от един СА/МА, затруднявайки точната оценка на качеството на доказателствата. От друга страна, обаче, предоставя на потребителите на ръководството по-богат и нееднозначен литературен субстрат.

**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. European Cancer Information System (ECIS), European Commission, 2020. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>, accessed 30/04/2021
3. Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, et al. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-394
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 395-400
5. Balshem H, Helfant M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-406
6. Andrews J, Guyatt GH, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 719-725
7. Andrews J, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendations – determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 726-735
8. Rehfuss EA, Akl EA. Current experience with applying the GRADE approach to public health interventions: An empirical study. *BMC Public Health* 2013; 13; doi: 10.1186/1471-2458-13-9



# 1 Клинично представяне и маршрут на пациента



**1**

**КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА**

**1.1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ**

*Александър Кацаров*

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

**PICO 1.** При пациенти с подозрение за панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) кои симптоми и пациентски фактори корелират с общия диагностичен интервал и интервала на здравната система?

**PICO 2.** При пациенти с ПДАК своевременната медицинска грижа (използване на здравни ресурси) демонстрира ли полза по отношение на забавена диагноза?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) е болест с висок леталитет и хирургичната резекция е единствен куративен подход. Поради късна проява на клинична симптоматика и късна диагностика само 15-20% от пациентите са кандидати за оперативна интервенция, а след радикална хирургия петгодишната преживяемост е до 30%. Напредналата клинична изява и липсата на надеждна профилактика са основни проблеми за ранно диагностициране и своевременно лечение.

**PICO 1.** Проспективно кохортно проучване, включващо 391 пациенти със съмнение за ПДАК, изследва връзки между симптоми, пациентски фактори и интервала от време, необходим за поставяне на диагноза.<sup>1</sup> Проучването прави директно сравнение между пациентския интервал (времеви прозорец от поява на първи симптоми до презентация в здравно заведение) и интервала на здравната система (време от първа презентация до поставяне на диагноза). От общия брой пациенти 119 (30%) са диагностицирани с

ПДАК, 47 (12%) – с друг тип тумор, а при 225 (58%) не се установява тумор. Предиктивни симптоми за ПДАК са жълтеница – в 51 (49%) срещу 25 (12%) в популацията, при която не се открива тумор ( $p < 0.0001$ ), умора – 48/95 (51%) срещу 40/155 (26%) ( $p = 0.0001$ ), промяна в ритъма на дефекация – 36/87 (41%) срещу 28/175 (16%) ( $p < 0.0001$ ), загуба на тегло – 55/100 (55%) срещу 41/184 (22%) ( $p < 0.0001$ ) и намален апетит – 41/86 (48%) срещу 41/156 (26%) ( $p = 0.0011$ ). Липсва разлика в различните изследвани интервали при пациенти със и без диагностициран карцином: тотален диагностичен интервал – средно 117 дни (IQR 57-234) срещу 131 дни (IQR 66-284) ( $p = 0.32$ ); пациентски интервал – 18 дни (0-37) срещу 15 дни (1-62) ( $p = 0.22$ ); интервал на здравната система – 76 дни (28-161) срещу 79 дни (30-156) ( $p = 0.68$ ). Доказва се, че диагностичният интервал е по-къс при пациенти с жълтеница и загуба на апетит и е удължен при пациенти с диспептични оплаквания, диабет и болка в гърба. Друг метаанализ, включващ 6855 пациенти в две групи (ПДАК и неклаифицирани тумори на панкреас), изследва социално-икономическите характеристики, свързани с преживяемостта.<sup>2</sup> Средното време между диагноза и лечение е съотв. 13 (IQR4-30) и 24 (IQR8-55) дни, като и двата интервала са по-дълги при пациенти, лекувани в държавни болници. Средната преживяемост е 4.9 месеца (95%CI 4.7-5.2). Фактори, допринасящи за по-ниска средна преживяемост, са напреднала възраст, мъжки пол, ниска образованост и напреднала болест.

**РІСО 2.** Връзката между ранна диагноза на ПДАК и по-благоприятен дългосрочен резултат за болния се разглеждат в систематичен анализ, включващ 18 клинични проучвания с 6282 пациенти.<sup>3</sup> Повечето проучвания са ретроспективни, едноцентрови и имат различно определение за период на забавяне, дефиниран от начало на симптомите (при 6 проучвания), от първа консултация със специалист (при 2 проучвания), от първа или последна компютър-томография (при 9 проучвания) и от диагноза за ПДАК (в едно проучване). Върху подобни разнородни начални данни е трудно да се определи средно време за забавяне в различни държави. От друга страна, е изчислено забавянето до достигане на адекватно диагностично/терапевтично лечение – средно 3-5 месеца или 25%. В 5 от осемте проучвания, докладващи мултивариационен анализ, се доказва положителна връзка между краткосрочно поставена диагноза и по-добър клиничен резултат за пациента. Времето от насочване на пациента до лечение е дефинирано като независим предиктор за преживяемост ( $p = 0.0108$ ). Друг систематичен анализ, включващ 41 проучвания, изследва връзката между наличие на предиктивни симптоми и времеви интервал за поставяне на диагноза при 16 различни карциномни локализации.<sup>4</sup> В 6 от всички проучвания се описват предиктивни симптоми при ПДАК, като най-чести са абдоминална болка (40-57%) и иктер (12-43%). Във всички проучвания се докладва и вариация от непостоянни симптоми, като подуване на корема, гадене, загуба на тегло и летаргия, което прави диагнозата в първичната доболнична помощ още по-трудна.



## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- RICO 1. При доболнични симптоми за иктер, немотивирана загуба на тегло, абдоминална болка и новопоявил се захарен диабет клиницистите трябва незабавно да насочват пациентите към специализирана гастроентерологична институция с цел максимално скъсяване на пациентския и здравносистемния интервали [ниско качество на доказателства].
- RICO 2. За своевременни и адекватни диагностични/терапевтични решения за панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да използват всички стандартни медицински ресурси с цел достоверно подобряване на преживяемостта [ниско качество на доказателства].



При съмнение за панкреасен карцином в доболничната практика (въз основа на един или комбинация от предиктивни симптоми) пациентите трябва да се насочват за извършване на специализирани диагностично-консултативни прегледи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Walter FM, Mils K, Mendoca SC, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): A prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 298-306
2. De Jesus VHF, Da Costa WL, Lopez Claro LC, et al. Disparities in access to health care system as determinant to survival for patients with pancreatic cancer in the State of Sao Paulo Brazil. *Scientific Reports* 2021; 11: 6346
3. Lukacs G, Kovacs A, Csanadi M, et al. Benefits of timely care in pancreatic cancer: A systematic review to navigate through the contradictory evidence. *Cancer Management Res* 2019; 11: 9849-9861
4. Koo MM, Hamilton W, Walter FM, et al. Symptom signatures and diagnostic timeliness in cancer patients: A review of current evidence. *Neoplasia* 2018; 20 (2): 165-174

## 1.2. РЕДУКЦИЯ НА РИСКА, ПРЕВЕНЦИЯ И СКРИНИНГ

*Желязко Арабаджиев*

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

**PICO 1.** В обща популация хранителен прием на витамини и минерали корелира ли с риск от панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК)?

**PICO 2.** В обща популация консумация на кафе корелира ли с риск от ПДАК?

**PICO 3.** В обща популация прием на фолиева киселина снижава ли риска от ПДАК?

**PICO 4.** В обща популация определени хранителни навици корелират ли с риск от ПДАК?

**PICO 5.** При индивиди с хроничен панкреатит (ХП) и негови генетични варианти съществуват ли корелации с риск от ПДАК?

**PICO 6.** В обща популация тютюнопушене корелира ли със заболяемост и смъртност от ПДАК?

**PICO 7.** В обща популация анамнеза за захарен диабет корелира ли с повишен риск от ПДАК?

**PICO 8.** В обща популация анамнеза за етилизъм корелира ли с повишен риск от ПДАК?

**PICO 9.** При високорискови индивиди опортюнистичен скрининг за ПДАК демонстрира ли полза за снижение на заболяемост?

**PICO 10.** При индивиди с фамилност за ПДАК съществува ли повишен риск за заболяемост?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**PICO 1.** В метаанализ на 25 наблюдателни проучвания, включващи 1214995 лица, е изследвана връзка между прием на витамини и риск от ПДАК.<sup>1</sup> Относителният риск (RR) на ПДАК в групата с най-висок прием е 0.90 (95%CI 0.83-0.98) в сравнение с този при най-нисък прием на витамин

проспективните проучвания. Различни увеличения на приема на витамини и риска са изследвани с анализ на доза-отговор, а снижението на риска е наблюдавано при витамин D (25%) и витамин B12 (27%). Авторите заключават, че рискът от ПДАК може да се редуцира от прием на витамини, най-вече на

витамин D и витамин B12. В друг метаанализ на 11 епидемиологични проучвания с 2705 случая е търсено потвърждение дали приемът на витамин А с храна може да понижи риска от ПДАК.<sup>2</sup> Използван е рандомизационен модел за комбиниране на специфични за изследването RR и 95%CI. Резултатите за RR (95%CI) на ПДАК за най-висок прием на витамин А в сравнение с най-нисък е 0.839 (95%CI 0.712-0.988); отчита се ниска хетерогенност ( $I^2$  17.8%, хетерогенност 0.274). Корелациите са значими и за проучвания, заложи като контролни случаи (RR 0.808, 95%CI 0.690-0.947), и за европейско население (RR 0.821, 95%CI 0.693-0.972). Този метаанализ демонстрира, че хранителен прием на витамин А може да е обратно свързан с риск от ПДАК, т.е. увеличени количества на прием на витамин А могат да осигурят снижение на риска. В трети метаанализ на 17 проучвания, включващи 4827 случая на ПДАК, е оценена връзка между прием на витамин С и риск от карцином.<sup>3</sup> За комбиниране на данните за анализ е използван модел на случайни ефекти. Обобщените резултати показват, че най-високото количество на прием на витамин С спрямо най-ниското е достоверно свързано с намален риск от ПДАК (RR 0.705, 95%CI 0.612-0.811,  $I^2$  42.3%). Връзките са сигнификантни както в кавказка (RR 0.741, 95%CI 0.626-0.876) и азиатска (RR 0.455, 95%CI 0.275-0.754) раси, така и в смесено население (RR 0.677, 95%CI 0.508-0.901). Авторите заключават, че по-висок прием на витамин С вероятно може да намали риска от ПДАК. Четвърти метаанализ на 6 проуч-

вания с 1424 случая на ПДАК обобщава доказателства от епидемиологични проучвания за прием на селен и риск от карцином, използвайки модел на случаен ефект.<sup>4</sup> Обединените резултати показват, че най-високо количество на прием на селен в сравнение с най-ниско е достоверно свързано с риска от ПДАК (RR 0.659, 95%CI 0.489-0.889,  $I^2$  47.6%). Корелациите са значими както при проучвания случай-контрол (RR 0.618, 95%CI 0.399-0.956,  $I^2$  59.1%), така и в САЩ (RR 0.570, 95%CI 0.357-0.909,  $I^2$  65.6%). В заключение авторите предполагат, че по-висок прием на селен може да понижи риска от ПДАК.

**РИСО 2.** Метаанализ на 13 висококачествени кохортни проучвания, включващи 959992 участници и 3831 случая на ПДАК, оценява връзката доза-отговор.<sup>5</sup> Сравнявайки най-висока и най-ниска категория на прием на кафе, сборният RR е 1.08 (95%CI 0.94-1.25). За анализ на доза-отговор не са открити доказателства за нелинейна връзка между консумация на кафе и ПДАК ( $p = 0.171$ ). Рискът нараства с 5.87% (RR 1.06, 95%CI 1.05-1.07) с увеличаване на приема с една чаша на ден. Консумацията на кафе е идентифицирана като свързана с нарастващ риск от ПДАК по модела на доза-отговор. Въпреки това, са необходими допълнителни механизтични проучвания за изясняване на засегнатите въпроси. Друг метаанализ, включващ 12 кохортни проучвания с 3230053 участници и 10587 случая на ПДАК, допълнително интерпретира връзката между консумация на кафе и честота на карцином.<sup>6</sup> Приложен е модел с фиксиран ефект за изчисляване на

обобщен RR (sRR) и неговия 95%CI; извършен е двустепенен метаанализ на доза-отговор на случаен ефект (DRMA), за да се оцени рискът от честота на единица доза (чаша на ден). Резултатите за риска от най-високо срещу най-ниско ниво на консумация на кафе не показва статистическа значимост (sRR 0.98, 95%CI 0.88-1.10;  $I^2$  0.0%). Двуетапният DRMA с произволен ефект показва нелинейна връзка между количество на консумация на кафе и риск от ПДАК, а RR за увеличение на консумация на кафе от една чаша на ден е без статистическа значимост (RR 0.97, 95%CI 0.91-1.04,  $p = 0.42$ ). В анализа не е установена корелация между навиците на консумация на кафе и риска от карцином. Липсва статистическа значимост и в съотношението доза-отговор между количество на консумация на кафе и риска от ПДАК. Според авторите намирането на повратна точка би било важно, защото може да бъде критична информация за профилактика на ПДАК.

**РИСО 3.** Систематичен и метаанализ, включващ 16 проучвания с 1009374 лица и 5654 случая на ПДАК, оценява връзката между прием на фолиева киселина и риск от карцином.<sup>7</sup> Резултатът показва достоверна връзка на приема на фолиева киселина със снижение на риска от ПДАК (RR 0.82, 95%CI 0.69-0.97,  $p = 0.019$ ) за най-висока категория на прием срещу най-ниска. Данните предполагат, че високият прием на фолиева киселина може да допринесе за профилактика на ПДАК, обаче корелация се наблюдава само в проучванията случай-контрола (OR 0.78, 95%CI 0.65-0.93,  $p = 0.006$ ), но

не и в кохортни проучвания (RR 0.85, 95%CI 0.66-1.09,  $p = 0.244$ ). Метаанализът на доза-отговор показва, че нарастването на приема на фолиева киселина (100  $\mu\text{g}/\text{ден}$ ) е несигнификантно свързано с риска от ПДАК (OR 0.97, 95%CI 0.93-1.00,  $p = 0.053$ ). Според авторите висок прием на фолиева киселина може обратно да корелира с риск от карцином, което трябва да бъде потвърдено. В друг метаанализ на 10 проучвания се обобщава връзката между прием на фолиева киселина и риск от ПДАК.<sup>8</sup> Показателите за OR са оценени по модела на случайни ефекти; извършен е линеен регресионен анализ на естествения логаритъм на относителния риск (RR), за да се оцени възможна връзка доза-отговор. Резултатите за RR за най-висока спрямо най-ниска категория на прием на фолиева киселина и допълнителен прием на фолиева киселина са съотв. 0.66 (95%CI 0.49-0.88) и 1.08 (95%CI 0.82-1.41). Анализът доза-отговор показва, че увеличаване на приема до 100  $\mu\text{g}/\text{ден}$  демонстрира RR от 0.93 (95%CI 0.90-0.97). Според авторите тези данни подкрепят хипотезата, че диетичният фолат може да играе превантивна роля в канцерогенезата на ПДАК.

**РИСО 4.** Систематичен анализ на 16 проучвания оценява връзката между хранителни навици и диетични режими срещу риск от ПДАК.<sup>10</sup> Включените проучвания интерпретират диетичен модел като експозиция и честота или смъртност на ПДАК. Представени са инструменти за оценка на диета, съставни храни или хранителни вещества, включени във всеки хранителен

режим, или алгоритъм за точкуване на априорни диетични модели. За всеки идентифициран хранителен модел е докладвана оценка 95%CI, сравняваща най-висока спрямо най-ниска категория от модела с най-много променлива корекция. Сред осемте проучвания, интерпретиращи диетични модели, са открити достоверни положителни корелации между риск от ПДАК и диети, основани на животински продукти, богати на скорбяла, и западни диетични модели; оценките на ефекта варират от 1.69 до 2.40. Установени са достоверни обратни корелации между риск от ПДАК и хранителни режими, обозначени като плодове и зеленчуци, витамини и фибри и диета тип *Prudent*; оценките на ефекта варират от 0.51 до 0.55. Осем проучвания на априорни диетични модели последователно предполагат, че подобреното диетично качество е свързано с намален риск от ПДАК. Авторите заключават, че по-доброто качество на диета корелира с намален риск от карцином, а връзките между диетичните модели и ПДАК са по-силни в проучванията с модел контрол на случаи, отколкото в кохортни проучвания, и са по-силни сред мъже, отколкото сред жени.

**РІСО 5.** Метаанализ на 13 проучвания интерпретира величината и времевата свързаност между ХП и риск от ПДАК.<sup>11</sup> Общите оценки на ефекта (ЕЕ) с 95%CI са изведени чрез модела на случайни ефекти, а резултатите са стратифицирани по продължителност на проследяване от диагноза за ХП до ПДАК (период на забавяне). Резултатите показват сборни ЕЕ от 16.16

(95%CI 12.59-20.73) за пациенти, диагностицирани в рамките на две години от диагнозата им за ХП. Рискът намалява, когато периодът на забавяне се увеличи до 5 години (ЕЕ 7.90, 95%CI 4.26-14.66) или минимум 9 години (ЕЕ 3.53, 95%CI 1.69-7.38). Авторите заключават, че ХП увеличава риска от ПДАК и пет години след поставяне на диагноза пациентите с ХП имат почти осемкратно повишен риск, но корелацията намалява при продължително проследяване. Изказва се предположение, че обичайната практика за двугодишен период на забавяне може да не е достатъчна и препоръчват внимателно проследяване през първите години след диагностициране на ХП. В друг систематичен и метаанализ на 11 проучвания се оценява връзката между ПДАК и генетични варианти, свързани с ХП.<sup>12</sup> Включени са 6 проучвания (929 случая на ПДАК с 1890 контролни субекти) върху мутации на серин протеаза Kazal тип 1 (*SPINK1*) и 5 проучвания за контрол на случай (1674 случая на ПДАК с 19 036 контролни субекти) върху *CFTR*-мутации. Резултатите показват липса на корелация между мутации на *SPINK1* и ПДАК (OR 1.52; 95%CI 0.67-3.45,  $p = 0.315$ ), докато *CFTR*-мутации корелират с умерено повишен риск от карцином (OR 1.41; 95%CI 1.07-1.84,  $p = 0.013$ ). Авторите заключават, че *CFTR*-мутации увеличават риска от ПДАК, докато връзка със *SPINK1* не съществува.

**РІСО 6.** Метаанализ на 20 проучвания с 2527623 участници регистрира над 15341 пациенти, загинали от ПДАК.<sup>13</sup> В сравнение с никога непушили

резултатите показват, че настоящи (HR 1.56; 95%CI 1.34-1.83) и бивши (HR 1.15; 95%CI 1.06-1.26) пушачи демонстрират повишен риск за обща смъртност от ПДАК. Този ефект от тютюнопушене се наблюдава както в западните региони, така и в азиатско-тихоокеанските региони, не зависи от употреба на алкохол, индекс на телесна маса (BMI) и анамнеза за диабет, но се променя от стадия на тумора и настройките на изследването. Връзките на доза и взаимодействие между тютюнопушене и смъртност от ПДАК са анализирани за интензивност, кумулативно количество изпушени цигари и продължителност на тютюнопушене. Доказва се, че тютюнопушенето корелира с увеличена обща смъртност при пациенти с ПДАК. Според авторите бъдещите проучвания следва допълнително да изяснят ролята на тютюнопушенето като модификатор на ефекта в лечебните проучвания. Друг метаанализ на 78 проучвания интерпретира точност на оценката за връзката доза-отговор между тютюнопушене и риск от ПДАК.<sup>14</sup> Резултатите установяват рязко нарастване на риска от ПДАК още при малък брой и до 30 цигари на ден (RR 2.2, 95%CI 1.9-2.4). По същия начин рискът стабилно се увеличава след няколко до 30 години тютюнопушене (RR 1.8, 95%CI 1.6-2.0) и бързо намалява с удължаване на времето след отказването до 20 години (RR 0.6, 95%CI 0.5-0.7). Авторите заключават, че рискът от ПДАК рязко се увеличава с нисък брой изпушени цигари дневно или след няколко години тютюнопушене и бързо намалява няколко години след преустановяване на

тютюнопушенето, въпреки че отнема почти 20 години, за да достигне този на никога не пушили.

**РІСО 7.** Метаанализ на 36 проучвания с 9220 пациенти интерпретира корелации между захарен диабет и ПДАК.<sup>15</sup> Резултатите показват комбинирани OR от 1.82 (95%CI 1.66-1.89) с доказателства за хетерогенност ( $p = 0.002$  за случай-контрола и  $p = 0.05$  за кохортни проучвания). Индивиди, при които диабетът е диагностициран наскоро ( $< 4$  години), демонстрират 50% по-висок риск от злокачествена болест в сравнение с тези, които боледуват от диабет за  $\geq 5$  години ( $p = 0.005$ ). Тези резултати подкрепят умерена причинно-следствена връзка между диабет тип 2 и ПДАК. В друг метаанализ, включващ 11 проучвания с общо 14399 пациенти (4080 със и 9721 без диабет), е интерпретирана специфичната връзка на диабет тип 2 с ПДАК и влиянието на инсулиновата терапия.<sup>16</sup> Историята на продължителността на диабета корелира достоверно с честотата на ПДАК и с ефектите на инсулиновата терапия. Авторите заключават, че скоросен диабет тип 2 вероятно е проява на ПДАК, докато дългосрочен диабет вероятно е рисков фактор, а инсулиновата терапия снижава честотата на карцином. Трети метаанализ на 9 ретроспективни кохортни и 2 рандомизирани контролирани проучвания изследва ефекта на *metformin* върху преживяемостта на пациенти с ПДАК на различни етапи.<sup>17</sup> Налице е достоверно подобрение на преживяемостта (HR 0.86; 95%CI 0.76-0.97,  $p < 0.05$ ) в групата с *metformin* в срав-

нение с контрола. Подгрупов анализ показва, че *metformin* подобрява преживяемостта при пациенти с резекция (HR 0.79; 95%CI 0.69-0.91,  $p < 0.05$ ) и с локално авансирани тумори (HR 0.68; 95%CI 0.55-0.84,  $p < 0.05$ ), но не и при метастатична болест. Авторите заключават, че ефектът на *metformin* корелира с туморния стадия, но трябва да бъде разумно обсъждан предвид ограничените и променливи проучвания.

**PICO 8.** В метаанализ на 19 проспективни проучвания (21 кохорти) с 4211129 индивиди са проучени доказателства за корелация между прием на алкохол и риск от ПДАК.<sup>18</sup> Според резултатите нисък до умерен прием на алкохол демонстрира малък или никакъв ефект върху риска от карцином, докато висок прием корелира с повишен риск (RR 1.15, 95%CI 1.06-1.25). Сборен анализ също показва, че висок прием на алкохол е свързан с повишен риск от ПДАК (RR 1.43, 95%CI 1.17-1.74). От друга страна, подгрупов анализ предполага, че висок прием на алкохол е свързан с повишен риск в Северна Америка, когато продължителността на проследяване е по-голяма от 10 години (в проучвания, оценени като висококачествени, и в проучвания с корекции за състояние на тютюнопушене, BMI, захарен диабет и енергиен прием). В заключение авторите предполагат, че нисък до умерен прием на алкохол не е достоверно свързан с риска от ПДАК, докато висок прием корелира с повишен риск. Метаанализът интерпретира връзката между алкохолна консумация и риск от ПДАК, използвайки 1530 случая с карцином и 1530 контроли

от кохортни проучвания на Консорциум за рак на панкреаса (PanScan). При сравняване на 60 g/ден или повече срещу > 0 до < 5 g/ден не е наблюдавана достоверна корелация между общ прием на алкохол (етанол) и карциномен риск (OR 1.38, 95%CI 0.86-2.23). Статистически значимо увеличение на риска се наблюдава при мъже, консумиращи алкохол от 45 g/ден или повече срещу 0 g/ден (OR 2.23, 95%CI 1.02-4.87,  $p = 0.12$ ), но не и сред жени за 30 g/ден или повече алкохол от ликьор срещу 0 g/ден (OR 1.35, 95%CI 0.63-2.87). Не са отбелязани връзки за прием на вино или бира. Като цяло, авторите заключават, че не се наблюдава достоверно увеличаване на риска, но не може да се изключи малък ефект сред консумиращите значително количество алкохол. Друг метаанализ на 32 проучвания оценява корелации между диетични модели и риск от ПДАК.<sup>9</sup> Намален риск от ПДАК е показан за най-висок в сравнение с най-ниските категории здрави модели (OR 0.86; 95%CI 0.77-0.95,  $p = 0.004$ ) и леки умерени модели на пиене (OR 0.90; 95%CI 0.83-0.98,  $p = 0.02$ ). Има доказателства за повишен риск от ПДАК при най-висока в сравнение с най-ниски категории модел на западен тип (OR 1.24; 95%CI 1.06-1.45,  $p = 0.008$ ) и обилно пиене (OR 1.29; 95%CI 1.10-1.48,  $p = 0.002$ ). Резултатите от този метаанализ показват, че здравословни и леки умерени модели на пиене могат да намалят риска от ПДАК, докато модели на пиене от западен тип и тежки питиета могат да увеличат риска. За потвърждаване на тези констатации са необходими допълнителни проспективни проучвания.

**РІСО 9.** Систематичен и метаанализ интерпретира 16 проучвания с 1588 наблюдения на високорискови индивиди с фамилен панкреасен карцином (ФПК).<sup>19</sup> Проучванията обединяват разпространение на солидни/кистозни панкреатични лезии и на лезии, считани за успешна цел на наблюдение (доказан резектабилен ПДАК и висококачествени прекурсори); изчислена е честота на лезии, диагностицирани чрез ендоскопско ултразвуково изследване (ЕУЗИ) или магнитнорезонансна томография (МРТ) в различни групи. Резултатите показват разпространение на панкреасни солидни и кистични лезии съотв. в 5.8% и 20.2%. Общата честота на пациенти с лезии, считани за успешна цел на наблюдение, е 3.3%, сходно е при използване на ЕУЗИ или МРТ и варира в различните подгрупи: 3% при ФПК, 4% при наследствен панкреатит, 5% при фамилен меланом, 6.3% при наследствен карцином на гърда/овариален карцином и 12.2% при синдром на *Peutz-Jeghers*. Общият прогнозен дял на лезии, считан за успешна цел на наблюдение по време на проследяване, е 5/1000 човекогодини. Програмите за наблюдение идентифицират успешни целеви лезии в 3.3% от високорисковите индивиди (със сходно резултатност на ЕУЗИ и МРТ) и годишен риск от 0.5%; съобщава се за по-висок процент на целеви лезии при пациенти със специфични ДНК-мутации. Друг метанализ, обхващащ 19 проспективни кохортни проучвания с 7085 индивиди, визира диагностичната стойност и резултатите от скрининг на абдоминални образи за безсимптомни

субекти с висок риск (> 5%, вкл. специфични генетично свързани състояния), визуализирани с ЕУЗС и МРТ.<sup>20</sup> Основна цел е идентифициране на високорискови панкреасни лезии (високостепенна панкреасна интраепителна неоплазия, високостепенна дисплазия или аденокарцином) при първоначален скрининг и обща честота по време на проследяване. Обобщените оценки са докладвани като честота на 100 пациент-години. Идентифицирани са 59 високорискови лезии (43 аденокарциноми: 28 по време на първоначално изследване и 15 по време на последващо наблюдение) и 257 пациенти са претърпели операция на панкреас. Общият диагностичен скрининг за високорискови панкреасни лезии е 0.74 (95%СІ 0.33-1.14), с умерена хетерогенност на изследванията. Броят, необходим за скрининг за идентифициране на един пациент с високорискова лезия, е 135 (95%СІ 88-303). Диагностичната стойност е сходна при пациенти с различни генетични характеристики, повишаващи риска, и изследващи методи (ЕУЗИ или МРТ). Според авторите са необходими допълнителни проучвания, за да се определи дали скринингът намалява смъртността и каква е ефективността на разходите за високорискови индивиди.

**РІСО 10.** Систематичен анализ, включващ 7 контролни и 2 кохортни проучвания с 6568 случая на ПДАК, определя количествено фамилияния риск. Липсват данни за достоверна хетерогенност между проучванията ( $I^2$  0%;  $p = 0.483$ ).<sup>21</sup> Резултати от проучвания по модела случай-контрола (RR



2.82, 95%CI 1.99-3.66) и кохортни проучвания (RR 1.62, 95%CI 1.28-1.97) показват достоверно увеличение на риска, свързан с наличие на засегнат роднина (RR 1.80, 95%CI 1.48-2.12). Подобни резултати се наблюдават при ранно (RR 2.69, 95%CI 0.56-4.82) и по-късно (RR 3.41, 95%CI 0.79-6.03) заболяване, обаче данните са твърде оскъдни, за да генерират обобщен извод за броя или вида на засегнатите роднини. Хората с фамилна анамнеза за ПДАК демонстрират почти двукратно повишен риск в сравнение с тези без

такава. Семейства с два или повече случая на ПДАК могат да се възползват от цялостна оценка на риска, включваща събиране на подробна семейна анамнеза и данни за различни рискови фактори, особено история на тютюнопушене. Според авторите индивиди с най-висок риск могат да бъдат насочвани към скринингови програми и изследвания; това са важни стъпки за ранно откриване и по-големи шансове за оцеляване.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- PICO 1. Клиницистите трябва да препоръчват прием на витамин D, витамин B12, витамин C, витамин A и селен с цел снижение на риск от панкреасен дуктален аденокарцином [високо качество на доказателства].
- PICO 2. Клиницистите трябва да препоръчват ограничаване на прием на кафе с цел снижение на риск от панкреасен дуктален аденокарцином [умерено качество на доказателства].
- PICO 3. Клиницистите трябва да обсъждат прием на фолиева киселина като метод за снижение на риск от панкреасен дуктален аденокарцином [умерено качество на доказателства].
- PICO 4, 7, 8. Клиницистите трябва да обсъждат нисък или умерен прием на алкохол и лека диета с ниско съдържание на животински мазнини и скорбяла с цел снижение на риск от панкреасен дуктален аденокарцином [умерено качество на доказателства].
- PICO 5. Клиницистите трябва да отчитат повишен риск от развитие на панкреасен дуктален аденокарцином при пациенти с хроничен панкреатит [умерено качество на доказателства].

СИЛНА

- PICO 6. Клиницистите трябва да обсъждат влиянието на тютюнопушенето върху риска от възникване на панкреасен дуктален аденокарцином [умерено качество на доказателства].
- PICO 9-10. Клиницистите трябва да обсъждат опортюнистичен скрининг чрез магнитнорезонансна томография или ендоскопско ултразвуково изследване при високорискови пациенти с фамилна анамнеза за панкреасен дуктален аденокарцином, синдром на *Peutz-Jeghers*, наследствен панкреатит, фамилен меланом и наследствен карцином на гърда/овариален карцином [ниско качество на доказателства].

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu Y, Wang X, Sun X. Vitamin intake and pancreatic cancer risk reduction: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (13): e0114-e0114
2. Zhang T, Chen H, Qin S, et al. The association between dietary vitamin A intake and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of 11 studies. *Biosci Rep* 2016 Nov; 36 (6): e00414
3. Fan H, Kou J, Han D, et al. Association between vitamin C intake and the risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2015 Sep; 5: 13973
4. Wang L, Wang J, Liu X. Association between selenium intake and the risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of observational studies. *Biosci Rep* 2016; 36: e00395
5. Li T-D, Yang H-W, et al. Coffee consumption and risk of pancreatic cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr* 2019; 70 (5): 519-529
6. Bae J-M, Shim SR. Coffee consumption and pancreatic cancer risk: A meta-epidemiological study of population-based cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2020; 21 (9): 2793-2798
7. Fu H, Zeng J, Liu C. Folate intake and risk of pancreatic cancer: A systematic review and updated meta-analysis of epidemiological studies. *Dig Dis Sci* 2020; Available at: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06525-7>
8. Lin HL, An QZ, Wang QZ. Folate intake and pancreatic cancer risk: An overall and dose-response meta-analysis. *Public Health* 2013; 127 (7): 607-613
9. Lu P-Y, Shu L, Shen S-S. Dietary patterns and pancreatic cancer risk: A meta-analysis. *Nutrients* 2017; 9 (1): 38
10. Zheng J, Guinter MA, Merchant AT, et al. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer: A systematic review. *Nutr Rev* 2017; 75 (11): 883-908
11. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* 2017; 112 (9): 1366-1372
12. Cazacu IM, Farkas N, Garami A, et al. Pancreatitis-associated genes and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2018; 47 (9): 1078-1086

13. Ben Q-W, Liu J, Sun Y-W. cigarette smoking and mortality in patients with pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2019; 48 (8): 985-995
14. Lugo A, Peveri G, Bosetti C, et al. Strong excess risk of pancreatic cancer for low frequency and duration of cigarette smoking: A comprehensive review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2018; 104: 117-126
15. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92 (11): 2076-2083
16. Tan J, You Y, Guo F. Association of elevated risk of pancreatic cancer in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Lett* 2017; 13 (3): 1247-1255
17. Li X, Li T, Liu Z. The effect of metformin on survival of patients with pancreatic cancer: A meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 5825
18. Wang Y-T, Gou Y-W, Jin W-W. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2016; 16: 212-212
19. Signoretti M, Bruno MJ, Zerboni G. Results of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J* 2018; 6 (4): 489-499
20. Corral JE, Mareth KF, Riegert-Johnson DL. Diagnostic yield from screening asymptomatic individuals at high risk for pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17 (1): 41-53
21. Permuth-Wey J, Egan KM. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: Results from a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer* 2009; 8 (2): 109-1017



## 2 Диагностични изследвания



2

ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

**2.1. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

**2.1.1. ЕНДОСКОПСКО УЛТРАЗВУКОВО ИЗСЛЕДВАНЕ**

*Петко Карагъзов*

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

**PICO 1.** При панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) ендоскопско ултразвуково изследване (ЕУЗИ) демонстрира ли сравнима точност или предимства спрямо компютър-томография (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ) за стадиране и оценка на резектабилност?

**PICO 2.** При ПДАК навигираната с ендоскопски ултразвук предоперативна тънкоиглена биопсия (ТИБ), сравнена по калибър на биопсична игла, демонстрира ли оптимална полза за морфологична диагноза?

**ОБОВЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА**

**PICO 1.** Най-обширният метаанализ с 5399 пациенти демонстрира сравнима диагностична точност на КТ, МРТ и ЕУЗИ.<sup>1</sup> Обаче УЗИ притежава предимство за уточняване на неубедителна находка от КТ. При тези случаи друг метаанализ с 206 пациенти демонстрира чувствителност – 85%,

специфичност – 58%, позитивна предиктивна стойност – 70%, негативна предиктивна стойност – 66% и точност – 77%.<sup>2</sup> Ценността ѝ за локорегионално стадиране като допълнение към КТ се демонстрира от трети метаанализ на 726 случая, показващ обща чувствителност и специфичност

за T-стадий съотв. 72% и 90%, за нодален статус (N, позитивен срещу негативен) съотв. 62% и 74% и 87% и за васкуларна инвазия – 92%.<sup>3,4</sup> Други проучвания, анализиращи 1330 пациенти, демонстрират чувствителност и специфичност за метастатичните лимфни възли съотв. 69% и 81%, за васкуларна инвазия – 85% и 91% и за резектабилност – 90% и 85%. Методът на КТ е с по-ниска чувствителност по отношение на ангажирани лимфни възли (24%) и васкуларна инвазия (58%), но е със сравнима специфичност. Качеството на доказателствата е умерена поради висок риск от отклонение (RoB), свързан с хетерогенност, малък размер на проучванията и дълъг период от време, който обхващат.<sup>5</sup>

**РІСО 2.** Метаанализ на 2034 случая категорично демонстрира, че ендоскопската биопсия е безопасна и не влошава преживяемостта при резек-

табилен ПДАК.<sup>6</sup> Сравнена с перкутанна биопсия, тя носи по-нисък риск за дисеминация, по-малко усложнения и е с по-висока диагностична стойност.<sup>3</sup> Метаанализ на проучвания до 2017 г. (1824 пациенти) демонстрира чувствителност и специфичност съотв. 89% и 100% при биопсия с игла 22 G срещу 90% и 99% при 25 G. При сравнителен анализ авторите съобщават по-добра чувствителност и диагностична точност с 25 G, вероятно поради по-голяма флексибилност и по-малък калибър. Въпреки това, се препоръчват допълнителни проспективни проучвания поради висок RoB вследствие на методологични проблеми на включените проучвания.<sup>7</sup> Скорошно ретроспективно проучване демонстрира диагностична точност на ТИБ при солидни и кистични лезии – 71%, с чувствителност и специфичност съотв. 86% и 100%. По-големият брой убощдания сигнификантно увеличава точността.<sup>8</sup>

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<b>СИЛНА</b>	<b>РІСО 2.</b> За морфологична детекция на панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да обсъждат предоперативна тънкоиглена биопсия, навигирана с ендоскопски ултразвук [ниско качество на доказателства].
<b>СЛАБА</b>	<b>РІСО 1.</b> За локорегионално стадиране и оценка на резектабилност на панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да използват ендоскопско ултразвуково изследване като допълнение към компютър-томографски метод [умерено качество на доказателства].





- **Ендоскопско ултразвуково изследване не е оправдано за рутинна диагностика на панкреасен дуктален аденокарцином, но има предимство в случаи с неясно определени компютър-томографски лезии като допълнение към метода за оценка на нодален статус и съдова инвазия.**
- **Главно клинично предимство на ендоскопското ултразвуково изследване е възможността за навигация на биопсия при неуточнени лезии, включително и суспектни лимфни възли.**
- **Ендоскопската биопсия, навигирана с ултразвук, е по-безопасна в сравнение с перкутанна биопсия и носи по-нисък риск за дисеминация на тумора, по-малко усложнения и по-висока диагностична стойност.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Toft J, Hadden W, Laurence J, et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol* 2017; 92: 17-23
2. Krishna S, Rao B, Ugbarugba E, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound for detection of pancreatic malignancy following an indeterminate multidetector CT scan: A systemic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2017; 31: 4558-4677
3. Banafea O, Mghanga F, Zhao J, et al. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: A meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 108
4. Li J, He R, Li Y, et al. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: A meta-analysis. *Dig Surg* 2014; 31: 297-305
5. Nawaz H, Fan C, Kloke J, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: A meta-analysis. *JOP* 2013; 14: 484-497
6. Ngamruengphong S, Swanson K, Shah N, et al. Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. *Gut* 2015; 64: 1105-1110
7. Tian G, Bao H, Li J, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine-needle aspiration (FNA) using 22-gauge and 25-gauge needles for pancreatic masses. *Med Sci Mon* 2018; 24: 8333-8341
8. Luk Y, She W, Chow F, et al. Evaluation of pancreatic lesions with endoscopic ultrasound and fine needle aspiration. *Surg Innovation* 2020; 0(0): 1-8

## 2.1.2. ЕНДОСКОПСКА РЕТРОГРАДНА ХОЛАНГИОПАНКРЕАТОГРАФИЯ И СТЕНТИРАНЕ

*Александър Кацаров*

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

**PICO 1.** При панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) комбинацията от ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХПГ) и ендоскопско ултразвуково изследване (ЕУЗИ), сравнена със самостоятелно извършено ЕРХПГ или ЕУЗИ, демонстрира ли диагностично превъзходство?

**PICO 2.** При малигнена билиарна обструкция от ПДАК предоперативното стентирание (ПС) с последваща планова оперативна интервенция, сравнено с директна оперативна интервенция (ДОИ), демонстрира ли полза за честота на усложнения?

**PICO 3.** При малигнена билиарна обструкция от ПДАК предоперативно ендоскопско стентирание с метален саморазширяващ се стент и с пластмасов стент демонстрират ли сравними клинични резултати и рентабилност?

**PICO 4.** При малигнена билиарна обструкция от ПДАК и неуспешен билиарен дренаж чрез ЕРХПГ приложение на навигиран с ЕУЗИ или перкутанен трансхепатален билиарен дренаж е по-полезен алтернативен избор?

**PICO 5.** При малигнена билиарна обструкция от ПДАК ендоскопска сфинктеротомия преди стентирание подобрява ли клиничните резултати и усложнения?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

Ендоскопската ретроградна холангиопанкреатография е техника, създадена за манипулации върху хепатобилиарната и панкреасна системи. Методиката е техническо предизвикателство, защото е оператор-зависима и е свързана с възможност за сериозни усложнения. Днес ЕРХПГ е „златен стандарт“ за диагностика и лечение на разнообразна патология в тази анатомична зона.

**PICO 1.** Сравняване на ЕРХПГ и ЕУЗИ, включително и комбинирането им, за повишаване на диагностичната сензитивност и специфичност при ПДАК се обсъжда в метаанализ, включващ 699 пациенти.<sup>1</sup> Докладваните резултати са сензитивност и специфичност: съотв. 57.9% и 90.6% за ЕРХПГ; 76.7% и 91.7% за ЕУЗИ и 79.9% и 94.2% за комбинацията от двете методики.

Резултатите доказват диагностично превъзходство на комбинираното им приложение.

**РІСО 2.** Развитието на постоперативни усложнения се разглежда в метаанализ, включващ 25 проучвания (22 ретроспективни и три рандомизирани) с общо 6214 пациенти.<sup>2</sup> Резултатите установяват повишена честота на постоперативни усложнения при пациенти с предоперативно билиарно стентирание (OR 1.94; 95%CI 1.48-2.53,  $p < 0.00001$ ). Друг метаанализ, включващ 23 проучвания (5 рандомизирани с 302 пациенти и 18 кохортни с 2853 пациенти), демонстрира по-висока честота на усложнения за предоперативно стентирание срещу директна оперативна интервенция: съотв. 57.3% срещу 41.9% в групата с рандомизирани проучвания и 58.8% срещу 42.1% в кохортни проучвания. Описаните резултати се отхвърлят от трети метаанализ, включващ 26 проучвания с общо 3532 пациенти.<sup>4</sup> Според неговите резултати възникналите усложнения са с по-ниска честота при пациенти с предоперативно стентирание, сравнено с директна хирургия: 10.40 (95%CI 9.96-10.83) срещу 15.56 (95%CI 15.06-16.05).

**РІСО 3.** Дебатът за вид на стент, който да бъде използван при малигненни дистални стенози на жлъчен канал от ПДАК, се разглежда в метаанализ, включващ 7 рандомизирани клинични проучвания с общо 724 пациенти.<sup>5</sup> Не се установява статистически значима разлика за техническо изпълнение, терапевтичен успех и 30-дневна смъртност. Въпреки това, се наблюдава по-нисък релативен риск от запушване на металните стентове на четвърти

месец, сравнено с пластмасови (RR 0.44; 95%CI 0.3-0.63,  $p < 0.01$ ). Рискът за повторна обструкция също е по-нисък при метални стенове (RR 0.52; 95%CI 0.39-0.69,  $p < 0.01$ ). Друг метаанализ, включващ 13 рандомизирани клинични проучвания с 1133 пациенти, сравнява ползи при поставяне на различни видове стент (метални или пластмасови).<sup>6</sup> Пациентите са на средна възраст от 69.5 години и с малигненни стенози на жлъчен канал от ПДАК. Резултатите показват, че металните стентове по-рядко водят до дисфункция (21.6% срещу 46.8%,  $p < 0.00001$ ) и по-рядко налагат повторни интервенции (21.6% срещу 56.6%,  $p < 0.00001$ ). Не се наблюдава статистически значима разлика за усложнения, предизвикани от двата типа стент (13.7% срещу 15.9%,  $p = 0.16$ ), но преживяемостта (182 срещу 150 дни,  $p < 0.0001$ ) и ефикасността (250 срещу 124 дни,  $p < 0.0001$ ) са достоверно по-високи в групата с метални стентове. Метаанализът доказва финансова рентабилност на метални срещу пластмасови стентове (4193.98 срещу 4728.65 €,  $p < 0.0985$ ). Трети метаанализ, включващ 704 пациенти, сравнява типа на използван стент (метален или пластмасов) за предоперативно стентирание при резектабилен ПДАК.<sup>7</sup> От всички включени случаи 202 (29.5%) са третирани с метален стент, а на 502 (70.5%) е имплантиран пластмасов. Докладва се по-ниска честота на реинтервенция за групата с метални (3.4%) срещу пластмасови стентове (14.8%). Не се наблюдава статистически значима разлика в честотата на следоперативните усложнения и смъртност.

**РІСО 4.** След неуспешен опит за билиарна дезобструкция с ЕРХПГ алтернатива може да бъде ЕУЗИ-навигиран билиарен дренаж или перкутанен трансхепатален билиарен дренаж. Директно сравнение между двете методи е извършено в метаанализ, включващ 483 пациенти.<sup>8</sup> Не се наблюдава статистически значима разлика в техническия успех при изпълнение на двете процедури (OR 1.78; 95%CI 0.69-4.59, I<sup>2</sup> 22%), но ЕУЗИ се асоциира с по-добър клиничен успех (OR 0.45; 95%CI 0.23-0.89, I<sup>2</sup> 0%), по-малко пост-процедурни усложнения (OR 0.23; 95%CI 0.12-0.47, I<sup>2</sup> 57%) и по-рядка нужда от повторно извършване на процедурата (OR 0.13; 95%CI 0.07-0.24, I<sup>2</sup> 0%).

Липсва разлика за пролежани леглодни – 48 (95%CI – 1.13-0.16).

**РІСО 5.** Ползите от ендоскопската папилосфинктеротомия (ПСТ) преди стентирание се интерпретира в метаанализ, включващ 338 пациенти.<sup>9</sup> При 170 случая е извършена ПСТ, а 168 пациенти са стентирани без предходна ПСТ. Главна статистически значима разлика е честотата на панкреатит след ЕРХПГ, който е по-нисък при групата със сфинктеротомия, но рискът от кървене е достоверно по-висок спрямо контрола (OR 0.34; 95%CI 0.12-0.93,  $p = 0.04$ ; OR 9.70; 95%CI 1.21-77.75,  $p = 0.03$ ).

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- РІСО 1. При подозрение за панкреасен дуктален аденокарцином и неубедителни данни от предходни образни изследвания клиницистите трябва да обсъждат комбинирано приложение на ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография и ендоскопско ултразвуково изследване [високо качество на доказателства].
- РІСО 3. За контрол на малигнена билиарна обструкция при резектабилни и нерезектабилни пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да предпочитат метален саморазширяващ се стент пред пластмасов с цел по-ниска честота на усложнения [високо качество на доказателства].

### СЛАБА

- РІСО 2. При малигнена билиарна обструкция от панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат директна оперативна интервенция без предоперативен билиарен дренаж [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

- RICO 4. След неуспешен билиарен дренаж с ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография клиницистите биха могли да предпочетат дезобструкция чрез дренаж, навигиран с ендоскопски ултразвук, пред антеграден трансхепатален дренаж [ниско качество на доказателства].
- RICO 5. При малигна билиарна обструкция от панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат ендоскопска сфинктеротомия преди стентирание с цел снижение на риск от развитие на панкреатит [ниско качество на доказателства].



- *Съчетаването на ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография с ендоскопско ултразвуково изследване не е рутинен метод за диагностика на панкреасен дуктален аденокарцином, но може да се прилага с цел увеличаване на предикативната стойност при малки тумори и неубедителни данни от други образни изследвания.*
- *Нуждата от предоперативно стентирание трябва да се разглежда индивидуално, като извършването му зависи от клиничното състояние на болния и предпоченциите на съответния хепатопанкреатобилиарен хирургичен екип.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Li H, Hu Z, Chen J, et al. Comparison of ERCP, EUS, and ERCP combined with EUS in diagnosing pancreatic neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35 (9): 8867-8874
2. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery* 2017; 4: 939-950
3. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, et al. A Meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002; 236 (1): 17-27
4. Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage on malignant obstructive jaundice: A meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 182
5. Moss AC, Morris E, Leyden J, et al. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19 (12): 1119-1124

6. Zorrón Pu L, de Moura EG, Bernardo WM, et al. Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (47): 13374-13385
7. Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, et al. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42 (9): 1278-1285
8. Sharaiha RZ, Kahaleh M., Khan AM, 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. *Gastrointestinal Endoscopy* 2017; 85: 915-917
9. Cui PJ, Yao J, Zhao YJ, et al. Biliary stenting with or without sphincterotomy for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (38): 14033-14039

### 2.1.3. КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ И МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ

Радослав Петков

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

**PICO 1.** При suspekten панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) магнитнорезонансната томография (МРТ) притежава ли диагностични предимства пред мултидетекторната компютър-томография (МДКТ)?

**PICO 2.** При стадиране на ПДАК приложението на МРТ притежава ли предимства пред МДКТ за преценка на резектабилност преди химиотерапия/лъчехимиотерапия?

**PICO 3.** При suspekten ПДАК ендоскопско ултразвуково изследване (ЕУЗИ) притежава ли предимства пред МРТ и МДКТ за диагностициране и локално стадиране?

**PICO 4.** При рестадиране на ПДАК след химиотерапия/лъчехимиотерапия МДКТ притежава ли оптимални чувствителност, специфичност и позитивна предиктивна стойност за локален статус?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** В литературен обзор *Shrikhande et al.*<sup>1</sup> откриват пряко сравнение на възможностите на МРТ и МДКТ за детекция на панкреасни маса само в едно<sup>2</sup> от 67 включени проучвания. Неговите резултати демонстрират значимо предимство на МРТ пред МДКТ (диагностична точност 81% срещу 28%) само при ампуларни карциноми. Обаче в по-скорошно ретроспективно проучване от 2016 г., включващо 38 пациенти с ПДАК и прове-

дени МДКТ, МРТ и хирургична експлорация, не се намира статистически достоверни разлика между двата метода при идентифициране на тумор.<sup>3</sup> Изключение правят т.нар. изоатенюиращ ПДАК, който според различни проучвания достига до 11% от всички панкреасни аденокарциноми. Обикновено това са малки (с диаметър под 2 cm) тумори, чийто коефициент на линеарно полуотслабване е еднакъв с този на интактния панкреас. В лите-

ратурен обзор от 2015 г. *Blouhos et al.*<sup>4</sup> посочват, че 80% от изоатенюиращия ПДАК се идентифицира успешно при адекватно проведено МРТ-изследване; при МДКТ тези тумори се идентифицират единствено въз основа на косвени белези и не могат да бъдат стадирани. Интересно е, че авторите отхвърлят широко разпространеното мнение, че изоатенюиращият ПДАК е просто ранен “типичен” карцином, като цитират проучвания с образно-хистологична корелация; тези проучвания не само показват специфични хистологични белези при изоатенюиращ ПДАК но също установяват, че само малка част от тези тумори са в стадий T1.

**PICO 2.** Множество проучвания демонстрират висока чувствителност, специфичност и позитивна предиктивна стойност на МДКТ с използване на подходящ протокол (инжектиране на контрастна материя и провеждане на сканиране в съответни фази) и на адекватни критерии за съдова инвазия (NCCN, ASCO) при диагностициране на ПДАК.<sup>5</sup> В метаанализ, базиран на 18 проучвания с верификационен метод панкреато-дуоденална резекция, се установява сходна чувствителност и специфичност по отношение на съдова (съотв. 85% и 82%) за проучвания, датирани между 2004 и 2008 г., а в подгрупа с алгоритми за съдова реконструкция тези показатели са съотв. 84% и 85%. Общата чувствителност и специфичност за инвазия в долна празна вена и притоците ѝ, портална и артериална системи са съотв. 75%, 75% и 68% и 84%, 91% и 92%. Това, заедно с относително по-ограничената

достъпност на МРТ, обуславя малкия брой проучвания, сравняващи директно МРТ и МДКТ за локално стадирание на ПДАК. В цитирания по-горе литературен обзор<sup>1</sup>, освен проучването на *Chen et al.*<sup>2</sup>, се цитират и още две проучвания, които заедно дават предимство на МРТ; това вероятно се дължи на използвани машини и техники на КТ-изследване, докато в цитираното по-горе ретроспективно проучване<sup>3</sup> липсва значимо предимство на един от двата метода. По-скорошен литературен обзор намира чувствителност и специфичност на МРТ от 89% и 89% за локално стадирание на ПДАК, което също е сравнимо с резултатите за МДКТ в по-нови проучвания.<sup>7</sup> Цитираните обзор на *Shrikhande et al.*<sup>1</sup> и ретроспективното проучване на *Chen et al.*<sup>3</sup> дават сходни резултати за чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна стойност и диагностична точност за МДКТ и МРТ за оценка на нерегионални лимфни възли, но резултатите са по-скоро разочаровашащи. Малък метаанализ на 4 кохортни проучвания с 157 пациенти показва обобщени специфичност, чувствителност, позитивна и негативна предиктивна стойност съотв. в 25%, 86%, 28% и 84% за идентифициране на метастази в нерегионални лимфни възли с МДКТ.<sup>8</sup> Прави впечатление разликата в критериите за засягане на лимфните възли: три от проучванията приемат за ангажирани лимфни възли с къс диаметър над 10 mm и оценяват само парааортални лимфни вериги, докато най-голямото (69 пациенти) приема за ангажирани видимите лимфни възли без оглед на размер



и оценява всички абдоминални басейни. В метаанализ на 29 проучвания авторите откриват сумарна позитивна предиктивна стойност на МДКТ за резектабилност (R0) в 81% (95%CI 75-86%), като основните причини за фалшиво позитивни резултати са неидентифицирани далечни (чернодробни) метастази, перитонеална карциноматоза и метастази в нерегионални лимфни възли.<sup>9</sup> Проучване с високо качество (case-control) от 2011 г. демонстрира достоверно по-висока чувствителност на МРТ, сравнено с МДКТ (85% срещу 69%) за идентифициране на всички чернодробни метастази, а при анализ на подгрупа с метастази под 10 mm разликата в чувствителността на МРТ и МДКТ нараства допълнително (90% срещу 62%).<sup>10</sup> Позитивната и негативната предиктивна стойност за МРТ също са по-високи, отколкото за МДКТ (съответно 95% срещу 87% и 93% срещу 86%), докато специфичността е сходна (98% срещу 96%). Чувствителността, специфичността, положителната и отрицателната предиктивни стойности при идентифициране на самия ПДАК при двата метода са сходни. Интересното е, че в това проучване не са използвани дифузионно измерени образи (DWI). Друг метаанализ на 14 проучвания с 987 пациенти също показва значително по-висока чувствителност на МРТ в сравнение с МДКТ при откриване на чернодробни метастази (83% срещу 45%) при сходна специфичност (96% срещу 94%).<sup>11</sup>

**РІСО 3.** По-ранни резултати дават практически инвариантно предимство на ЕУЗИ пред МДКТ и МРТ както за локално стадирание, така и за

диагностициране на ПДАК.<sup>1</sup> От друга страна обаче, систематичен и метаанализ на 30 проучвания с 1554 пациенти показва обобщена чувствителност и специфичност на МДКТ за определяне на съдова инвазия съответно в 63% и 93%; при съпоставка на МДКТ (12 проучвания) с ЕУЗИ (9 проучвания) и с включване на 9 проучвания, директно съпоставящи ЕУЗИ и МДКТ, резултатите са близки и чувствителността и специфичността на ЕУЗИ са съответно 70% и 92%.<sup>12</sup> По-скорошни обзори показват сходни чувствителност и специфичност на МДКТ, МКТ и ЕУЗИ за диагностициране на ПДАК: съответно 89-91% и 85-90% за МДКТ, 84-93% и 82-89% за МРТ, 89-91% и 81-86% за ЕУЗИ.<sup>13</sup>

**РІСО 4.** Липсват систематични и/или метаанализи. Наличните проучвания са малки (под 20 пациенти), а най-голямото е проспективно и обхваща 47 пациенти след лъчехимиолечение.<sup>14</sup> Резултатите показват, че при 33 пациенти е постигната пълна резекция (R0), при трима – непълна резекция (R1), а при 11 – опит за резекция не е предприет поради нерезектабилен тумор. Заключението на авторите е, че МДКТ системно надценява степента на съдова инвазия в условия на рестадиране след лъчехимиолечение; позитивната предиктивна стойност за R0 при частична регресия на контакта на тумора с порталните съдове е 100%, а при частична регресия на контакта с която и да е от перипанкреасните съдови оси е 91%. Остатъчната стеноза на портална или горна мезентериална вени не е предиктор за R1.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

- RICO 1.1. При suspekten панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да провеждат мултидетекторна компютър-томография или магнитнорезонансна томография със сравнима диагностична стойност за идентифициране на туморната лезия [умерено качество на доказателства].
- RICO 1.2. При силно клинично подозрение за панкреасен дуктален аденокарцином и негативен или несигурен резултат от мултидетекторна компютър-томография клиницистите трябва да използват магнитнорезонансна томография за идентифициране на изоатенюиращ тумор [умерено качество на доказателства].
- RICO 2. За локално стадиране (включително съдова инвазия) и оценка на резектабилност на панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да използват мултидетекторна компютър-томография или магнитнорезонансна томография със сравнима диагностична стойност [умерено качество на доказателства].
- RICO 3. За идентифициране на лезия и локално стадиране, включително и за оценка на съдова инвазия, при suspekten или доказан панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да предпочитат ендоскопско ултразвуково изследване [умерено качество на доказателства].
- RICO 4. За оценка на резектабилност след неодювантни процедури клиницистите трябва да използват мултидетекторна компютър-томография [ниско качество на доказателства].

**СЛАБА**

- RICO 2.1. При потенциално резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на магнитнорезонансна томография на абдомен с цел изключване на чернодробни метастази [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

- PICO 2.2. За идентифициране на дисеминация на панкреасен дуктален аденокарцином в нерегионални лимфни вериги клиницистите биха могли да използват мултидетекторна компютър-томография или магнитнорезонансна томография със сравнима диагностична стойност [ниско качество на доказателства].



- *Изборът между мултидетекторна компютърна томография и магнитнорезонансна томография при панкреасен дуктален аденокарцином трябва да се основава на достъпността и експертизата на конкретния център.*
- *При липса на прогресия от образни изследвания след неоадювантни терапии при гранично резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином пациентите трябва да се насочват за обсъждане на хирургична експлорация.*
- *Изследванията с мултидетекторна компютър-томография и магнитнорезонансна томография при пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином трябва да се провеждат в стриктно съответствие със стандартите. Задължително е използване на протокол за съдова реконструкция.*
- *Оценката на наличие и степен на съдова инвазия трябва да се осъществява според критериите на NCCN или ASCO.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Shrikhande SV, Barreto SG, Goel M, et al. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. *HPB* 2012; 14: 658-668
2. Chen CH, Yang CC, Yeh YH, et al. Reappraisal of endosonography of ampullary tumors: correlation with transabdominal sonography, CT, and MRI. *J Clin Ultrasound* 2009; 37: 18-25
3. 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
4. Blouhos K, Boulas KA, Tsalis K, et al. The isoattenuating pancreatic adenocarcinoma: Review of the literature and critical analysis. *Surg Oncol* 2015; 24 (4): 322-328
5. Zins M, Matos C, Cassinotto C. Pancreatic adenocarcinoma staging in the era of preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2018; 287 (2): 374-390

6. Zhao WY, Luo M, Sun YW, et al. Computed tomography in diagnosing vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: A systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8 (5): 457-464
7. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (19): 2047-2060
8. Tseng DS, van Santvoort HC, Fegrachi S, et al. Diagnostic accuracy of CT in assessing extra-regional lymphadenopathy in pancreatic and peri-ampullary cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014; 23 (4): 229-235
9. 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
10. Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, et al. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoteric acid-enhanced MR imaging: Comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 2011; 260 (2): 446-453
11. Alabousi M, McInnes MD, Salameh J.-P, et al. MRI vs. CT for the detection of liver metastases in patients with pancreatic carcinoma: A comparative diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2020; 53: 38-48
12. 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
13. Rhee H, Park MS. The role of imaging in current treatment strategies for pancreatic adenocarcinoma. *Korean J Radiol* 2021; 22 (1): 23-40
14. 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

#### 2.1.4. ХИБРИДНИ ФУНКЦИОНАЛНИ ОБРАЗНИ ПЕТ/КТ-МЕТОДИ

*Ирена Костадинова, Павел Бочев*

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

**PICO 1.** При suspekten панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) позитронноемисионна томография/компютър-томография (ПЕТ/КТ) демонстрира ли предимство пред конвенционални образни методи за диференциране на малигнени от бенигнени панкреасни лезии?

**PICO 2.** При ПДАК приложение на ПЕТ/КТ демонстрира ли допълнителна диагностична стойност към конвенционални образни методи за стадиране и определяне на разектабилност?

**PICO 3.** При ПДАК приложение на ПЕТ/КТ демонстрира ли допълнителна диагностична стойност към конвенционални образни методи за детекция на рецидив?

**PICO 4.** При ПДАК приложение на ПЕТ/КТ демонстрира ли предимство пред конвенционални образни методи за оценка на терапевтична ефективност и подпомагане на лъчелечебно планиране?

**PICO 5.** При ПДАК метаболитни параметри от ПЕТ/КТ притежават ли прогностична стойност?

##### **ОБОВЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** В систематичен анализ, обхващащ 46 статии, се установява, че ПЕТ/КТ може да подпомогне диференцирането на бенигнени от малигнени панкреасни лезии на базата на степен на натрупване на 18F-FDG.<sup>1</sup> Хибридно изследване е с по-висока специфичност и позитивна предиктивна стойност от компютър-томография (КТ) при положение, че SUVmax е над

3.2 и се комбинира с ендоскопско ултразвуково изследване (ЕУЗИ).<sup>2</sup> Поради сравнително ниска специфичност на ПЕТ/КТ (85-89.5%) при диференциране на ПДАК от панкреатит понякога диагнозата може да се затрудни, но пациенти с локално авансирал тумор демонстрират по-висока степен на натрупване на радиофармацевтик в сравнение с по-ранни стадии, докато

акумулацията при панкреатит е по-ниска и по-дифузна.<sup>3</sup> Късно сканиране на втори час също може да подпомогне диференциалната диагноза, като натрупването в малигнени лезии обичайно нараства с времето и има позитивна корелация с Ki-67-индекса.<sup>4</sup> Употребата на магнитнорезонансна томография (МРТ) и ПЕТ/КТ могат да подпомогнат диагнозата на ПДАК при неясна КТ-находка или несигурен резултат от тънкоиглена биопсия (ТИБ).<sup>5,6</sup> По-ранни проучванията показват висока чувствителност и специфичност на МРТ с дифузионно измерен образ (DWI) – съответно 96.2% и 98.6% при диагностициране на ПДАК<sup>7</sup> спрямо по-ниски показатели за ПЕТ/КТ – съответно 90.1% и 80.1%.<sup>5</sup> В метаанализ от 2020 г., обхващащ 1377 пациенти от 26 проучвания, се доказва сравнима точност на МРТ и ПЕТ/КТ (съответно 95% и 91%) и по-висока специфичност на МРТ (86% срещу 78%)<sup>8</sup> плюс по-висока чувствителност за визуализация на метастатични лимфни възли. Според препоръките на NCCN ролята на ПЕТ/КТ за диагноза на ПДАК е все още неясна и хибридно изследване може да се приложи за детекция на екстрапанкреасни метастази при високорискови пациенти след самостоятелно проведена контраст-усилената КТ.<sup>9</sup>

**РІСО 2.** За оценка на резектабилност при ПДАК някои проучвания предлагат едномоментно изследване чрез ПЕТ/КТ и контраст-усилената КТ<sup>10</sup>, посочвайки чувствителност и специфичност съответно от 96% и 82%, докато други резултати са все още неубедителни<sup>11</sup>. В метаанализ от 2020 г. се

доказва, че FDG ПЕТ/КТ и ПЕТ/МРТ имат невисока чувствителност при визуализация на метастази в лимфни възли, но високи специфичност и точност при визуализация на далечни метастази.<sup>12</sup> Това в 19% води до покачване на стадия при повечето пациенти, съответна промяна в терапевтичния план и спестяване на ненужни хирургични интервенции.<sup>13</sup> В друго мултицентрово проспективно проучване върху 261 пациенти се доказва допълнителна диагностична стойност на ПЕТ/КТ към КТ с промяна на стадия при 10% от пациентите, промяна на терапевтичния план при 50% и отмяна на хирургична интервенция при 20% от случаите.<sup>14</sup> Производни са препоръките и на NICE, според които ПЕТ/КТ може да се приложи при пациенти с локализирана болест по данни от КТ, при които се планира хирургия, лъчелечение или системна терапия.<sup>15</sup> За предоперативна оценка на агресивност на болестта се препоръчва определяне на тотална лезионна гликолиза (TLG) и метаболитен туморен обем (MTV), които обаче не могат да характеризират васкуларната инфилтрация и вземането на решение за оперативна интервенция.<sup>1</sup> Според друго проучване високи стойности на SUVmax в първичния тумор над 7.05 и серумен туморен маркер СА 19-9 над 240.55 U/ml могат при стадиране да предвидят съществуване на микрометастази в лимфни възли и да мотивират неоадювантна терапия.<sup>16</sup>

**РІСО 3.** Според някои автори при suspectен рецидив ролята на ПЕТ/КТ е при негативен/несигурен резултат от КТ-изследване и повишени серумни

туморни маркери.<sup>9,17</sup> Според други проучвания хибридно изследване е с по-висока чувствителност от КТ, визуализирайки в 10% повече метастази и отхвърляйки при 21% от тях suspectна дисеминация, демонстрирайки чувствителност и специфичност от 85%.<sup>18</sup> Преобладава становището, че реалната полза от ПЕТ/КТ е възможността за диференциране на постерапевтична фиброза от резидуален тумор/рецидив, особено ако се разчита на късно сканиране, с SUVmax повече от 4.9.<sup>19</sup> Според други проучвания ПЕТ/КТ е препоръчителен метод за визуализация на локални рецидиви и далечни метастази (постоперативно или след лъчелечение) поради по-висока чувствителност, с изключение на детекция на чернодробни метастази, където КТ и МРТ са с предимство.<sup>1,3</sup> В систематичен анализ на 7 проучвания и 333 пациенти с ПДАК *Daamen et al.* отчитат по-добра чувствителност и специфичност на FDG ПЕТ/КТ при детекция на локален или системен рецидив постоперативно, съотв. 0.88 и 0.89 срещу 0.70 и 0.80 за конвенционална КТ. В същата публикация се отчита най-висока сензитивност при комбиниране на FDG ПЕТ/КТ с диагностична КТ с контраст – 0.95, но при по-ниска специфичност от 0.81<sup>20</sup>. Заключение на авторите е, че хибридно изследване може да има допълнителна стойност постоперативно, при suspectни данни за рецидив, независимо от негативен резултат от КТ.

**РІСО 4.** Липсват систематичен и/или метаанализ. Според някои автори с ПЕТ/КТ може надеждно да се проследи метаболитния ефект от химиотерапия/лъчелечение преди да се визуализират морфологични промени.<sup>21</sup> Единични публикации за ролята на ПЕТ/КТ при лъчелечебно планиране доказват, че визуализацията на виталния тумор е по-точна в сравнение с КТ, увеличавайки брутния туморен обем (GTV) в 30% и съхранявайки здравите тъкани с възможност за проследяване на терапевтичния обем и в динамика.<sup>22,23</sup>

**РІСО 5.** В метаанализ на 16 проучвания с 1146 пациенти се установява, че полуколичествени параметри от 18F-FDG ПЕТ/КТ, като SUVmax, MTV и TLG, могат да се използват като значими прогностични фактори.<sup>24</sup> Показателите MTV и TLG се считат за по-надеждни прогностични параметри спрямо SUVmax, защото отразяват тоталния туморен товар.<sup>25</sup> Последният обаче е надежден предтерапевтичен маркер и стойности на SUVmax над 3.5-3.65 корелират с по-кратка преживяемост без прогресия и обща преживяемост.<sup>26,27</sup> Метаболитният отговор към провеждана терапия, оценен чрез ПЕТ/КТ, е по-ранен и точен критерий от морфологичните промени, визуирани чрез КТ-изследване.<sup>1</sup>

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<p><b>СИЛНА</b></p>	<p>RICO 1. За диферинциране на панкреасен дуктален аденокарцином от бенигнени панкреасни лезии клиницистите трябва да обсъждат прилагане на ПЕТ/КТ заедно с магнитнорезонансна томография (МРТ) или на хибридно изследване ПЕТ-МРТ при неясна находка след контраст-усилена компютър-томография или несигурен резултат от тънкоиглена биопсия [умерено качество на доказателства].</p>
<p><b>СЛАБА</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RICO 2. За стадиране и определяне на операбилност клиницистите биха могли да прилагат ПЕТ/КТ за изключване на далечни метастази [умерено качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 3. При съмнение за локален рецидив и далечно метастазирание клиницистите биха могли да прилагат ПЕТ/КТ за диференциране на витален тумор от фиброза след радикално лечение, особено при неясен резултат от компютър-томографско изследване и покачване на серумни туморни маркери [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 4. За ранна оценка на терапевтичен отговор или за планиране на лъчетерапевтичен обем клиницистите биха могли да използват полуколичествени метаболитни показатели от ПЕТ/КТ [много ниско качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 5. За прогностична оценка на болестта (преживяемост без прогресия и обща преживяемост) клиницистите биха могли да използват метаболитни показатели от ПЕТ/КТ [умерено качество на доказателства].</li> </ul>



■ ПЕТ/КТ не може да се използва за локално стадиране на панкреасен дуктален аденокарцином, но ако се планира радикално лечение, би могла да се приложи за доказване на далечно метастазирание.





- ПЕТ/КТ може да се използва за доказване на локален рецидив от панкреасен дуктален аденокарцином след резекция или лъчелечение при неясен резултат от други образни методи.
- Адекватното разчитане на образи от ПЕТ/КТ след панкреасна хирургия изисква запознаване с техническите детайли от хирургичната интервенция и предварително идентифициране на анастомозите за избягване на фалшиво позитивни резултати.
- При оценка на панкреасни лезии с ПЕТ/КТ е уместно използване на софтуерна корегистрация/съпоставяне на резултатите със съществуващи магнитнорезонансна томография или компютър-томография с контраст.
- Оценката на панкреасни маси и специфицирането им с ПЕТ/КТ трябва да е комплексна и следва да се базира на подробен анализ на информацията от всички образни изследвания, серумно ниво на туморни маркери и клинични данни.
- При оценка на лезии на панкреаса или локорегионални структури след радикална хирургия е уместно да се провеждат и късни прицелни регистрации за по-висока точност на резултатите.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Arnone An, Laudicella R, Caobelli F, et al. Clinical impact of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the diagnostic workup of pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review. *Diagnostics* 2020; 10 (12): 1042
2. Ergul N, Gundogan C, Tozlu M, et al. Role of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and management of pancreatic cancer; comparison with multidetector row computed tomography, magnetic resonance imaging and endoscopic ultrasonography. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014; 33: 159-164
3. Lin Eu, Alavi A. Pancreatic cancer. In: PET and PET/CT, 290-295; Ed. by Lin Eu., Ab. Alavi, 2009, 2 ed, Thieme, New York
4. Hu S, Yang Z, Zhou Z-R, et al. Role of SUVmax obtained by 18F-FDG PET/CT in patients with a solitary pancreatic lesion. *Nucl Med Commun* 2013; 34: 533-539
5. Dibble EI, Karantanis D, Mercier G, et al. PET/CT in cancer patients: Part 1, Pancreatic neoplasmas. *AJR* 2012; 199 (5): 952-967
6. Buchs NC, Buhler LH, Bucher P, et al. Value of contrast-enhanced 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in detection and presurgical assessment of pancreatic cancer: A prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 657-662

7. Kamisawa T, Takum K, Anjiki H, et al. PET-CT in autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 447-450
8. Que R, Chen Y, Tao Z, et al. Diffusion waited MRI v. FDG PET/CT for diagnosing pancreatic cancer: Meta-analysis. *Acta Radiologia* 2020; 61 (11): 1473-1483
9. NCCN Guidelines Version 1. 2021. Pancreatic Adenocarcinoma. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
10. Strobel K, Heinrich S, Bhure U, et al. Contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT: 1-stop-shop imaging for assessing the resectability of pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2008; 49: 1408-1413
11. Yoneyama T, Tateishi U, Endo I, Inoue T. Staging accuracy of pancreatic cancer: Comparison between non-contrast-enhanced and contrast-enhanced PET/CT. *Eur J Radiol* 2014; 83: 1734-1739
12. Lee W, Hyun J, Choi M, et al. Impact of F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT and PET/MRI on initial staging and changes in management of pancreatic ductal adenocarcinoma: A systemic review and meta-analysis. *Diagnostics* 2020; 10: 952
13. Santhosh S, Mittal BR, Bhasin DK, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography performs better than contrast-enhanced computed tomography for metastasis evaluation in the initial staging of pancreatic adenocarcinoma. *Ann Nucl Med* 2017; 31: 575-581
14. Ghaneh P, Hanson R, Titman A, et al. Multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18-fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Health Technol Assess* 2018; 22: 1-114
15. NICE Guidance. Available at: [www.nice.org.uk/accreditation](http://www.nice.org.uk/accreditation), 2011
16. Wang S, Shi H, Yang F, et al. The value of 18F-FDG PET/CT and carbohydrate antigen 19-9 in predicting lymph node micrometastases of pancreatic cancer. *Abdom Radiol* 2019; 44: 4057-4062
17. Hänninen EL, Oettle H, Plotkin M, et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: Comparison of FDG-PET with CT/MRI. *Pancreatology* 2005; 5: 266-272
18. 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: 741-746
19. 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
20. 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
21. Wang XE, Yang C, Jin Ch, et al. Utility of PET-CT in diagnosis, staging assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer. *WJG* 2014; 20 (42): 15580-15588
22. Ford EC, Herman J, Yorke E, Wahl RL. (18)FFDG PET/CT for image-guided and intensitymodulated radiotherapy. *J Nucl Med* 2009; 50: 1655-1665
23. Kishi T, Matsuo Y, Nakamura A, et al. Comparative evaluation of respiratory-gated and ungated FDG-PET for target volume definition in radiotherapy treatment planning for pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2016; 120: 217-221
24. Dongyong Zhu, Wang L, Zhan H, et al. Prognostic value of 18F-FDG-PET/CT parameters in patients with pancreatic carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96 (33): e7813
25. Moon SH, Hyun SH, Choi JY, et al. Prognostic significance of volume-based PET parameters in cancer patients. *Korean J Radiol* 2013; 14: 1-2
26. Choi H, Kang C, Lee W, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET-CT in patients with resectable pancreatic cancer. *Yonsei Med J* 2013; 54: 1377-1383
27. Sperti C, Friziero A, Serafini S, et al. Prognostic application of 18F-FDG PET-CT in resectable pancreatic cancer. *J Clin Med* 2020; 22: 677-684

## 2.1.5. ХИБРИДНИ ФУНКЦИОНАЛНИ ОБРАЗНИ СПЕСТ/СТ-МЕТОДИ

Соня Сергиева

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

**PICO 1.** При пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) СПЕСТ/СТ изследване с адаптирани антители, маркирани с гама-емитиращи радионуклиди, демонстрира ли клинична стойност за диагностика и стадиране?

**PICO 2.** При ПДАК СПЕСТ/СТ изследване с адаптирани антители, маркирани с гама-емитиращи радионуклиди, демонстрира ли клинична полза за избор на терапия и оценка на терапевтичен отговор?

**PICO 3.** При ПДАК СПЕСТ/СТ изследване с  $^{99m}\text{Tc}$ -макроагрегиран албумин (МАА) демонстрира ли полза при планиране на радиоемболизация на чернодробни метастази?

**PICO 1.** Липсват систематични и метаанализи. *England CG, et al.* публикуват обобщен анализ на резултати за стойността на молекулярно изображение на тумори със специфични маркирани молекули, получени предимно във фаза I и II клинични изпитвания.<sup>1,2</sup> Основен извод на авторите е, че въвеждането на СПЕСТ/СТ методи с адаптирани антители, маркирани с гама-емитиращи радионуклиди, като  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ , и др., позволява визуализиране на молекулярни процеси и взаимодействия в туморни клетки, рефлектиращо върху неинвазивната характеристика на експресирани ту-

морни антигени, оценка на реакцията лекарство/рецептор и биоразпределение на различни инжектирани медикаменти в реално време.<sup>3-5</sup> Засега СПЕСТ/СТ изследвания с маркирани антители намират клинично приложение за специфична образна диагностика на ПДАК в ранен стадий и изобразяване на вторични лезии при авансирани тумори.<sup>1,6,7</sup>


**PICO 2.** Липсват систематични и метаанализи. Предварителни резултати от изпитвания с антители, маркирани с гама-емитиращи радионуклиди, показват, че притежават клиничен потенциал като симултант-

но приложение за визуализиране на първичен ПДАК и за предиктивна информация за имунотерапия. Молекуларните SPECT/CT изображения биха могли да се използват за предварителна селекция на пациентите, експресиращи специфични туморни антигени при ПДАК, подходящи за лечение с таргетни антитела, тъй като в клиничната практика се прилагат само инвазивни биопсии.<sup>1</sup> Добре са проучени AXL RTK (AXL receptor tyrosine kinase) прицелни антитела, свързани с антиген, който се експресираща в 76% от ПДАК и е пряко свързан с активната туморна пролиферация. Инхибиращият ефект на разработените антитела след маркиране със <sup>125</sup>I е проучен във фаза I клинично изпитване; начални резултати показват клиничен потенциал за развитие на нови терапии на базата на взаимодействие на антитела срещу срещу този рецептор, потискащи туморния растеж.<sup>6,7</sup> *Fossi et al.* разработват антитяло срещу антигена claudin-4 (мембранен протеин, експресиран при повечето ПДАК), маркирано с <sup>123</sup>I, за SPECT/CT изображения; начални резултати демонстрират инхибиращо въздействие върху адхезия на туморни клетки и извънматрични протеини с краен резултат – потискане на туморния растеж и възможност за бъдещо приложение като таргетна лекарствена молекула.<sup>8-10</sup>

**РИСО 3.** В систематичен анализ за приложение на прицелна радионуклидна терапия се анализира клиничната ефективност на SPECT/CT изследване с <sup>99m</sup>Tc MAA за планиране на радиоемболизация (Selective Internal Radiation Therapy – SIRT) с <sup>90</sup>Y-съдържащи микросфери при чернодробни метастази от ПДАК или други неоплазми.<sup>11</sup> Изследването е необходимо за визуализиране на интраартериалното чернодробно биоразпределение на <sup>99m</sup>Tc-MAA, за откриване на хепатопулмонален шънт или активност в гастроинтестиналния тракт с оглед установяване на екстрахепатална локализация на радиофармацевтика. За SIRT-сферите количеството на терапевтичната активност се коригира въз основа на изчислена фракция на белодробен шънт: при < 10% шънт – без намаление, при 10-15% шънт количеството се намалява с 20%, при 15-20% шънт количеството се намалява с 40%, а при 20% шънт не се провежда терапия. Горната граница на разрешена активност за SIRT-сфери, насочена към белите дробове, е 16.5 mCi, изчислена чрез умножаване на процен на белодробна фракция по планирана терапевтична активност. Прави се посттерапевтично SPECT/CT изображение, за да се потвърди правилната локализация на терапевтичната активност в предвидената чернодробна област.<sup>11</sup>

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<b>СИЛНА</b>	<p>PICO 3. При планиране на радиоемболизация (SIRT) с микросфери, съдържащи <math>^{90}\text{Y}</math>, при чернодробни метастази от панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да използват SPECT/CT изследване с <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math>-макроагрегиран албумин за визуализиране на интраартериално хепатално биоразпределение, откриване на хепатопулмонален шънт или екстрахепатална активност в гастроинтестинален тракт [умерено качество на доказателства].</p>
<b>СЛАБА</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 1. За визуализиране на първичен панкреасен дуктален аденокарцином и за предикция за имунотерапия клиницистите биха могли да обсъждат SPECT/CT изследвания с адаптирани антитела, маркирани с гама-емитиращи радионуклиди, само в рамките на клинични изпитвания [много ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 2. За селекция на пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином, експресиращ специфични туморни антигени и кандидати за лечение с таргетни антитела, клиницистите биха могли да обсъждат използване на молекулярни SPECT/CT изображения само в рамките на клинични изпитвания [много ниско качество на доказателства].</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Въвеждане на SPECT/CT методи с адаптирани антитела, маркирани с гама-емитиращи радионуклиди, като <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math>, <math>^{111}\text{In}</math>, <math>^{123}\text{I}</math>, и др., позволява визуализиране на молекулярни процеси и взаимодействия в туморни клетки, рефлектиращо върху неинвазивната характеристика на експресираните туморни антигени, оценката на реакцията лекарство/рецептор и биоразпределението на различни инжектирани медикаменти в реално време.</i></li> <li>■ <i>За радиоемболизация със SIRT-сфери, съдържащи <math>^{90}\text{Y}</math>, количеството на терапевтичната активност се коригира въз основа на изчислена фракция на белодробен шънт: при &lt; 10% шънт – без намаление, при 10-15% шънт количеството се намалява с 20%, при 15-20% шънт количеството се намалява с 40%, а &gt; 20% шънт не се провежда терапия.</i></li> </ul>
---	---

## ЛИТЕРАТУРА

1. England CG, Hernandez R, Eddine SB, Cai W. Molecular imaging of pancreatic cancer with antibodies. *Mol Pharm* 2016; 13 (1): 8-24
2. Hnatowich DJ. Recent developments in the radiolabeling of antibodies with Iodine, Indium, and Technetium. *Semin Nucl Med* 1990; 20: 80-91
3. Ha L, Mansberg R, Nguyen D, Bui C. Increased activity on in-111 Octreotide imaging due to radiation fibrosis. *Clin Nucl Med* 2008; 33: 46-48
4. Pillai MR, Dash A, Knapp FF, Jr. Sustained availability of 99mTc: Possible paths forward. *J Nucl Med* 2013; 54: 313-323
5. Chen CL, Wang Y, Lee JJ, Tsui BM. Toward quantitative small animal pinhole spect: Assessment of quantitation accuracy prior to image compensations. *Mol Imaging Biol* 2009; 11: 195-203
6. 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
7. Song X, Wang H, Logsdon CD, et al. Overexpression of receptor tyrosine kinase AXL promotes tumor cell invasion and survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2011; 117: 734-743
8. 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
9. Michl P, Buchholz M, Rolke M, et al. A new target for pancreatic cancer treatment using clostridium perfringens enterotoxin. *Gastroenterology* 2001; 121: 678-684
10. 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
11. Jadvar H. Targeted radionuclide therapy: An evolution toward precision cancer treatment. *Am J Roentgenol* 2017; 209 (2): 277-288

## 2.2. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2.2.1. ЕХО-ЕНДОСКОПСКА ТЪНКОИГЛЕНА БИОПСИЯ

*Александър Кацаров*

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

**PICO 1.** При солидни панкреасни лезии, включително панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК), ехо-ендоскопски навигираната тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) демонстрира ли оптимална диагностична стойност (специфичност, чувствителност, позитивна и негативна предиктивна стойност) и усложнения?

**PICO 2.** При ПДАК и ехо-ендоскопски навигираната ТАБ по-големият или по-малкият калибър биопсична игла демонстрира по-добра сензитивност и специфичност?

**PICO 3.** При ехо-ендоскопски навигирана ТАБ присъствие на цитопатолог на място повишава ли диагностичната стойност на метода?

**PICO 4.** При солидни панкреасни лезии, включително ПДАК, ехо-ендоскопски навигираната ТАБ и тънкоиглената (режеща) биопсия (ТИБ) демонстрират ли сравнима диагностична стойност?

#### ОБОВЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Диагностичната стойност на ендоскопската ТАБ се демонстрира в метаанализ, включващ 15 проучвания и 1860 пациенти.<sup>1</sup> Сензитивността и специфичността е съотв. 92% (95%CI 91-93,  $p < 0.001$ ,  $I^2$  69.6%) и 96% (95%CI 93-98,  $p = 0.006$ ,  $I^2$  54.9%), а позитивната и негативната предиктивна стойност е 14.24 (95%CI 7.78-26.07) и 0.09 (95%CI 0.07-0.13). Друг метаана-

лиз, включващ 16 проучвания и 828 пациенти, показва сходни резултати за сензитивност – 0.84 (95%CI 0.82-0.87) и специфичност – 0.98 (95%CI 0.93-1.00), за позитивна – 8.0 (95%CI 4.5-14.4) и негативна предиктивна стойност – 0.17 (95%CI 0.10-0.26).<sup>2</sup> Рискът от развитие на усложнение при ехо-ендоскопски навигирана ТАБ се разглежда в систематичен анализ, включващ

51 заглавия и 10941 пациенти.<sup>3</sup> Усложненията са най-често леки и средно тежки, като по-значими са панкреатит (36/8246; 0.44%) и болка след манипулация (37/10941; 0.34%). Смъртността след извършване на интервенцията и непосредствено свързаният с нея показател е 0.02% (2/10941).

**РІСО 2.** Предпочитаният калибър биопсична игла за ТАБ се разглежда в систематичен и метаанализ, включващ 16 проучвания и 1824 пациенти, като се сравняват двата основни вида игли – 22G и 25G.<sup>4</sup> Резултатите показват, че иглата 25G има по-голяма сензитивност от 22G (0.90 срещу 0.87,  $\chi^2 = 5.26$ ,  $p = 0.02$ ), без да има разлика в специфичността (0.96 срещу 0.98,  $\chi^2 = 2.12$ ,  $p = 0.15$ ). Друг метаанализ, включващ 8 проучвания и 1292 пациенти, от които 799 биопсирани с 22G и 565 – с 25G, докладва сходни данни.<sup>5</sup> Сензитивността и специфичността на иглата 22G е съответно 0.85 (95%CI 0.82 – 0.88) и 1 (95%CI 0.98 – 1), а на иглата 25G е съответно 0.93 (95%CI 0.91-0.96) и 0.97 (95%CI 0.93 – 0.99). Бивариационният генерализиран линеарен анализ на случаен принцип показва, че иглата 25G е с по-висока сензитивност ( $p = 0.0003$ ) при сравнима специфичност ( $p = 0.97$ ) спрямо иглата 22G. Тези данни се потвърждават и от метаанализ, включващ 837 пациенти (412 биопсирани с 22G срещу 425 биопсирани с 25G).<sup>6</sup> Резултатите показват по-висока сензитивност за 25G – 92% (95%CI 89-95) срещу 88% (95%CI 84-91) за 22G, като не се установява разлика във специфичността при двете групи ( $p = 0.842$ ).

**РІСО 3.** Присъствието на патолог на мястото на извършване на ТАБ е от първостепенно значение според метаанализ, включващ 34 проучвания и 3644 пациенти.<sup>7</sup> Резултатите показват сензитивност и специфичност за ехоендоскопска ТАБ съответно 88.6% (95%CI 87.2-89.9) и 99.3% (95%CI 98.7-99.7), а регресионният модел ( $p = 0.001$ ) доказва, че наличие на патолог на място увеличава диагностичната точност. Друг метаанализ проучва ползите от наличието на патолог на място при повторна ТАБ след незадоволителен първи хистологичен резултат.<sup>8</sup> Включени са 12 проучвания и 505 пациенти и резултатите показват, че сензитивността и специфичността е съответно 83% (64-93%) и 98% (80-100%), когато е имало патолог на място, срещу 65% (57-73%) и 94% (31-100%) при отсъствието му. Също така броят на диагностицирани случаи се покачва от 6 на 8 от 10 при наличие на патолог на място. Горепосаните данни се потвърждават и от друг метаанализ, включващ 70 проучвания, в който се установява осреднена диагностична точност при наличие на патолог на място – 96.2% (95% CI 95.5-96.9) или доказано повишаване на показателя с 3.5%, сравнено с липса на такъв.<sup>9</sup>

**РІСО 4.** През последните години в ендоскопската практика навлиза тънкоиглена хистологична игла (ТХБ), добиваща хистологичен материал, и дебатът е дали притежава по-добра диагностична стойност от ТАБ. В един метаанализ, включващ 15 проучвания и 1024 пациенти, не се установява разлика в диагностичната точност (RR 0.99; 95%CI 0.95-1.03, I<sup>2</sup> 27%), но ди-



агностичната адекватност на получения материал е по-висока при липса на патолог на мястото за извършване на ТХБ ( $p = 0.02$ ).<sup>10</sup> Също така за поставяне на диагнозата при ТХБ са нужни по-малко на брой убождания (SMD 0.93; 95%CI 0.45-1.42, I<sup>2</sup> 84%). Друг метаанализ, включващ 694 пациенти с ТАБ и 688 случая с ТХБ, установява, че ТХБ има по-добра диагностична точност (OR 1.62; 95%CI 1.17-2.26) от ТАБ, с по-малък брой убождания (MD 0.69; 95%CI 1.18-0.20), без статистически значима разлика в усложненията

(OR 1.01; 95%CI 0.27-3.78) и техническия успех (OR 0.13; 95%CI 0.02-1.07).<sup>11</sup> Трети метаанализ, включващ 921 пациенти, потвърждава гореописаните резултати: установява се по-висока диагностична адекватност на получения материал (OR 0.57; 95%CI 0.37-0.89) при по-малко на брой убождания (OR 0.86; 95%CI 0.45-1.26), но без статистически значима диагностична точност (OR 0.72; 95%CI 0.49-1.07).<sup>12</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- PICO 1. За патологична верификация на панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да използват като метод на избор ехо-ендоскопски навигирана тънкоиглена аспирационна биопсия [умерено качество на доказателства].
- PICO 2. За ехо-ендоскопски навигирана тънкоиглена аспирационна биопсия на панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да предпочитат по-малкия калибър биопсична игла (25G) пред по-големия (22G) с цел по-висока сензитивност [високо качество на доказателства].
- PICO 3. При извършване на ехо-ендоскопски навигирана тънкоиглена аспирационна биопсия за панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да обсъждат присъствие на квалифициран цитопатолог на място с цел повишаване на диагностичната точност [високо качество на доказателства].

### СЛАБА

PICO 4. За патологична верификация на панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да използват режеща игла с цел по-добра диагностична адекватност и по-малко на брой убождания [високо качество на доказателства].



- При необходимост от морфологична верификация на потенциално курабилен панкреасен дуктален аденокарцином трябва да се предпочитат ехо-ендоскопски навигирана тънкоиглена биопсия.
- Перкутанна биопсия трябва да се използва само при пациенти с метастатичен или локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chen J, Yang R, Lu Y, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for solid pancreatic lesion: A systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1433-1441
2. Yang Y, Li L, Qu C, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle core biopsy for the diagnosis of pancreatic malignant lesions: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 22978
3. Wang K-X, Ben Q-W, Jin ZD, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: A systematic review. *Gastrointest Endoscopy* 2011; 73 (2): 283-290
4. Tian G, Bao H, Li J, Jiang T. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine-needle aspiration (FNA) using 22-gauge and 25-gauge needles for pancreatic masses. *Med Sci Monit* 2018; 24: 8333-8341
5. Madhoun MF, Wani SB, Rastogi A, et al. The diagnostic accuracy of 22-gauge and 25-gauge needles in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: A meta-analysis. *Endoscopy* 2013; 45 (02): 86-92
6. Xu MM, Jia HY, Yan LL, Li SS, Zheng Y. Comparison of two different size needles in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for diagnosing solid pancreatic lesions: A meta-analysis of prospective controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (5): e5802
7. Hébert-Magee S, Bae S, Varadarajulu S, et al. The presence of a cytopathologist increases the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis. *Cytopathology* 2013; 24 (3): 159-171
8. Lisotti A, Frazzoni L, Fuccio L, et al. Repeat EUS-FNA of pancreatic masses after nondiagnostic or inconclusive results: Systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endoscopy* 2020; 91 (6): 1234-1241
9. Matynia AP, Schmidt RL, Barraza G, et al. Impact of rapid on-site evaluation on the adequacy of endoscopic-ultrasound guided fine-needle aspiration of solid pancreatic lesions: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* Volume 2014; 29 (4): 697-705
10. Khan MA, Grimm IS, Ali B, et al. A meta-analysis of endoscopic ultrasound–fine-needle aspiration compared to endoscopic ultrasound–fine-needle biopsy: Diagnostic yield and the value of onsite cytopathological assessment. *Endosc Int Open* 2017; 05 (05): E363-E375
11. Li H, Li W, Zhou QY, Fan B. Fine needle biopsy is superior to fine needle aspiration in endoscopic ultrasound guided sampling of pancreatic masses: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (13): e0207
12. Wang J, Zhao S, Chen Y, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration versus endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy in sampling pancreatic masses: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (28): e7452

**2.2.2. ДИАГНОСТИЧНА/СТАДИРАЩА ЛАПАРОСКОПИЯ***Николай Белев***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** При резектабилен и локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) стадиращата лапароскопия демонстрира ли клинична полза за редукция на нетерапевтични лапаротомии и за селекция на пациенти за неoadювантна химиотерапия?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** Метаанализ, включващ 15 проучвания с 1015 пациенти, показва вероятност за нерезектабилност след компютър-томографско (КТ) стадиране средно до 40.3%, т.е. всеки 40 от 100 болни с резектабилен ПДАК след КАТ са преценени като нерезектабилни при лапаротомия.<sup>1</sup> Обобщената чувствителност на метода е 68.7% (95%СІ 54.3-80.2). Данните от анализа показват предтестова вероятност за нерезектабилност от 40.3%, като след лапароскопия вероятността за нерезектабилност с негативен тест е 0.17 (95%СІ 0.12-0.24). Авторите заключават, че пациенти с резектабилна болест след КТ плюс диагностична лапароскопия имат 17% вероятност да са резектабилни срещу 40% вероятност за нерезектабилност при стадиране само с КТ. В подгрупов анализ обобщената чувствителност след лапароскопия е 67.9% (95%СІ 41.1-86.5%). Вероятността за нерезектабилна болест след предварителна преценка за резектабилност от КТ плюс диагностична лапароскопия е 18% срещу 40%

при стадиране единствено с КТ. Диагностичната лапароскопия може да снижи честотата на излишна лапаротомия при пациенти с ПДАК, стадиране като резектабилни чрез КТ. Използването на диагностична лапароскопия с биопсия снижава ненужните лапаротомии с 23% при пациенти, предварително планирани за радикална хирургия. Три от проучванията анализират 242 пациенти със стандартно стадиран локално авансирал ПДАК, като стадиращата лапароскопия установява метастази в 86 (36%). Друг систематичен и метаанализ върху 15 проучвания с 2776 пациенти визира 12 публикации, които систематизират резултати от 1756 пациенти с резектабилна болест след стандартно стадиране.<sup>2</sup> При 350 (20%) случаи се установява нерезектабилна болест след диагностична лапароскопия. Три от проучванията анализират 242 пациенти със стандартно стадиран локално авансирал ПДАК, като чрез стадираща лапароскопия се установяват метастази при 86 (36%), а само при

5% (64 от 1406 пациенти) не е констатирана нерезектабилна болест. Стадиращата лапароскопия снижава честотата на нетерапевтична лапаротомия като при локално авансирала и гранично резектабилна болест по-точно селектира пациенти за неoadювантни протоколи. В трети систематичен анализ на 19 проспективни проучвания с 1550 пациенти *Levy J, et al.* демонстрират ролята

на стадираща лапароскопия с ултразвуково изследване в предоперативното стадиране на ПДАК.<sup>3</sup> Авторите заключават, че възможността за установяване на чернодробни метастази, съдово засягане и перитонеални метастази чрез стадираща лапароскопия с ултразвук води до снижаване на честотата на нетерапевтични лапаротомии.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

**PICO 1.** При образно-диагностични и клинични данни за резектабилен и/или локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да обсъждат стадираща лапароскопия с цел редукция на нетерапевтични лапаротомии и за селекция на пациенти за неoadювантна химиотерапия [ниско качество на доказателства].



*Стадираща лапароскопия е уместно да се обсъжда при повишен риск от дисеминиране на болестта (тумори на тяло и опапка на панкреаса, големина над 3-4 ст, високи стойности СА 19-9, наличие на асцит и уголемени регионални лимфни възли) или при симптоматични пациенти с болка в гърба и ексцесивна загуба на тегло.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database System Rev* 2013; 11: CD009323
2. Ta R, O' Connor D, Benjamin A, et al. The role of staging laparoscopy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2019; 36 (3): 251-260
3. Levy J, Tahiri M, Vanounou T, et al. Diagnostic laparoscopy with ultrasound still has a role in the staging of pancreatic cancer: A systematic review of the literature. *HPV Surg* 2016; 2016: 8092109

### 2.2.3. ПАТОЛОГИЧНА ДИАГНОСТИКА И КЛАСИФИКАЦИЯ

Светлана Христова, Савелина Попова

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

**PICO 1.** При патологична интерпретация на резециран панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) статусът на разстояние тумор-резекционни линии (РТРА), сравнена с интраоперативно (гефрирно) и постоперативно изследване, притежава ли прогностична стойност за преживяемост?

**PICO 2.** При ПДАК брой на изследвани лимфни възли и съотношение към брой метастатични лимфни възли притежава ли прогностична стойност за преживяемост?

**PICO 3.** При резециран ПДАК кои имунохистохимични (ИХХ) маркери притежават прогностична стойност за обща преживяемост (ОП)?

**PICO 4.** При ПДАК експресията на пролил 4-хидроксилазна субединица алфа 1 (P4HA1) демонстрира ли прогностични и предиктивни корелации с клинично-патологични характеристики и преживяемост?

**PICO 5.** При ПДАК експресия на кисел и богат на цистеин секретирани протеин (SPARC) притежава ли прогностична стойност за преживяемост?

**PICO 6.** При ПДАК експресия на стволово-клетъчен маркер CD133 притежава ли прогностична стойност за преживяемост?

**PICO 7.** При ПДАК тумор-инфилтриращи лимфоцити (ТИЛ-и) притежават ли прогностична стойност за преживяемост?

**PICO 8.** При ПДАК експресия на човешки равновесен нуклеозиден преносител 1 (hENT1) притежава ли предиктивна стойност за терапевтична ефективност на *gemcitabine*?

**PICO 9.** При ниско диференциран ПДАК периферна извънтуморна микроинвазия (ПИМИ), оценена върху резекционни хирургични биопсии, притежава ли прогностична стойност за преживяемост и смъртност?

**PICO 10.** При резектабилен ПДАК цитологично изследване на интраоперативен перитонеален смив притежава ли прогностична стойност?

## ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

### Наративен анализ

#### 1. Как се класифицират панкреасните преканцерозни лезии и злокачествени неоплазми?

1.1. *Класификация на злокачествени неоплазми на панкреас.* Малигнените панкреасни неоплазми се класифицират въз основа на неопластична клетъчна диференциация (дуктална/ацинарна/невроендокринна), макроскопски вид на тумора (солиден/кистичен) и наличие или липса на инвазия.

1.2. *Подтипове.* Неоплазмите се делят на интраепителни, интрадуктални, кистични и инвазивни карциноми. Морфологичната оценка се извършва според класификацията и препоръките на WHO.<sup>1</sup> Панкреасният дуктален аденокарцином (ПДАК) съставя 90% от панкреасните тумори.<sup>1</sup>

#### 2. Какви са препоръките за дефиниция, морфологична находка, ИХХ профил, молекулярно-генетична находка и прогноза на пренеопластични, интрадуктални, кистични и инвазивни лезии на панкреас?

2.1. *Панкреасна интраепителна неоплазия (ПанИН).* Това е микро-скопска (< 5 mm), плоска или фокално-папиларна, неинвазивна епителна неоплазма в дукталната система на панкреас. Консенсусът от Baltimore 2013 въвежда двустепенна система за определяне на дисплазия при лезии на панкреас.<sup>2-4</sup>

2.2. *Панкреасни интрадуктални неоплазми.* 2.2.1. *Интрадуктална па-*

*пиларна муцинозна неоплазма (ИПМН).* Това е макроскопски видима (> 5 mm) интрадуктална епителна неоплазма, изградена от муцин-продуциращи клетки, възникваща в главен канал или в негови разклонения, характеризираща се с ниска или високостепенна дисплазия.<sup>5</sup> По правило ИПМН прогресира или се асоциира с различни типове инвазивни карциноми – дуктален, тубуларен, колоиден.<sup>1,6</sup>

2.2.2. *Интрадуктална онкоцитна папиларна неоплазма (ИОПН).* Това е макроскопски видима кистична епителна неоплазма, състояща се от екзофитни нодуларни проекции, разположена в дилатиран панкреатичен канал.<sup>1</sup>

2.2.3. *Панкреасна интрадуктална тубуло-папиларна неоплазма (ИТПН).* Това е епителен тумор с дуктална диференциация, изграден от тубули, формиращи и крибриформни структури с високостепенна дисплазия, без или с минимална продукция на слюз.<sup>1,8</sup>

2.3. *Панкреасни кистични неоплазми.* 2.3.1. *Муцинозна кистична неоплазма (МКН).* Това е макроскопски видима муцин-продуцираща, кистична епителна неоплазма, асоциирана с овариален тип мезенхимна строма, без връзка с дукталната система на панкреаса.<sup>1</sup>

2.4. *Инвазивни панкреасни карциноми (ИПК).* 2.4.1. *Панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК).* Той е най-честа инвазивна панкреасна епителна злокачествена неоплазма с жлезиста дуктална диференциация, обикно-

вено демонстрираща луминална или вътреклетъчна продукция на слуз.<sup>1,9,10</sup> Позитивни маркери са CK7, CK8, CK18, CK19, CEA, CA125, EMA, MUC1, MUC 5 AC, но не и MUC 2C.<sup>1</sup> По правило ПДАК е негативен за виментин, маркери за невроендокринна и ацинарна диференциация (трипсин, BCL-10). Ядрената експресия на SMAD4 и P16 е загубена в 55% и 75% от карциномите, P53-експресията е патологична в 80%.<sup>11</sup> Степенуването на ПДАК се базира на комбинирана преценка на степен на жлезиста диференциация, продукция на муцин, митотична активност и ядрени характеристики.<sup>1,12</sup> Архитектурните модели при ПДАК включват: конвенционален тубуларен, тубулопапиларен, солиден, крибриформен, сквамозен и смесен.<sup>21</sup>

2.4.1.1. *Хистологични субтипове на ПДАК.* Туморите са хетерогенни с различна морфологична и ИХХ-характеристика: аденосквамозен; плоскоклетъчен; хепатоиден; медуларен; инвазивен микропапиларен; слабо кохезивен карцином тип „пръстен с камък“; недиференциран карцином (саркоматоиден, анапластичен, карциносарком, недиференциран карцином с гигантски клетки, подобни на остеокласти); онкоцитен карцином; немущинозен карцином; беден на гликоген кистаденокарцином; хориокарцином; светлоклетъчен карцином и цилиарен тип аденокарцином.<sup>1,18</sup>

### **3. Хистотипът на ПДАК има ли прогностична роля?**

Субтипове ПДАК с добра прогноза са колоиден, недеиференциран с подобни на остеокластни гигантски клетки, медуларен (MSI-H, KRAS WT).

С лоша прогноза са аденосквамозен, недиференциран карцином, микропапиларен, хепатоиден и тип “пръстен“ с камък.<sup>1</sup>

### **4. Какви са най-честите молекулярно-патологични алтерации при ПДАК и какви молекулярно-патологични изследвания трябва да бъдат извършени?**

Разширено геномно секвениране от следващо поколение (NGS) установява ключовото значение на гени, участващи във възстановяване на двойноверижни ДНК-увреди; герминативни и соматични мутации в *BRCA2*, *BRCA1* и *PALB2* се намират в 10% от пациентите, подходящи за платина-базирана химиотерапия и/или PARP-инхибитори.<sup>19</sup> Често срещани са мутации в гени като *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4*, *MLL3*, *TGFBR2*, *ARID 1A* и *ATM*.<sup>20</sup> Дефиниран е субтип с дефицит в системата за поправка на неправилно сдвоени двойки на ДНК (MMR-D), срещан се в < 1% и характеризиращ се с дефект в гените на MMR-системата.<sup>22</sup> Според експресионния профил на епитела ПДАК може да бъде разделен на базален (плоскоклетъчен или мезенхимоподобен субтип) и класически субтип. Според експресионните модели на стромата се дефинират два субтипа – нормален и активиран.<sup>13,24</sup>

### **5. Какви са най-значими диагностични предоперативни техники и патологични класически прогностични фактори при ПДАК?**

Рандомизирани проучвания върху предпочитана диагностична техника сравняват тънкоиглена аспирационна и дебелоиглена режеща биопсия

и стигат до различни заключения.<sup>23</sup> Дебелоиглената бипсия се препоръчва пред аспирационната поради запазване на клетъчна и тъканна архитектура и възможност за преценка на инвазивност. Най-важен прогностичен фактор е стадият на болестта, който се определя според Осма редакция на AJCC.<sup>25</sup> Преживяемостта е по-дълга при карциноми, ограничени в панкреас до 3 cm в диаметър.<sup>14</sup> С най-добра прогноза след резекция са пациенти без резидуален тумор. Друг неблагоприятен прогностичен фактор са метастази в лимфни възли.<sup>14</sup> За правилното стадиране се препоръчва да се изследват най-малко 12 лимфни възли.<sup>15</sup> Неблагоприятни прогностични индикатори са ангажиране на големи съдове, съдова и периневрална инвазия.<sup>1</sup>

#### **6. Какви изисквания за макроскопска обработка и какви патологични параметри трябва да се докладват при ПДАК?**

За макроскопска обработка на материали от резекция е необходимо да се спазва протокол за секционна техника, позволяваща точно определяне на местоположение и размер на тумора, съотношение към съседни анатомични структури и отстояние от резекционни линии.<sup>18, 22</sup> За диагностика е необходимо да се описват (препоръчително в синоптичен доклад) всички параметри: хистотип и степен на диференциация (G), инвазивност с максимален размер, вид на хирургичен ръб и отстояние до тумора в mm, състояние на панкреасния паренхим, съдова инвазия, периневрална инвазия, състояние и брой на отделени/метастатични лимфни възли и ефект от про-

ведена неоадювантна терапия (при данни за такава).<sup>18</sup> Измерва се отстоянието от резекционни линии, които подлежат и на самостоятелна биопсична (микроскопска) оценка за определяне на категория pR.

#### **7. Какви са изискванията за макроскопска оценка на хирургични материали при радикална оперативна интервенция?**

Макроскопски се характеризира като недобре отграничена жълтеникаво-бяла плътна туморна маса с участъци на некрози и кръвоизливи.<sup>1</sup> За изпълнение на патоморфологичните стандарти се изисква хирургичните материали да бъдат ориентирани и фиксирани спрямо анатомичната локализация.

#### **8. Кои са най-честите хистологични варианти на панкреасен карцином, различни от ПДАК?**

8.1. *Панкреасен ацинарноклетъчен карцином.* Това е малигнена епителна неоплазма с ацинарно-клетъчна диференциация, частично капсулирана или солидна лезия с размери 8-10 cm, ИХХ-позитивна за трипсин, химотрипсин, липаза, амилаза и BCL10.<sup>1</sup>

8.2. *Панкреатобластом.* Той е инвазивна малигнена неоплазма с предимно ацинарна диференциация и формиране на плоскоклетъчни гнезда, достигаща до 20 cm, с добре отграничена или капсулирана солидна маса, позитивна за PASD, панкреатични ензими и BCL10.<sup>1</sup>

8.3. *Солидна псевдопапиларна неоплазма.* Това е нискостепенен малиг-



нен панкреасен тумор, изграден от слабокохезивни епителни клетки, формиращи солидни и псевдопапиларни структури. Имунохистохимично показва ядрено-цитоплазмена експресия на е-кадхерин, имунопозитивност за  $\beta$ -катенин, циклин D1, виментин, PgR, CD10, CD99, CD56,  $\alpha$ 1-антитрипсин.<sup>17</sup>

**9. Кои клинично-морфологични методи се прилагат за диагностика на панкреасни туморни формации, включително ПДАК?**

9.1. *Цитоморфологично изследване.* За предоперативно цитологично изследване най-често се използва тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) под ехографски контрол. Друга техника е панкреатобилиарна четкова биопсия. Адекватността на цитологичната оценка зависи от техниката за тяхното изготвяне. Чувствителността, специфичността и точността на ТАБ варира в широки граници – от 64% до 100%, при средни стойности за малигнена цитология между 85% и 98%.<sup>1</sup>

9.2. *Интраоперативно хистологично изследване (метод на замразени срези).* Около 5-10% от панкреасните резекции с клинично подозрение за малигненост представляват доброкачествени процеси, най-често хроничен панкреатит.<sup>26</sup> В този аспект гефрирното изследване би осигурило потвърждаване на диагнозата за доброкачествен/малигнен процес. Разграничаване между хроничен панкреатит и ПДАК не винаги е възможно поради нарушаване на лобуларната архитектура, наличие на резидуални канали и реактивна ядрена и клетъчна атипия, наблюдавани и при двата процеса.<sup>28-30</sup>

Клинично-морфологични проучвания показват точност на диагностичната оценка в 80-90%.<sup>30</sup> Гефрирно изследване може да се използва и като алтернатива за хистологично потвърждаване на потенциални метастази в черен дроб, перитонеум, лимфни възли или за определяне нива на хирургични резекционни линии.<sup>30</sup>

**10. Какви са изискванията за патоморфологична оценка на неoadювантна терапия?**

Липсват точно дефинирани критерии за степенуване на ефекта от неoadювантни процедури. Класическият ПДАК по правило е съчетан с изразена дезмопластична реакция (фиброза), но и неoadювантното химиолъчелечение може да доведе до туморна фиброза, свързана с дегенеративни промени и некроза на туморни клетки.<sup>31</sup> Според AJCC и CAP<sup>25, 32</sup> се препоръчва модифицирана схема по R. Rayan *et al.*, 2005, за определяне на ефекта от неoadювантна химиотерапия при пациенти с ректален карцином.<sup>32</sup> Схемата е с клинично доказана корелация спрямо прогнозата и включва: (1) липса на резидуален тумор (grade 0); (2) минимален резидуален карцином, представен от единични или малки групи от туморни клетки, < 5% резидуален карцином (grade 1); (3)  $\geq$  5% резидуален туморен обем (grade 2).<sup>33</sup> Полета с ацелуларен муцин не се интерпретират като остатъчен тумор. Патоморфологичното стадиране се определя в категория урТ чрез комбинирана макро-микроскопска оценка на резидуална, добре оформена туморна маса или

чрез сумиране на размера на мултифокални туморни огнища, разположени сред фиброзна тъкан.<sup>34</sup>

#### Квантитативен анализ

**PICO 1.** Систематичен и метаанализ на 8 ретроспективни проучвания върху 1932 пациенти интерпретира резултати за преживяемост при три различни статуса на РТРЛ: въввлечена резекционна линия (R 0 mm); чиста резекционна линия с разстояние  $\leq 1$  mm (R0-1 mm) и резекционна линия с  $> 1$  mm (R  $> 1$  mm).<sup>35</sup> Сборът от HR за ОП показва, че пациенти с R  $> 1$  mm демонстрират снижен риск от смърт спрямо тези с R0-1 mm (HR 0.74; CI95% 0.61-0.88,  $p = 0.001$ ). От друга страна, пациенти с R0-1 mm показват снижен риск от смърт спрямо тези с R 0 mm (HR 0.81; 95%CI 0.72-0.91,  $p < 0.001$ ). Липсва хетерогенност между включените проучвания ( $I^2$  съотв. 42% и 0%;  $p = 0.10$  и  $p = 0.82$ ). Авторите заключават, че стратификация на пациенти въз основа на РТРЛ статус е оправдана в клинични проучвания, оценяващи ролята на адювантна терапия за ПК. Друг метаанализ на *E. Birgin et al.* включва 9 проучвания върху 4501 пациенти с панкреато-дуоденектомия, разпределени в три групи: (1) негативни хирургични граници при геффрирно и окончателното хистологично изследване (R0R0 = HR 1.20; 95%CI 1.05-1.37,  $p = 0.008$ ); (2) позитивни геффрирни и негативни постоперативни граници (R1R0 = HR 0.83; 95%CI 0.72-0.96,  $p = 0.01$ ); (3) позитивни геффрирни и постоперативни резекционни линии (R1R1 = HR 0.81; 95%CI 0.65-0.99,  $p = 0.04$ ).

Изводът определя паралелно комбинирано значение на интраоперативно и постоперативно изследване на хирургични граници по отношение на ОП, но и необходимост от точна консенсусна дефиниция на геффрирно-позитивни и постоперативно-негативни хистологично оценени граници спрямо хирургичните оперативни техники.<sup>47</sup> Трети метаанализ върху 166 проучвания, фокусирани върху микроскопско изследване на резекционни биопсии за туморно отстояние или ангажиране на гранични линии, показва, че при микроскопски позитивни граници средната ОП е 12.3-23.4 месеца. Резултати от включените проучвания за отношение на РТРЛ, измерено в mm, и ОП са разнопосочни. Авторите заключават, че стойност над 1 mm осигурява по-добра преживяемост, сравнено с  $< 1$  mm (HR 1.32;  $p = 0.03$ ), но липсват достатъчно данни за прецизна оценка за избор на онкологично лечение.<sup>48</sup>

**PICO 2.** Липсват систематичен и/или метаанализи. В проучване с проследяване на преживяемостта при 96 пациенти с панкреатектомия по повод ПДАК се установява, че ангажиране на лимфните възли (HR 1.461; 95%CI 1.177-12.024), умерена и ниска туморна диференциация (HR 2.330; 95%CI 1.181-6.949) и позитивни хирургични линии (HR 3.838; 95%CI 1.390-10.597) са независими негативни прогностични фактори за ОП. При лимитиране на анализа само за пациенти с позитивни лимфни възли и съотношение на брой метастатични лимфни

възли към общ брой изследвани лимфни възли > 20% се установява силна корелация с намалена ОП (HR 1.364; 95%CI 1.116-2.599).<sup>43</sup> Друго проучване на 128 пациенти, претърпели лечебна панкреатодуоденектомия и лимфна дисекция и с изследвани средно 17 лимфни възли по повод на ПДАК, потвърждава значението на съотношението метастатични/общ брой резецирани лимфни възли като прогностичен фактор за ОП ( $p = 0.037$ ) и преживяемост без болест (ПББ) ( $p = 0.013$ ).<sup>44</sup> Същите резултати са докладвани и при ретроспективно проучване на 905 пациенти с продължително проследяване на преживяемостта. При увеличаване на съотношението метастатични/общ брой лимфни възли статистически достоверно намалява ОП ( $p = 0.001$ ) и съотношението остава значим независим прогностичен фактор за преживяемост ( $p < 0.001$ ).<sup>45</sup>

**PICO 3.** Метаанализ на 7 проучвания интерпретира потенциална прогностична стойност за ОП на няколко често изследвани ИХХ-маркери при резециран ПДАК: p53, p16, smad 4, bcl-2, baх, съдово-ендотелен растежен фактор (VEGF) и рецептор на епидермален растежен фактор (EGFR).<sup>36</sup> Показател на HR над 1.0 отразява неблагоприятна преживяемост, свързана с позитивна ИХХ. Резултатите показват, че VEGF се очертава като най-информативен прогностичен маркер (HR 1.51; 95%CI 1.18-1.92), без данни за значим риск за отклонение (RoB)

( $p = 0.269$ ). Маркерите Bcl-2 (HR 0.51; 95%CI 0.38-0.68), baх (HR 0.63; 95%CI 0.48-0.83) и p16 (HR 0.63; 95%CI 0.43-0.92) също демонстрират достоверни разлики в ОП, но при по-малки серии от пациенти. От друга страна, при p53 (HR 1.22; 95%CI 0.96-1.56), smad4 (HR 0.88; 95%CI 0.61-1.27) и EGFR (HR 1.35; 95%CI 0.80-2.27) не се установява значима прогностична стойност. В 4 проучвания са налице доказателства за значима хетерогенност, оценена чрез  $\chi^2$  и  $I^2$ . Заключение на авторите е, че ИХХ-експресия на VEGF представлява значим и възпроизводим маркер за неблагоприятна прогноза при резециран ПДАК. Друг систематичен и метаанализ идентифицира кохортни проучвания върху общо 103 различни протеина, съобщаващи за корелации между ИХХ-експресия и преживяемост.<sup>37</sup> Резултатите за обещаващи биомаркери за прогнозиране на ОП включват baх (HR 0.31; 95%CI 0.71-0.56), Bcl-2 (HR 0.41; 95%CI 0.27-0.63), сурвивин (HR 0.46; 95%CI 0.29-0.73), Ki-67 (HR 2.42; 95%CI 1.87-3.14), COX-2 (HR 1.39; 95%CI 1.13-1.71), Е-кадхерин (HR 1.80; 95%CI 1.33-2.42) и S100, по-специално S100A2 (HR 3.23; 95%CI 1.58-6.62). Заключение на авторите е, че е невъзможно извършване на мултивариационен анализ поради неспазване на методологията при отчитане на резултатите.

**PICO 4.** Систематичен анализ, извършен с помощта на биоинформатични методи, интерпретира ролята на P4NA1-експресия и неговата

прогностична стойност при ПДАК.<sup>38</sup> Механизмът, чрез който Р4НА1 потенцира карциномната прогресия, допълнително е изследван посредством конструкция на регулаторната ос на конкуритивна ендегенна рибонуклеинова киселина (сeRNA). Установява се, че експресията на информацияна рибонуклеинова киселина (mRNA) и протеини на Р4НА1 е достоверно по-висока в ПДАК, отколкото в нормални тъкани. От друга страна, високата Р4НА1-експресия корелира с лоши клиничко-патологични характеристики [(Т-, N – и TNM-стадий, патологична степен на диференциация (G)] и лоша прогноза [ОП, 95%CI 1-1.01; болест-специфична преживяемост (БСП), 95%CI 1-1.01; интервал без прогресия (ИБП) 95%CI 1.01-1.02 и интервал без болест (ИББ) 95%CI 1-1.01]. Анализът доказва, че остта LINC01503/miR-335-5p/P4НА1 може да медира ефекти на Р4НА1 за потенциране на прогресията на ПК. Авторите заключават, че висока Р4НА1-експресия може да се използва като обещаващ прогностичен биомаркер и може да се обмисли за разработване на нова терапевтична стратегия при ПДАК.

**PICO 5.** Метаанализ на 10 проучвания с 1623 пациенти дебатира прогностичната стойност на SPARC-експресия при ПДАК.<sup>39</sup> Резултатите показват неблагоприятна прогноза (HR 1.55; 95%CI 1.11-2.17,  $p = 0.01$ ) при многофакторен, но не и при еднофакторен анализ (HR 1.41; 95%CI 0.47-4.21,  $p = 0.54$ ). Неблагоприятно въздействие се открива и

в подгруповия анализ, особено при локализация на експресия в строма (HR 1.53; 95%CI 1.05-2.24,  $p = 0.03$ ). Комбинираният показател на HR показва изключително значима хетерогенност, без да се открива очевиден RoB. Авторите заключават, че SPARC-експресия (особено в строма) може да бъде неблагоприятен биомаркер при пациенти с ПДАК.

**PICO 6.** Систематичен и метаанализ на 687 пациенти с ПДАК от 12 проучвания интерпретира експресия на стволово-клетъчен маркер CD133 по отношение на ОП и различни клиничкопатологични характеристики.<sup>40</sup> Резултатите показват, че обобщеното HR на CD133-свърх-експресия за ОП е 0.58 (95%CI 0.49-0.67) чрез унивариационен и 0.73 (95%CI 0.52-1.03) чрез мултивариационен анализ. По отношение на клиничкопатологичните характеристики свърхекспресията на CD133 чрез IXX-метод корелира с клиничен TNM-стадий [стадий III + IV (OR 0.32; 95%CI 0.19-0.54), патологична диференциация (G) на тумора G3 (OR 0.56; 95%CI 0.37-0.83)] и метастази в лимфни възли (N1, OR 3.15; 95%CI 1.56-6.36). Авторите заключават, че CD133 е ефективен прогностичен фактор и свърхекспресията му е достоверно свързана с клиничния стадий на болестта, туморната диференциация и регионалните лимфни метастази.

**PICO 7.** Систематичен и метаанализ на 43 проучвания интерпре-

тира прогностичната стойност на ТИЛ-и при ПДАК и прави преглед на литературата относно хистологичната локализация на ТИЛ-и и въздействието ѝ върху преживяемостта.<sup>41</sup> Резултатите показват, че изразена инфилтрация на цитотоксични CD8+ лимфоцити достоверно корелира с подобрена ОП (HR 0.58; 95% CI 0.50-0.68), 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). Изразена инфилтрация на CD3+ Т-клетки корелира с повишена ОП (HR 0.58; 95% CI 0.50-0.68) и ПББ (HR 0.74; 95% CI 0.38-1.43). Инфилтрацията на хелперни CD4+ Т лимфоцити е свързана с подобрена 12-месечна ОП (HR 0.59; 95% CI 0.35-0.99) и ПББ (HR 0.68; 95% CI 0.53-0.88). Висока експресия на регулаторни FoxP3+ Т-лимфоцити корелира с лоша ОП (HR 1.48; 95% CI 1.20-1.83). Най-силно въздействие върху преживяемостта се наблюдава при CD8+ Т-клетки, когато инфилтрацията е локализирана в туморния център (HR 0.53; 95% CI 0.45-0.63). Подгруповият анализ според хистологичното местоположение на лимфоцитите (туморен център, инвазивен ръб, строма и всички локализации) не разкрива значими разлики. Заключение на авторите е, че субтипозите на ТИЛ-и, особено CD3+, CD8+ и FoxP3+ Т-клетки, са силни прогностични маркери за дългосрочни онкологични резултати при ПДАК.

**РІСО 8.** Систематичен анализ на 10 проучвания с 855 пациенти с ПДАК обобщава предиктивната стойност на hENT1-експресия в туморни клетки за определяне на ефективността на химиотерапевтичния агент *gemcitabine*, визирайки четири крайни цели: ОП, ПББ, токсичност и степен на обективен отговор (COO).<sup>42</sup> При еднофакторен анализ 9 от проучванията показват статистически значима по-дълга ОП при пациенти с висока hENT1-експресия в сравнение с тези с ниска експресия. В 6 проучвания, анализиращи ПББ, е налице достоверно повишени стойности на показателя в групи с висока hENT1-експресия. Токсичност на *gemcitabine* и COO са докладвани само в 2 проучвания и е трудно да се направят основни изводи. По-голяма част от включените проучвания са с ретроспективен дизайн и без стандартизиран протокол за оценяване за hENT1-експресия. Според авторите този анализ предоставя доказателства, че hENT1 е предиктивен маркер за *gemcitabine* при ПДАК.

**РІСО 9.** По правило ПИМИ се дефинира като самостоятелна инфилтрация от единични клетки и/или туморни групи, включващи до 5 неопластични клетки, локализиращи извън туморните периферни граници. Систематичен и метаанализ върху 131/31 проучвания при хирургични резекции определя връзка между ПИМИ и повишен риск за рецидив или смъртност и възможност за мезенхимна трансформация. Анализирани са общо 613 па-

циенти, 252 от които (40.9%) са с ниско диференциран ПДАК и съпътстваща ПИМИ. Установява се достоверно повишена честота на рецидиви (RR 1.61; 95%CI 1.05-2.47,  $p = 0.03$ ) и смъртност (RR 1.46; 95%CI 1.13-1.88,  $p = 0.004$ ; HR 2.65; 95%CI 1.79–3.91;  $p < 0.0001$ ). Авторите заключават, че ПИМИ е потенциален неблагоприятен прогностичен белег и предлагат да бъде включен в хистологичната оценка и онкологичната стадираща система.<sup>46</sup>

**PICO 10.** Систематични и метаанализи предполагат, че наличие на туморни клетки в перитонеален смив при клинично резектабилен ПДАК трябва да се приема за неблагоприятна прогностичен белег. Метаанализ на

*Zi Yin et al.*, включващ 12 проучвания върху 3751 пациенти с резектабилен ПДАК и негативен перитонеален смив, демонстрира статистически рандомизиран ефект с по-висока петгодишна ОП (HR 2.47; 95%CI 1.90-3.21;  $p < 0.001$ ;  $I^2$  69%). Пациенти с позитивен перитонеален смив би трябвало да бъдат селектирани в отделна подгрупа по отношение на избор на интензивна адювантна химиотерапия.<sup>49</sup> В друг метаанализ върху 949 статии, *Cao Feng et al.* намират 10 ретроспективни проучвания, доказващи, че позитивен перитонеален смив при резектабилен карцином корелира с туморен размер (OR 11.65,  $p = 0.001$ ) и локализация (OR 0.37,  $p = 0.0001$ ).<sup>50</sup>

## ПРЕПОРЪКИ


- За патоморфологична оценка и диагностика на панкреасен дуктален аденокарцином трябва да се спазват правилата за макроскопска обработка на хирургичните резекционни материали, включително оценка на туморен размер, резекционни линии, съотношение към околните анатомични структури, брой и локализация на регионални лимфни възли.
- При хирургични резекции макроскопската и хистологична оценка изисква точна анатомична ориентация на оперативния материал, измерване на туморен обем в mm/cm, индивидуално изследване на резекционни граници и прилежащи тъканни структури, включително органи.
- При иноперабилни туморни формации, локализиращи се в панкреас, доказването на единични и/или комплекси от туморни клетки при цитоморфологично изследване върху намазки от предоперативна/интраоперативна иглени биопсии трябва да се приема като сигурен самостоятелен морфологичен диагностичен белег за наличие на панкреасен карцином със значение за определяне на последващ терапевтичен подход.

**ПРЕПОРЪКИ**

- В хода на оперативна интервенция при клинично неясни туморни формации, локализирани в панкреас, за потвърждаване на малигнен процес трябва да се използва интраоперативно хистологично изследване (гефрир) – по преценка от първичен тумор и/или от метастази в лимфни възли, черен дроб и перитонеум.
- В хода на хирургична интервенция при резектабилни неопластични процеси в панкреас е препоръчително интраоперативно хистологично изследване (гефрир) на резекционни линии с оглед определяне на обема на хирургична резекция.
- При резектабилен инвазивен панкреасен дуктален аденокарцином окончателната патоморфологична диагноза трябва да включва определяне на класификационен хистологичен вариант и степен на туморна диференциация (G); съдова инвазия и туморни емболи; пери/интраневрална инвазия; съпътстващи патологични процеси в околния паренхим; оценка на резекционни линии и отстоянието им от тумора в mm; брой метастатични лимфни възли спрямо общ брой изследвани по анатомична локализация; стадиране по pTNM pL/V pR.
- При хистологичната оценка на локализирани интрапанкреасни туморни формации може да се използва допълнително имунохистохимично изследване за диференциална диагноза между класификационни туморни форми, морфологично неясни находки, съмнителни за преканцерози, или бенигнени процеси.
- При авансирани туморни формации, локализирани в горен отдел на коремна кухина, липсва специфичен имунохистохимичен панел за верификация и диференциална диагноза между инвазивен панкреасен дуктален аденокарцином и аденокарцином с произход от екстрахепатални жлъчни пътища.
- За определяне на индивидуален туморен отговор след неоадювантна химио-лъчетерапия трябва да се извършва макро/микроскопска патоморфологичната оценка според приетите стадиращи схеми, включващи общ резидуален туморен обем, клетъчни и тъкани алтерации.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<b>СИЛНА</b>	<p>RICO 1. При патологична интерпретация на резектат и гефрир от панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да определят статуса на разстоянието тумор-резекционни линии (в mm) с прогностична цел [ниско качество на доказателства].</p>
<b>СЛАБА</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RICO 2-6. При патологична интерпретация на резектат от панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да изследват съотношението на брой метатстатични лимфни възли към общ брой изследвани лимфни възли и имунохистохимична експресия на VEGF, P4HA1, SPARC и CD133 като потенциални прогностични биомаркери [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 7. При патологична интерпретация на резектат от панкреасен дуктален аденокарцином патолозите биха могли да изследват субтипове на тумор-инфилтриращи Т-лимфоцити (CD3+, CD8+ и FoxP3+) като потенциални прогностични биомаркери [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 8. При пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином, кандидати за адювантна химиотерапия с <i>gemcitabine</i>, клиницистите биха могли да използват за предиктивен биомаркер експресия на hENT1 [много ниско качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 9. При ниско диференциран панкреасен дуктален аденокарцином микроскопска периферна извънтуморна микроинвазия би могла да бъде използвана като неблагоприятен прогностичен фактор за рецидив и смърт [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 10. При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат цитологично изследване на интраоперативен перитонеален смив като прогностичен и предиктивен фактор [ниско качество на доказателства].</li> </ul>

	<p>■ <i>Макроскопската обработка на материал от панкреатодуоденектомия трябва да се осъществява по правилата за добра практика с извършване на 6-8 аксиални срезове, перпендикулярни на дългата ос на дуоденума, с определяне на точна локализация на тумора и съотношение към ключови прилежащи анатомични структури (дванадесетопръстник, общ жлъчен канал, перипанкреасни меки тъкани и гранични зони).</i></p>
---	--





- *Необходимо е триизмерно определяне на размера на тумора, като за правилно стадиране се приема най-големият диаметър.*
- *За правилно стадиране на панкреасен дуктален аденокарцином се препоръчва да се изследват най-малко 12 до 15 регионални лимфни възли.*
- *Предоперативната или интраоперативна цитологична диагностика върху иглена биопсия и перитонеален смив при тумори на панкреаса трябва да се извършва от патологоанатоми с опит в цитоморфологичната диагностика.*
- *При интраоперативно цитологично изследване (цитологичен гелприн) като оцветителна техника трябва да се използват Cytocolor или Diff-Quick, осигуряващи обработка на препаратите в рамките 3-5 минути.*
- *За рутинна цитологична диагностика като оцветителен метод трябва да се използва Pappenheim/MayGrünwald/Giemsa (MGG), който осигурява по-добра микроскопска оценка на клетъчната и ядрена характеристика в сравнение с H&E.*
- *При изследване на малки по обем материали (дебелоиглени или инцизионни биопсии от туморни формации в панкреас) едни от сигурните хистологични белези за диференциална диагноза между хроничен панкреатит и инвазивен дуктален аденокарцином е наличие на пери/интраневрална инфилтрация и съдова инвазия.*
- *Точността на патоморфологичната оценка върху интраоперативни цитологични/хистологични материали зависи от адекватността на предоставения хирургичен материал. При откриване на поединично разположени или комплекси от туморни клетки, често са разположени сред бенигнени епителни структури или фиброзна тъкан, трябва да се изследва целият препарат, включително на ниско и високо микроскопско увеличение.*
- *За диференциална диагноза при муцинозни неоплазми трябва да се използват хистохимични методи, включващи самостоятелно изследване чрез PAS и alcianе-blue за доказване на интра/екстрацелуларна слузна продукция. Използваните в настоящата патологоанатомична практика комбинирани оцветителни китове могат да доведат до погрешна оценка.*
- *Имунохистохимично изследване би могло да се използва за верификация и диференциална диагноза между хистологични варианти на първични епителни панкреасни тумори, включително панкреасен дуктален аденокарцином, ацинарноклетъчен карцином, невроендокринни неоплазми, панкреатобластом и др.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Gill AJ, Klimstra DS, Lam AK, Washington MK. Tumours of the pancreas. WHO classification of tumours of the digestive system. 5th Edition. 2019 Lyon: IARC Press; 2019; 295-372. ISBN 13; doi: 10.1111/his.13975).
- Basturk O, HongS-M, Wood LD, et al. A revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol* 2015; 39 (12): 1730-1741
- Andea A, Sarkar F, Adsay V. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: A comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2003; 16: 996-1006
- Grant TG, Hua K, Singh A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016; 144: 241-275
- Ohno E, Itoh A, Kawashima H, et al. Malignant transformation of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on contrast-enhanced endoscopic ultrasonography morphological changes: focus on malignant transformation of intraductal papillary mucinous neoplasm itself. *Pancreas* 2012; 41: 855-862
- Mino-Kenudson M, Fernández-del Castillo C, Baba Y, et al. Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm depends on histological and precursor epithelial subtypes. *Gut* 2011; 60 (12): 1712-1720
- Kuboki Y, Shimizu K, Hatori T, et al. Molecular biomarkers for progression of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreas* 2015; 44 (2): 227-235
- Basturk O, Adsay V, Askan G, et al. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 2017; 41 (3): 313-325
- Hahn SA. Homozygous deletion map at 18q21.1 in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 490-494
- Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, et al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110 (10): 1067-1074
- Hruban RH, Pitman MB, Kimstra DS. Tumors of the pancreas. Washington DC: American Registry of Pathology, 2007 (AFIP Atlas of tumor pathology, series 4; fascicle 6.
- Adsay VN, Basturk O, Bonnett M, et al. A proposal for a new and more practical grading scheme for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (6): 724-733
- 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
- Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003; 237: 74-85
- Hellan M, Sun CL, Artinyan A, et al. The impact of lymph node number on survival in patients with lymph node-negative pancreatic cancer. *Pancreas* 2008; 37 (1): 19-24
- Cao D, Antonescu C, Wong G, et al. Positive immunohistochemical staining of KIT in solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas is not associated with KIT/PDGFR mutations. *Mod Pathol* 2006; 19 (9): 1157-1163
- Reddy S, Cameron JL, Scudiere J, et al. Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi tumors): A large single-institutional series. *J Am Coll Surg* 2009; 208 (5): 950-957
- Campbell F, Cairns A, Duthie F, et al. The Royal College of Pathologists. Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct. 2019. Available at: [www.rcpat.h.org](http://www.rcpat.h.org). Accessed 29 Feb 2019
- Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, et al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 1067-1074

20. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2017; 32: 185-203
21. Verbeke CS, Gladhaug IP. Dissection of pancreatic resection specimens. *Surg Pathol Clin* 2016; 9: 523-538
22. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK, et al. Evaluating mismatch repair deficiency in pancreatic adenocarcinoma: challenges and recommendations. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 1326-1336
23. Storm AC, Lee LS. Endoscopic ultrasound-guided techniques for diagnosing pancreatic mass lesions: can we do better? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8658-8669
24. Kalimuthu S, Wilson GW, Grant RC, et al. Morphological classification of pancreatic ductal adenocarcinoma that predicts molecular subtypes and correlates with clinical outcome. *Gut* 2020; 69 (2): 317-328
25. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. (Eds.). AJCC Cancer Staging Manual (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017; 337-347
26. Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: Are they all 'chronic pancreatitis'? *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 110-120
27. Bellizzi Am, Frankel WF. Pancreatic pathology: A practical review. *Labmedicine* 2009; 40 (7): 417-426
28. Holaday WJ, Assor D. Ten thousand consecutive frozen sections. A retrospective study focusing on accuracy and quality control. *Am J Clin Pathol* 1974; 61 (6): 769-777
29. Campanale RP, Frey CF, Farias LR, et al. Reliability and sensitivity of frozen-section pancreatic biopsy. *Arch Surg* 1985; 120: 283-288
30. Cioc AM, Ellison EC, Proca DM, et al. Frozen section diagnosis of pancreatic lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1169-1173
31. 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
32. Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, Vauthey J-N. Exocrine pancreas in AJCC cancer staging manual, 8th ed., 2017; 337-347.
33. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005; 47: 141-146
34. 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
35. Kim KS, Kwon J, Kim K, et al. Impact of resection margin distance on survival of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Res Treat* 2016; 49 (3): 824-833
36. Smith RA, Tang J, Tudur-Smith C, et al. Meta-analysis of immunohistochemical prognostic markers in resected pancreatic cancer. *British J Cancer* 2011; 104: 1440-1451
37. Jamiason NB, Carter CR, McKay CJ, et al. Tissue biomarkers for prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (10): 3316-3331
38. Hu Z, Song F, Hu Y, et al. Systematic analysis of the expression and prognostic significance of P4HA1 in pancreatic cancer and construction of a lncRNA-miRNA-P4HA1 regulatory axis. *BioMed Res Int* 2020; Article ID 8877334, 30 pages; <https://doi.org/10.1155/2020/8877334>
39. Han W, Cao F, Chen M-B, et al. Prognostic value of SPARC in patients with pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2016; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145803>
40. Li X, Zhao H, Gu J, et al. Prognostic value of cancer stem cell marker CD133 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8 (10): 12084-12092
41. 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

42. Nordh S, Ansari D, Andersson R. hENT1 expression is predictive of *gemcitabine* outcome in pancreatic cancer: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (26): 8482-8490
43. Sierzega M, Popiela T, Kulig J, Nowak K. The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas* 2006; 33: 240-245
44. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 70: 235-240
45. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007; 141: 610-618
46. Lawlor RT, Veronese N, Nottegar A, et al. Prognostic role of high-grade tumor budding in pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis with a focus on epithelial to mesenchymal transition. *Cancers* 2019; 11: 113
47. Birgin E, Rasbach E, Téoule P, et al. Impact of intraoperative margin clearance on survival following pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer: A systematic review and meta analysis. *Scientific Reports* 2020; 10: 22178
48. Kurlinkus B, Ahola R, Zwart E, et al. In the era of the leeds protocol: A systematic review and a meta-analysis on the effect of resection margins on survival among pancreatic ductal adenocarcinoma patients. *Scand J Surgery* 2020; 109: 11-17
49. Yin Zi, Ma T, Chen Sh. Intraoperative peritoneal washing cytology on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma with resectable, locally advanced, and metastatic disease. *Pancreas* 2019; 48: 519-525
50. Cao F, Li J, Li A, Li F. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in resectable pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 15004-15013

## 2.3. ГЕНЕТИЧНИ ТЕСТОВЕ

### 2.3.1. МОЛЕКУЛЯРНИ МАРКЕРИ

Милка Георгиева

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

**PICO 1.** В проспективни клинични проучвания за панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) кои биомаркери и кои видове тестове демонстрират прогностична валидност?

**PICO 2.** В проспективни клинични проучвания за ПДАК кои биомаркери демонстрират предиктивна валидност?

**PICO 3.** При пациенти с метастатичен ПДАК, потенциални кандидати за лекарствено лечение след първа линия, кои тестове притежават стойност за избор за последващи терапевтични стратегии?

**PICO 4.** В клинични проучвания за метастатичен ПДАК течни биопсии (свободно циркулиращи нуклеинови киселини и циркулиращи туморни клетки) демонстрират ли валидност на диагностични, прогностични и предиктивни биомаркери?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** В проби от ПДАК са идентифицирани четири мутирани гена: *KRAS*, *CDKN2A*, *TP53* и *SMAD4*.<sup>1</sup> *KRAS* е активиран в 92%, а *TP53*, *SMAD4* и *CDKN2A* са инактивирани в повече от 50% от случаите; в около 10% са мутирани други гени, участващи в ремоделиране на хроматина и ДНК-репарация, като *BRCA1/2*, *PALB2* и *ATM*.<sup>2</sup> Чрез секвениране на целия геном са потвърдени известни мутации в *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4*, *MLL3*,

*TGFBR2*, *ARID1A* и *ATM*.<sup>3</sup> Нови изследвания чрез секвениране от следваща генерация (NGS) на цял геном (WGS) или екзомно секвениране (WES) идентифицират допълнителни генетични промени, включващи мутации в гените за ДНК-репарация. Герминативни и соматични мутации в ДНК-репаративните гени *BRCA2*, *BRCA1*, *PALPB2* и *ATM* са детектирани в 10% от пробите, като представят група пациенти, чувствителни към платина-

базирана химиотерапия и/или *PARP*-инхибитори.<sup>4</sup> Идентифициран е нов подтип ПДАК с дефицитна mismatch репарация (dMMR), разпространен при по-малко от 1% от всички пациенти с типична герминативна мутация в *MMR*-гените; асоциира се с интрадуктална муцинозна папиларна неоплазма (IPMN) и по-благоприятно развитие. Докладвана е и медуларна хистология, свързана с *KRAS* див тип.<sup>5</sup> Качеството на доказателства за прогностичната стойност на тези проучвания е слаба, а силата на препоръчителност е умерена.<sup>6</sup>

*KRAS*-мутации се срещат много често при ПДАК и досега са изследвани в няколко систематични и метаанализи. Метаанализ на *Yujun Gu et al.*, 2020, прави оценка на прогностичната стойност на активиращи мутации в гените *KRAS*, *CDKN2A/P16*, *TP53* и *SMAD4* при ПДАК за подпомагане на терапевтични стратегии. Резултатите показват, че всички пациенти със свръхекспресия на мутирани *P53* (HR 1.249; 95%CI 1.003-1.554,  $p = 0.047$ ), *SMAD4* (HR 1.397; 95%CI 1.015-1.922,  $p = 0.040$ ), *CDKN2A/P16* (HR 0.916; 95%CI 0.583-1.439,  $p = 0.704$ ) и *KRAS* (HR 1.68; 95%CI 1.27-2.22,  $p < 0.001$ ) демонстрират по-лоша обща преживяемост (ОП). Този метаанализ подкрепя използването на активиращи мутации в гени *P53*, *SMAD4* и *KRAS* като прогностични биомаркери.<sup>7</sup> Друг систематичен и метаанализ показва негативна връзка на преживяемост с мутирал *KRAS* (HR 1.61; 95%CI 1.36-1.90,  $p < 0.01$ ). Анализ на подгрупи с *KRAS*-мутации, детектирани в туморни

тъкани и течни биопсии, показват съотв. HR от 1.37 (95%CI 1.20-1.57,  $p < 0.01$ ) и HR от 3.16 (95%CI 2.1-4.71,  $p < 0.01$ ). Заключениеето на авторите е, че *KRAS*-мутации при ПДАК са свързани с лоша ОП, особено когато са детектирани в проби от течна биопсия или пряко замразена тъкан.<sup>8</sup> Резултатите от метаанализите показват, че в проспективни клинични проучвания за ПДАК гените *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD 4*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PalpB2*, *ATM* и *dMMR* демонстрират прогностична валидност и биха могли да се използват като прогностични биомаркери при всички пациенти чрез тестване с разширени генни панели за наследствени туморни синдроми, както и за туморно (соматично) профилиране.

**PICO 2.** Липсва систематичен и/или метаанализ. Около 10% от пациентите с ПДАК притежават патогенна герминативна мутация в гени за туморно предразположение, като *BRCA2* и *ATM* са най-чести кандидати, следвани от *BRCA1*, *PALB2*, *CDKN2A/p16* и *LKB1/STK11*, както и от гените за mismatch репарация (hMLH1, hMSH2 и hPMS6).<sup>9</sup> Само 50% от пациентите с патогенна герминативна мутация са с доказана фамилна история за ПДАК, поради което ръководства на ASCO и NCCN препоръчват универсално герминативно тестване за всички диагностицирани пациенти, вместо само тези със съмнителна фамилна история.<sup>10, 11</sup>

Чрез геномни сигнатури ПДАК се класифицира в два отделни молекулярни подтипа: класически и базален/квизимезенхимен. Класическият

подтип се характеризира с епителоиден фенотип, а базално/квазимезенхимният подтип е с мезенхимен фенотип с тенденция към метастазизиране.<sup>12-14</sup> Проспективното проучване COMPASS (NCT02750657) показва, че пациенти с класически подтип, характеризирани с високи нива на експресия на *GATA6*, имат по-висока честота на отговор към химиотерапия с режим FOLFIRINOX и са с подобрена преживяемост без прогресия (ПБП). В подкрепа на тези данни придобитата резистентност към FOLFIRINOX се свързва с развитие на базален фенотип. От друга страна, свръхекспресия на *EGFR* се асоциира с базален подтип. Резултатите от проучване COMPASS са окуражаващи, но трябва да се интерпретират предпазливо: цел на изследването е приложение на геномното секвениране при пациенти с ПДАК, а не дефиниране на молекулярни подтипове; освен това, пробите са малко и има по няколко пациенти за всеки молекулярен подтип, което отслабва силата на резултатите.<sup>15-17</sup> Необходими са проспективни проучвания за потвърждаване на тези наблюдения и ако те се окажат верни, изборът на химиотерапия може да бъде определен от доминиращия туморен молекулярен фенотип.

Пациенти с дефицит на хомоложна ДНК репарация (ХДР) са около 15-20% от метастатичния ПДАК и са специфично чувствителни към PARP-инхибиране.<sup>18</sup> *Rucaparib* показва клинична активност като самостоятелен агент при авансирал или метастатичен ПДАК с герминативни и соматични мутации в *BRCA1/BRCA2*.<sup>19</sup> Разработват се комбинирани терапии, включ-

ващи агенти, таргетиращи ХДР-сигналния път в комбинации с PARP-инхибиране.<sup>20</sup> В допълнение, PARP-инхибирането има и радиосенсибилизиращи ефекти.<sup>21</sup> Фаза II рандомизирано проучване на *gemcitabine/cisplatin* със или без *veliparib* като първа линия при пациенти с ХДР-тумори потвърждава тези наблюдения с честота на отговор съотв. 74% и 65% и медианна ОП съотв. 16 и 15 месеца.<sup>22</sup>

Около 40% от пациентите с микросателитна нестабилност (MSI) се повлияват от имунно чекпойнт инхибиране с подобряване на ОП.<sup>23-25</sup> Резултати от програма Know Your Tumor показват, че 50% от пациентите с ПДАК имат активиращи молекулярни промени, за които има таргетна терапия. Пациенти с активиращи молекулярни промени, получили съответстващи терапии, имат достоверно по-дълга медианна ОП, отколкото тези, получили терапии, несъответстващи на молекулярните промени (2.58 срещу 1.51 години; HR 0.42,  $p = 0.0004$ ). Това изследване показва и значението на молекулярната оценка на биопсични проби в реално време.<sup>26</sup>

**PICO 3.** Липсва систематичен и/или метаанализ. Доказателства за PARP-инхибитора *olaparib* като избор за поддържаща терапия след първа линия (както и нови изследвания на агенти, таргетиращи фузии на *NTRK 1/2/3* гени), са ограничени по брой на проучвания и включени пациенти. За потенциални кандидати за поддържаща терапия се препоръчва ранно тестване за активиращи геномни промени, включващо тестване за MSI/

дMMR, *BRCA*-мутации (с изключване на варианти с неизвестно значение, VUS) и *NTRK* фузионни гени. Резултатите мотивират терапии с *PARP*-инхибитори, PD-1 чекпойнт инхибитори, *TRK*-фузионни инхибитори и клинични проучвания за таргетни терапии.<sup>11, 27</sup> Резултати от проспективни проучвания и програми за прецизирана медицина показват, че специфични активиращи соматични фузионни гени (*NTRK*, *ALK*, *NRG1*, *ROS*), мутации в ДНК-репаративните гени (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALPB2*, *BRAF*, *HER2*, *KRAS*, *ATM*) и микросателитна нестабилност (MSI/ddMMR-гени) демонстрират предиктивна валидност и биха могли да се използват като биомаркери за метастатичен ПДАК, кандидат за системна антитуморна терапия, чрез ранно геномно тестване. Обновените препоръки на ASCO и NCCN включват универсално герминативно тестване за всички диагностицирани пациенти, вместо само тези със съмнителна фамилна история.

**PICO 4.** Между малкото циркулиращи РНК, специално анализирани при пациенти на химиотерапия с режим FOLFIRINOX, miR-181a-5p е предложена за специфичен прогностичен фактор.<sup>28</sup> В систематичен анализ диагностичната стойност на циркулиращите микроРНК-и за детекция на ПДАК най-често е висока, а чувствителността и специфичността на индивидуалните микроРНК-и и на микроРНК панелите превишава 80%. Досега са верифицирани два обещаващи микроРНК панела с всички AUC стойности, превишаващи 0.95. Въпреки че циркулиращите микроРНК-и имат потен-

циал за неинвазивни биомаркери при ПДАК, необходими са по-мощни проучвания за валидиране и оптимизиране.<sup>29</sup> Циркулиращата туморна ДНК (цтДНК) е предложена за потенциален туморен маркер и прогностичен фактор, включвайки скрининг, детекция на минимална резидуална болест (МРБ), ранна детекция на рецидив, туморно генотипизиране и мониторинг на терапевтичен отговор. Метаанализ на ретроспективни проучвания върху оперирани пациенти докладва прогностична ѝ роля: наличие на цтДНК с *KRAS*-мутации се асоциира с лоши ОП и преживяемост без болест (ПББ) (вкл. и цтДНК и цтДНК вариантна алелна фракция при ПДАК) и се докладва като прогностичен фактор.<sup>30</sup> В друг систематичен и метаанализ се доказва, че цтДНК притежава достоверна прогностична стойност за ОП (HR2.41; 95%CI 1.93-3.02, I<sup>2</sup> 60%) и ПБП (HR2.47; 95%CI 1.80-3.40, I<sup>2</sup> 0%). Мултифакторен анализ за ОП (HR2.57; 95%CI 1.95-3.38, I<sup>2</sup> 66%) и ПБП (HR2.31; 95%CI 1.47-3.64, I<sup>2</sup> 0%) също е значим. Авторите заключават, че цтДНК е значим прогностичен фактор за ОП и ПБП при пациенти с ПДАК. Мутации (*KRAS*, *ERBB2-exon17* и *KRAS G12V*), наличие на цтДНК, хиперметиране и висока концентрация на цтДНК също корелира с лоша ОП при ПДАК.<sup>31</sup> Резултати от пореден метаанализ показват негативна асоциация с ОП при *KRAS*-мутирал ПДАК (HR1.61; 95% CI 1.36-1.90,  $p = 0.01$ ). *KRAS*-мутациите, детектирани в туморни тъкани и течни биопсии, демонстрират показател за HR съотв. 1.37 (95%CI 1.20-1.57,  $p < 0.01$ ) и 3.16 (95%CI 2.1-4.71,



$p < 0.01$ ).<sup>8</sup> Друг систематичен и метаанализ изследва прогностичното значение на начална и постоперативна цтДНК при резектабилен ПДАК; позитивна цтДНК е значима индикация за лоша ОП (начална: HR 2.27, 95%CI 1.13-4.56; постоперативна: HR 3.66, 95%CI 1.45-9.28).<sup>32</sup> Пореден метаанализ на пациенти с детекция на цтДНК показва тенденция за по-висок риск за рецидив, отколкото при тези с неоткриваема цтДНК (начална: HR 1.96, 95%CI 0.65-5.87; постоперативна: HR 2.20, 95%CI 0.99-4.87).<sup>33</sup> Резултатите са съвместими, независимо от пре – или постоперативна цтДНК. Авторите заключават, че цтДНК може да бъде полезен прогностичен биомаркер за стратифициране на риск от смърт и рецидив при резектабилен ПДАК. Систематичен анализ от 2020 г. показва до каква степен цтДНК може да помогне на клиницистите в скрининг, диагноза, прогноза, проследяване и персонализирано лечение на ПДАК.<sup>34</sup> Резултатите са категоризирани в раздели и въпреки отличната си специфичност, чувствителността на цтДНК остава ограничена, особено при пациенти без метастази; затова този биомаркер все още не може да се използва за скрининг или диагноза. Все повече доказателства показват, че цтДНК е приложим кандидат биомаркер за оценка на МРБ след радикална резекция и силен независим маркер за лоша прогноза при авансирал ПДАК.<sup>34</sup> Приема се, че цтДНК отразява туморния товар

и е средство за прогноза и проследяване на метастатичен ПДАК. В проспективно проучване на 58 терапевтично-наивни пациенти с метастатичен ПДАК е изолирана и секвенирана сцДНК от плазма с панкреатобилиарен NGS-панел като патогенни мутации са детектирани в 44.8%. При пациенти с чернодробни метастази цтДНК е достоверно по-често детектирана ( $p < 0.001$ ). Сравнявани са туморен обем (3D образни реконструкции) и честота на алелни варианти в цтДНК срещу средна ОП: при пациенти с откриваема срещу неоткриваема цтДНК се регистрат стойности от 3.2 (95%CI 1.6-4.9) срещу 8.4 (95%CI 1.6-15.1) месеца ( $p = 0.005$ ). Туморен обем, цтДНК и честота на алелни варианти независимо предсказват ОП след терапия: съотв. HR 1.05 (95%CI 1.01-1.09,  $p = 0.005$ ) и HR 1.00(95%CI 1.01-1.05,  $p = 0.003$ ). Тези резултати показват, че честотата на детектирана цтДНК е по-висока при пациенти с по-голям туморен обем и чернодробни метастази, а цтДНК, честота на алелни варианти и туморен обем са силни предиктори на ОП.<sup>35</sup> Авторите заключават, че при резектабилен и авансирал ПДАК детекцията на цтДНК е силен неблагоприятен прогностичен биомаркер за ПББ и ОП. Резултатите от 6 систематични и метаанализа показват, че при пациенти с метастатичен ПДАК течните биопсии са силен неблагоприятен прогностичен биомаркер за ПББ и ОП и могат да се използват при липса на тъкан.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СЛАБА**

- **PICO 1.** При всички пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат с прогностична цел герминативно тестване за наследствени туморни синдроми, както и туморно (соматично) тестване с разширени генни панели, включващи специфично гени *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4*, *BRCA2*, *BRCA1*, *PALPB2*, *ATM* и гени за dMMR [високо качество на доказателства].
- **PICO 2-3.** При пациенти с метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином, кандидати за системна антитуморна терапия, клиницистите биха могли да обсъждат тестване с туморно/соматично генно профилиране за специфични активиращи соматични фузии (*ALK*, *NRG1*, *NTRK*, *ROS1*), мутации (*BRAF*, *BRCA1/2*, *HER2*, *KRAS*, *PALB2*) и микросателитна нестабилност (dMMR); ако тестване на тъкан е невъзможно, може да се обсъжда тестване на свободно циркулираща туморна ДНК [високо качество на доказателства].
- **PICO 4.** При пациенти с метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат течни биопсии като прогностични биомаркери; ако тестване на тъкан е невъзможно, може да се обсъжда тестване на свободно циркулираща туморна ДНК [високо качество на доказателства].



*За допълнителна информация и за подобряване на прогнозата при пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином (диагноза, терапия и проследяване) е необходимо въвеждане и използване на нови ултрасензитивни технологии, като дроплет дигитален PCR (ddPCR) в комбинация с панелно или екзомно секвениране от следваща генерация (NGS).*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Regel I, Mayerle J, Mukund MU. Current strategies and future perspectives for precision medicine in pancreatic cancer. *Cancers* 2020; 12 (1024): 1-12
2. Dell'Aquila E, Fulgenzi CAM, Minelli A, et al. Prognostic and predictive factors in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2020; 11 (10): 924-941
3. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2017; 32: 185-203
4. Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, et al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 1067-1074
5. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK, et al. Evaluating mismatch repair deficiency in pancreatic adenocarcinoma: Challenges and recommendations. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 1326-1336
6. Martin-Perez E, Dominguez-Munoz JE, Botella-Romero F, et al. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with pancreatic cancer. *Clin Translat Oncology* 2020; 22: 1963-1975
7. Gu Y, Ji A, Jiang H, Qiu G. Clinical effect of driver mutations of KRAS, CDKN2A/P16, TP53, and SMAD4 in pancreatic cancer: A meta-analysis. *Genetic Testing Molec Biomark* 2020; 24 (12): 777-788
8. Li T, Zheng Y, Sun H, et al. K-Ras mutation detection in liquid biopsy and tumor tissues prognostic biomarker in patients with pancreatic cancer: A systematic review with meta-analysis. *Med Oncol* 2016; 33 (61): 1-16
9. Grossberg AJ, Chu LC, Deig CR, et al. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ca Cancer J Clin* 2020; 70: 1-29
10. Tempero MA. NCCN guidelines updates: pancreatic cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 603-605
11. Stoffel EM, McKernin SE, Brand R, et al. Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO provisional clinical opinion. *J Clin Oncol* 2019; 37: 153-164
12. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016; 531: 47-52
13. Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med* 2011; 17: 500-503
14. 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: 1168-1178
15. 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: 1344-1354
16. Porter RL, Magnus NKC, Thapar V, et al. Epithelial to mesenchymal plasticity and differential response to therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 26835-26845
17. Ligorio M, Sil S, Malagon-Lopez J, et al. Stromal microenvironment shapes the intratumoral architecture of pancreatic cancer. *Cell* 2019; 178: 160-175.e27
18. Aguirre AJ, Nowak JA, Camarda ND, et al. Real-time genomic characterization of advanced pancreatic cancer to enable precision medicine. *Cancer Discov*. 2018; 8: 1096-1111
19. Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, et al. Rucaparib monotherapy in patients with pancreatic cancer and known deleterious BRCA mutation. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018. doi:10.1200/PO.17.00316
20. Fok JHL, Ramos-Montoya A, Vazquez-Chantada M, et al. AZD7648 is a potent and selective DNA-PK inhibitor that enhances radiation, chemotherapy and olaparib activity. *Nat Commun* 2019; 10: 5065

21. Lohse I, Kumareswaran R, Cao P, et al. Effects of combined treatment with ionizingradiation and the PARP inhibitorolaparib in BRCA mutant and wild type patient-derived pancreatic cancer xenografts. *PLoS One* 2016; 11: e0167272
22. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, et al. Randomized, multicenter, phase II trialof gemcitabine and cisplatin with orwithout veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma and a germline BRCA/ PALB2 mutation. *J ClinOncol* 2020; 38: 1378-1388
23. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK, et al. Evaluating mismatch repair deficiency inpancreatic adenocarcinoma: challenges and recommendations. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 1326-1336
24. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts responseof solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-413
25. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520
26. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Overall survival in patients withpancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: A retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 508-518
27. Davendra PS, Sohal MD, Kennedy EB, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3217-3230
28. Meijer LL, Garajová I, Caparelló C, et al. Plasma miR-181a-5p downregulation predicts response and improved survival after FOLFIRINOX in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2018. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003084>.
29. Xue J, Jia E, Lindsay A, Yu H. Circulating microRNAs as promising diagnostic biomarkers for pancreatic cancer: a systematic review. *Onco Targets Therapy* 2019; 12: 6665-6684
30. 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
31. Chen L, Zhang Y, Cheng Y, et al. Prognostic value of circulating cell-free DNA in patients with pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis. *Gene* 2018; 679: 328-334
32. Lee JS, Rhee TM, Pietrasz D, et al. Circulating tumor DNA as a prognostic indicator in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019; 9 (16971): 1-7
33. Atay S. Integrated transcriptome meta-analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma and matched adjacent pancreatic tissues. *PeerJ* 2020; 8: e10141
34. Abdallah R, Taly V, Zhao S, et al. Plasma circulating tumor DNA in pancreatic adenocarcinoma for screening, diagnosis, prognosis, treatment and follow-up: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102028>
35. Strijker M, Soer EC, de Pastena M, et al. Circulating tumor DNA quantity is related to tumor volume and both predict survival in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2020; 146 (5): 1445-1456

**2.3.2. ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК***Драга Тончева***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** При здрави индивиди от семейства с фамилна история за панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) или с наследствен панкреасен карцином (НПК) съществува ли сигнификантен риск за заболяемост, индициран за генетично консултиране?

**PICO 2.** При пациенти с наследствен/фамилен панкреатит (ФП) или с остър панкреатит съществува ли сигнификантен риск за ПДАК, индициран за генетично консултиране?

**PICO 3.** При пациенти с наследствени карциномни синдроми генетичното консултиране и тестване подобряват ли ефективността на скрининга за наследствен ПДАК?

**PICO 4.** При пациенти с кистична фиброза съществува ли сигнификантен риск за ПДАК, индициран за генетично консултиране?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** Данни от систематични и метаанализи са използвани за определяне на относителни рискове (RR), свързани с фамилна анамнеза на ПДАК, при 95% интервал на доверителност (CI). Извършените анализи са базирани на две кохортни изследвания с 6568 индивиди. Резултатите показват значимо увеличение на риска за ПДАК при болен роднина (RR 2.82; 95%CI 1.99-3.66), като рисковите стойности са подобни при ранно (RR 2.69; 95%CI 0.56-4.82) или по-късно начало на болестта (RR 3.41; 95%CI

0.79-6.03) в индексния пациент.<sup>1</sup> Индивиди с фамилна анамнеза за ПДАК имат почти двукратно повишен риск за развитие на ПДАК в сравнение с тези без фамилна история; рискът е най-висок в семейства с двама или повече случаи и данни за различни модифициращи рискови фактори, особено злоупотреба с тютюн или алкохол. Проспективно проучване на 5179 индивиди от 838 семейства (370 семейства с НПК и 468 със спорадичен ПДАК) показват, че рискът за заболяване на здрави роднини с поне един

болен роднина от първа степен (3957 индивиди) е достоверно по-висок от честотата на спонтанно възникнал ПДАК в обща популация (съотв. при НПК – 9.0; 95%CI 4.5-16.1, а при спонтанен ПДАК – 1.8; 95%CI 0.22-6.4). При НПК този риск е най-висок при трима болни роднини от първа степен (32.0; 95%CI 10.2-74.7), по-нисък при двама (6.4; 95%CI 1.8-16.4) или един (4.6; 95%CI 0.5-16.4) болен с ПДАК.<sup>2</sup> Друг систематичен анализ на данни от Националния фамилен регистър на панкреасни карциноми в САЩ върху 9040 индивиди от 1718 семейства доказва, че рискът е повишен при двама болни родственици (SIR 6.79; 95%CI 4.54-9.75,  $p < 0.001$ ) в сравнение със спорадичен ПИДАК в общата популация (SIR 2.41; 95%CI 1.04-4.74,  $p = 0.04$ ).<sup>3</sup> При пациенти с ранно начало на НПК ( $< 50$  години) рискът за здравите роднини е по-висок (SIR 9.31; 95%CI 3.42-20.28,  $p < 0.001$ ), отколкото за тези при късно туморно начало в родствениците (SIR 6.34; 95%CI 4.02-9.51,  $p < 0.001$ ). При спорадичен ПДАК рискът не се влияе от ранната възраст на поява на карцином. В трети систематичен анализ е валидирана личната анамнеза за фамиленост на тумори върху 21 изследвания, публикувани до януари 2016 г. Дизайнът на проучването включва определяне на положителната предсказваща стойност (PPV) на данните и дела на докладваните карциномни диагнози сред роднини. Персоналните данни за НПК може да се считат за достатъчно валидни в клиничната практика при консултиране или епидемиологични изследвания.<sup>4</sup> Друг

систематичен анализ върху цялостно геномно секвениране на 638 пациенти с НПК (без данни за други наследствени карциномни синдроми) и на 39 туморни екзоми определя роля на герминативни патогени мутации, свързани с карциномна наследственост. Гени с нарушена функция, които асоциират с НПК са: *BRCA2* (около 2% от пациентите с ПДАК), *ATM* (около 2%), *CDKN2A* (0.4%), *PALB2* (0.4%), *CPA1* (0.5%), *CPB1* (0.5%), *PRSS1* ( $< 0.1\%$ ), *TP53* (0.1%), *STK11* ( $< 0.1\%$ ), *MLH1* (0.2%), *MSH2* ( $< 0.1\%$ ) и *MSH6* (0.4%).<sup>5</sup> В систематичен анализ (PACGENE) на 727 неродствени пробанди с НПК е установено носителство на патогенни мутации при 10.4%, като най-често са засегнати гените *BRCA1* (1.2%), *BRCA2* (3.7%), *PALB2* (0.6%) и *CDKN2A* (2.5%).<sup>6</sup> Според данни от EUROPAC най-честа причина за НПК са герминативни патогенни мутации в ген *PRSS1* (доказани в 112 фамилии от 14 страни, 418 болни носители на мутация), от които най-честа е мутация *R122H* (52%), следвана от *N29I* (21%), *A16V* (4%) и две редки мутации.<sup>7</sup> В 19% от пациентите не е определена *PRSS1*-мутация. Международен консорциум за скрининг на панкреасен карцином (CAPS), съставен от 49 експерти, предлага следните критерии, на които трябва да отговарят високорискови кандидати (HRI) за скрининг с цел ранна диагноза и по-големи шансове за преживяемост: родственици от първа степен на най-малко двама болни с НПК; родственици от първа степен на болни от фамилии с  $\geq 1$  индексни пациенти, носители на герминативни мутации в

*p16* и *BRCA2*.<sup>8</sup> Метаанализ на данни от 16 проучвания за ПДАК доказва, че скринингът на високорискови индивиди (с двама болни родственици от първа степен с НПК, предполагащо автозомно-доминантно унаследяване, или трима родственици, от които един е от първа степен на родство) имат по-висока честота на панкреасни тумори в сравнение с контроли (34% срещу 7.2%,  $p < 0.001$ ), висока честота на терапевтични резекции (60% срещу 25%,  $p = 0.011$ ), по-дълга средна преживяемост (5 срещу 4 месеца,  $p < 0.001$ ) и по-висока тригодишна преживяемост (20% срещу 15.0%,  $p = 0.624$ ). При редовни скринингови изследвания на HRI ПДАК по-често се открива в първи стадий (19% срещу 2.6%,  $p = 0.001$ ).<sup>9</sup>

**РІСО 2.** Анализът на данни от EUROPAС (418 пациенти с ФП) доказват кумулативен риск за ПДАК на 70 години – 44.0% (8.0%, 80.0%).<sup>10</sup> Систематичен литературен обзор анализира основни публикации, включващи голям брой пациенти с хроничен панкреатит (550 пациенти от EUROPAС, 100 пациенти от германския и 977 пациенти от датския национален регистър) и прави оценка на степен на разпространение на ФП (0.57 на 100 000) и на носители на *PRSS1*-мутации (0.13 на 100 000).<sup>11</sup> Друг систематичен и метаанализ на случаи с ПДАК и контроли (съотв. 929 пациенти и 1890 контроли, изследвани за дефекти в *SPINK1*-гена, и 1674 пациенти и 19 036 контроли, изследвани за *CFTR*-мутации) доказват, че патогенни мутациите на *SPINK1*, които са специфично свързани с хроничен панкреатит, не показват връзка с

ПДАК (OR 1.52; 95%CI 0.67-3.45,  $p = 0.315$ ), докато мутациите на *CFTR* умерено увеличават риска (OR 1.41; 95%CI 1.07-1.84,  $p = 0.013$ ).<sup>12</sup> Трети систематичен и метаанализ на 13 публикации, използвани за проучване на връзка между хроничен панкреатит и ПДАК, интерпретират зависимостта от продължителност на проследяване – от диагноза за хроничен панкреатит до ПДАК.<sup>13</sup> При пациенти с хроничен панкреатит, проследени в рамките на две години от началото на болестта, общата оценка на ефекта (ЕЕ) до диагноза за ПДАК е 16.16 (95%CI 12.59-20.73). Рискът от ПДАК намалява, когато периодът на проследяване се увеличи до пет години (ЕЕ 7.90; 95%CI 4.26-14.66) или минимум девет години (ЕЕ 3.53; 95%CI 1.69 – 7.38). Изследването доказва, че хроничният панкреатит увеличава риска, но връзката намалява при продължително проследяване. Трети метаанализ на 11 ретроспективни и проспективни проучвания дават доказателства за ЕЕ от 2.07 (95%CI 1.36-2.78) за връзка между остър панкреатит и ПДАК.<sup>14</sup> В пет проспективни кохортни проучвания върху 103961 пациенти в групата с остър панкреатит, сравнени с 1442158 индивиди в контролна група, общият относителен риск е 7.81 (95%CI 5.00-12w.19). Анализите според периода на проследяване доказват намаляване на ЕЕ: при едногодишен (ЕЕ 23.47; 95%CI 3.26-43.68), двегодишен (ЕЕ 9.82; 95%CI 3.01-16.64), петгодишен (ЕЕ 2.47; 95%CI 1.93-3.02), десетгодишен (ЕЕ 1.69; 95%CI 1.26-2.11) и над десетгодишен период (ЕЕ 1.17; 95%CI 0.78-1.57).

**РІСО 3.** Данни от систематичен анализ на 97 проучвания за ракови гени с известни патогенни мутации и нарушени молекулни пътища са анализирани за риск за предразположеност към ПДАКС.<sup>15</sup> Определени са 22 рискови гена и 337 герминативни мутации. От тях 15 гена са с 66 мутации, които

нарушават функцията им и повишават риска за PDAC: *APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, CFTR, CHEK2, MLH1, MSH2, NBN, PALB2, PALLD, PRSS1, SPINK1* и *TP53* (Табл. 1).<sup>16</sup>

Таблица 1. Гени за предразположеност към ПДАК<sup>16</sup>

Високорискови пациенти	Гени с герминативни мутации	Риск за ПДАК	Източници PubMed
Наследствен карцином на гърда и овариален карцином синдром (HBOC)	<i>BRAC1</i> <i>BRAC2</i> <i>PALB2</i>	HR 2.55 (95% CI, 1.03-5.31) OR (95% CI) 2.95 (1.49-5.60)* HR 2.13-4.1 OR (95% CI) 9.07 (6.33-12.98)*  Повишен	PubMed: 26255042, 23187834, 26881472, 27899186, 26320426, 25918283, 25152581, 24624093, 23948969, 29069866, 27747088, 23846919, 23456555, 22406596 PubMed: 26255042, 23187834, 27899186, 26320426, 25918283, 25152581, 24624093, 24395243, 23948969, 24268522, 22664588, 29069866, 29069866, 27747088, 27747088, 23456555, 23846919, 22406596 PubMed: 26255042, 23187834, 26881472, 27899186, 26320426, 25918283, 25152581, 24624093, 24395243, 23948969, 22664588, 29069866, 23456555
<i>Peutz-Jeghers</i> синдром	<i>STK11</i>	SIR 132 (95%CI 44-261)	PubMed: 26255042, 23187834, 27899186, 26320426, 25918283, 24624093, 24395243, 23948969,
Атаксия-телеангиектазия синдром	<i>ATM</i>	RR 2.41 (95%CI 0.34-1.71) OR (95%CI) 8.96 (6.12-12.98)*	PubMed: 26255042, 23187834, 27899186, 26320426, 25918283, 25152581, 24395243, 23948969, 29069866, 27747088



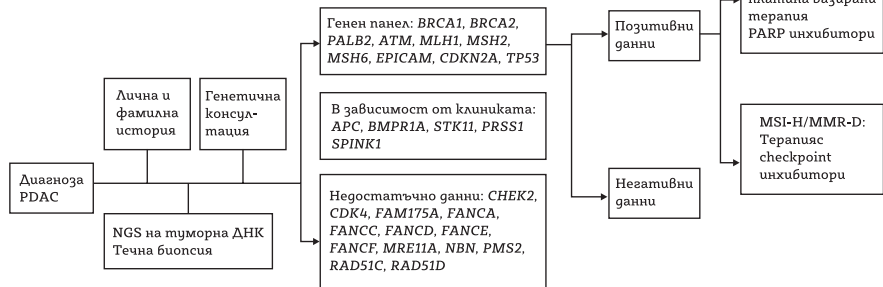
Високорискови пациенти	Гени с герминативни мутации	Риск за ПДАК	Източници PubMed
Синдром на фамилни атипични множествени бенки и меланом (FAMMM)	<i>CDKN2A</i>	SIR 13-38 OR (95%CI) 35.97 (14.69-85.93)*	PubMed: 26255042, 23187834, 27899186, 26320426, 25918283, 25152581, 24624093, 24395243, 23948969], 29069866
<i>Lynch</i> синдром	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	HR 7.5 (95%CI 2.4-23.0) OR (95%CI) 6.66 (1.94-17.53) <sup>17</sup> HR 10.9 (95%CI 5.5-21.9) OR (95%CI) 7.10 (1.04-37.16)* OR (95%CI) 7.79 (3.85-15.16)* Не определен	PubMed: 26255042, 23187834, 27899186, 26320426, 25918283, 24624093, 23948969], 29069866  PubMed: 26255042, 23187834, 27899186, 25918283, 24624093, 23948969], 29069866
Наследствен панкреатит	<i>PRSS1</i> <i>SPINK1</i>	SIR 53 (95%CI 23-105)	26255042, 23187834, 27899186, 26320426, 25918283, 25152581, 24624093, 24395243, 23948969
<i>Li-Fraumeni</i> синдром	<i>TP53</i> <i>CHEK2</i>	Не определен	PubMed: 26255042, 27899186, 25918283, 24624093, 23948969, 29069866, 27747088

Високорискови пациенти	Гени с герминативни мутации	Риск за ПДАК	Източници PubMed
Фамилна аденоматозна полипоза (FAP)	<i>APC</i>		PubMed: 26255042, 23187834, 27899186, 24624093, 23948969
Кистична фиброза, наследствен панкреатит	<i>CFTR</i>		PubMed: 26255042, 27899186, 25152581, 23948969
<i>Fanconi</i> анемия	<i>PALB2</i>		PubMed: 26255042, 23187834, 26881472, 27899186, 26320426, 25918283, 25152581, 24624093, 24395243, 23948969, 22664588, 29069866, 23456555

Метаанализ за определяне на риск за ПДАК при носители на *BRCA* патогенни мутации (свързани с наследствен карцином на гърда/овариален карцином) включва общо 8 кохорти, 7 случаи-контроли, 4 серии от пациенти, 28 изследвания на честоти и 11 проучвания за преживяемост.<sup>18</sup> Носителството на *BRCA*-мутация (*BRCA1* и/или *BRCA2*) е свързано със значимо увеличаване на риска от ПДАК (OR 1.90; 95%CI 1.58-2.29), като *BRCA2*-мутацията създава по-висок риск (OR 2.64; 95%CI 2.03-3.47) от *BRCA1* (OR 1.35; 95%CI 1.03-1.76). Честотата на носители на *BRCA1* и *BRCA2* при пациенти с ПДАК е съответно 0.9% и 2.2%. Показателите за обща преживяемост (ОП) (HR 2.21; 95%CI 1.64-2.30) и карцином-специфична преживяемост (КСП) (HR 2.63; 95%CI 2.00-3.45) са дос-

товерно по-лоши сред носители на *BRCA2* в сравнение с неносители, докато при носители на мутации в *BRCA1* ОП (HR 0.47; 95%CI 0.11-1.99) и КСП (HR 1.07; 95%CI 0.38-2.96) са без статистически значими разлики. Диагностициране на *BRCA*-мутация може да бъде молекулен маркер за стратифициране на високорискови пациенти за ПДАК. Друг систематичен анализ изследва синдром на *Peutz-Jeghers* (PJS) при пациенти с потвърдена карциномна диагноза и е базиран на 21 публикации, 20 кохортни проучвания и един метаанализ върху 1644 пациенти.<sup>19</sup> От тях 349 развиват злокачествени болести на средна възраст от 42 години – най-често колоректален карцином, последван от карцином на гърда, тънки черва, стомах и панкреас. Рискът за ПДАК е един от най-високите из-

вестни рискове за наследствени карциноми (132 пъти). Трети систематичен и метаанализ (PRISMA) на 20 статии, интерпретиращ 1140 пациенти с ПДАК и 530 индивиди без карцином, доказват, че метилирането на *CDKN2A* (асоцииран с FAMMM синдром) може да не е достоверно свързано с развитие и прогресия на ПДАК, като само p16-метиране е значимо по-високо експресирано при карцином, отколкото при бенигнени лезии (OR 4.72;  $p = 0.011$ ). Мутантният ген *CDKN2A* е асоцииран със синдрома и създава висок риск за ПДАК (RR – от 13 до 39 пъти).<sup>20</sup> Проспективно проучване на над 10000 индивиди (хетерозиготи по мутации S49C и Ser707Pro в *ATM*-ген) установява, че 20% развиват карцином, а наследени герминативни мутации в *ATM*-гена повишават риска за ПДАК три пъти.<sup>21</sup> Друг систематичен и метаанализ за водещи мутации в тумор-супресорни гени доказва, че *P53* корелира с ПДАК (HR 1.249; 95%CI 1.003-1.554,  $p = 0.047$ ), а рискът за носители на *P53* да развият ПДАК е



Фигура 1. Алгоритъм за тестване на герминативни мутации при пациенти с ПДАК

повишен 7 пъти.<sup>22</sup> В систематичен анализ е интерпретиран рискът за ПДАК, който е повишен (9-11 пъти) при носители на патогенни герминативни мутации, свързани с дефектна функция на гените *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPICAM* в сравнение с неселектирани пациенти.<sup>17</sup> Друг систематичен анализ за герминативни мутации при ПДАК доказва, че дефектен *APC*-ген е асоцииран с FAP-синдром, определя 100% риск от колоректален карцином и повишава риска от ПДАК (RR 4.46; 95%CI 1.2-11.4).<sup>15</sup> Рискът варира според типа на мутацията и пола. За тестване на герминативни мутации при пациенти с ПДАК е предложен алгоритъм (Фиг. 1).<sup>17</sup> Генетично изследване за герминативни патогенни/вероятно патогенни мутации в описаните гени може да потвърди диагноза за наследствен карциномен синдром и да установи висок риск за развитие на ПДАК. Варианти с неизвестно клинично значение (VUS) не се определят като предразполагащи.

**PICO 4.** Систематичен и метаанализ ценява риска от карцином на стомашночревния тракт при 99925 пациенти с кистична фиброза.<sup>23</sup> При тях общият риск е достоверно по-висок, отколкото в обща популация (SIR 8.13; 95%CI 6.48-10.21,  $p < 0.0001$ ; log SIR 2.10; 95%CI 1.87-2.32;  $p < 0.0001$ ,  $I^2$  93.93%), а за ПДАК рискът е 6.18 (95%CI 1.31-29.27,  $p = 0.022$ ; log SIR 1.82;

95%CI 0.27-3.38,  $p < 0.0001$ ,  $I^2$  62.57%). Данните от проучването предполагат, че пациенти с кистична фиброза имат достоверно повишен риск за карцином на стомашночревен тракт, включително ПДАК, в сравнение с обща популация.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- **PICO 1.** При здрави индивиди с история за фамилен панкреасен карцином клиницистите трябва да препоръчват медикогенетично консултиране с цел определяне на риск от панкреасен дуктален аденокарцином [високо качество на доказателства].
- **PICO 2.** При пациенти с наследствен панкреатит клиницистите трябва да препоръчват генетична консултация с цел определяне на генетичен риск и носителство на патогенни герминативни мутации, повишаващи риска за панкреасен дуктален аденокарцином [високо качество на доказателства].
- **PICO 3.** При пациенти с наследствен карцином на гърда/овариален карцином (HBOC), фамилен меланом (FM), синдром на *Lynch* (LS), фамилна аденоматозна полипоза (FAP), синдром на *Peutz-Jeghers* (PJS), синдром на *Li-Fraumeni* или атаксия-телеангиектазия синдром, суспектни за наследствена предразположеност, клиницистите трябва да обсъждат генетично изследване с цел определяне на патогенни мутации, предразполагащи към панкреасен дуктален аденокарцином [високо качество на доказателства].
- **PICO 4.** При пациенти с кистична фиброза клиницистите трябва да препоръчват генетична консултация с цел определяне на генетичен риск и носителство на патогенна герминативна мутация, повишаваща риска за панкреасен дуктален аденокарцином [високо качество на доказателства].



- При здрави или болни индивиди с панкреасен дуктален аденокарцином от семейства, които отговарят на критерии за фамилен панкреасен карцином, фамилен панкреатит, кистична фиброза или за наследствени ракови синдроми, се извършва генетично тестване на патогенни мутации за оценка на риск за панкреасен дуктален аденокарцином.
- При членове на семейства с идентифициран патогенен вариант в ген, предразполагащ към развитие на карцином, се извършва медикогенетично консултиране в акредитирани генетични кабинети за оценка на риска за панкреасен дуктален аденокарцином.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Permutth-Wey J, Egan KM. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: Results from a systematic review and meta-analysis. *Familial Cancer* 2009; 8: 109-117
2. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64 (7): 2634-2638
3. Brune KA, Lau B, Palmisano E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (2): 119-126
4. Fiederling J, Shams AZ, Haug U. Validity of self-reported family history of cancer: A systematic literature review on selected cancers. *Int J Cancer* 2016; 139: 1449-1460
5. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, et al. Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2016; 6 (2): 166-175
6. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: A PACGENE study. *Genet Med* 2015; 17 (7): 569-577
7. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (3): 252-261
8. 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: 339-347
9. Lu Ch, Xu Ch-F, Wan X-Y, et al. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (28): 8678-8686
10. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (3): 252-261
11. Rebours V, Lévy P, Ruzsiewicz P. An overview of hereditary pancreatitis. *Digestive Liver Disease* 2012; 44: 8-15
12. Cazacu IM, Farkas N, Garami A, et al. Pancreatitis-associated genes and pancreatic cancer risk. A systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2018; 47 (9): 1078-1086
13. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112 (9): 1366-1372
14. Liu J, Wang Y, Yu Y. Meta-analysis reveals an association between acute pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *World J Clin Cases* 2020; 8 (19): 4416-4430

15. Zhan W, Shelton CA, Greer PJ, et al. Germline variants and risk for pancreatic cancer: A systematic review and emerging concepts. *Pancreas* 2018; 47 (8): 924-936
16. Lo W, Morris MC, Ahmad SA, et al. Screening patients at high risk for pancreatic cancer – Is it time for a paradigm shift? *J Surg Oncol* 2019; 1-7
17. Rainone M, Singh I, Salo-Mullen EE, et al. An emerging paradigm for germline testing in pancreatic ductal adenocarcinoma and immediate implications for clinical practice. A review. *JAMA Oncology* 2020; 6 (5): 764-771
18. Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate* 2019; 79 (8): 880-895
19. van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1258–1264
20. Gu Y, Ji Y, Jiang H, Qiu G. Clinical effect of driver mutations of KRAS, CDKN2A/P16, TP53, and SMAD4 in pancreatic cancer: A meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2020; 24 (12): 777-788
21. Dombernowsky SL, Weischer M, Allin KH, et al. Risk of cancer by ATM missense mutations in the general population. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3057-3062
22. Gu Y, Ji Y, Jiang H, Qiu G. Clinical effect of driver mutations of KRAS, CDKN2A/P16, TP53, and SMAD4 in pancreatic cancer: A meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2020; 24 (12): 777-788
23. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, et al. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19 (6): 758-767

**2.4. СЕРУМНИ ТУМОРНИ МАРКЕРИ***Веселина Колева***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** При пациенти в обща популация и високорискови групи за панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) без клинични симптоми изследване на туморен маркер СА 19-9 демонстрира ли стойност на скринираща процедура?

**PICO 2.** При клинични суспекции за ПДАК изследване на серумни туморни маркери СА 19-9 и СЕА демонстрира ли оптимална специфичност и чувствителност за дискриминиране от доброкачествени болести?

**PICO 3.** При клинични суспекции за ПДАК изследване на серумен туморен маркер СА 125, самостоятелно или като част от диагностичен панел, сравнено със самостоятелно изследване на серумен СА 19-9, демонстрира ли превъзходство за специфичност и чувствителност?

**PICO 4.** При пациенти с ПДАК използването на стадий-специфични стойности на серумни туморни маркери СА 19-9 и СЕА притежава ли прогностична стойност за обща преживяемост, време до локален рецидив или поява на далечни метастази?

**PICO 5.** По време на терапия и проследяване на ПДАК мониториране на серумен маркер СА 19-9 демонстрира ли клинична полза за оценка на терапевтичен отговор и за ранно откриване на рецидив или прогресия?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** Липсва систематичен и/или метаанализ за скринингова роля на СА 19-9 за ПДАК както в обща популация, така и при високорискови групи. Литературен обзор от 2020 г. представя данни от едноцентрово проспективно проучване с 70940 безсимптомни пациенти.<sup>1, 2</sup> Резултатите

показват, че използване на СА 19-9 като средство за скрининг не е ефективно поради много ниска позитивна предсказваща стойност (ППС) (0.9%), независимо от висока чувствителност (100%) и специфичност (98.5%). При симптоматични пациенти, суспектни за ПДАК (напр. абдоминална болка,

жълтеница, загуба на тегло), СА 19-9 също е с ниска ППС (0.5-0.9%).<sup>3</sup> Във високо рискови популации (фамилен панкреасен карцином или синдром на *Peutz-Jeghers*) СА 19-9 има ограничено приложение за скрининг, дори в комбинация с конвенционално образно изследване.<sup>4</sup> При съмнение за ПДАК у пациенти със захарен диабет се прилагат различни прицелни стойности за СА 19-9; новооткрит диабет (до 2 години) е възможен симптом на ПДАК, а пациенти с диабет са предразположени към карцином на панкреаса.<sup>5</sup> Не коригираното определяне на СА 19-9 има по-добър потенциал като средство за скрининг при пациенти с диабет (ППС 10.7%) спрямо общата популация (ППС 0.9%).<sup>6</sup> Сnižаването на концентрацията на серумна глюкоза корелира с тенденция за понижаване в стойностите на СА 19-9, затова се налага нов подход за използване на гранични стойности на СА 19-9, коригирани спрямо индивидуално ниво на серумна глюкоза. Според някои автори СА 19-9 може да се възприема като скринингов маркер за ПДАК само ако концентрацията му остава трайно повишена след интензивен контрол на серумна глюкоза и нормализиране на гликирания хемоглобин. Необходими са проспективни проучвания за валидиране на тези алгоритми.

**РІСО 2.** Метаанализ обобщава данни за диагностична стойност на туморните маркери СА19-9 и СЕА за дискриминиране на ПДАК от доброкачествени болести и за по-ранно откриване на злокачествени тумори.<sup>7</sup> Статистически анализ е проведен върху 13 проучвания с 4537 участници,

от които 1277 са пациенти с ПДАК. Резултатите показват, че нивата на СА 19-9, използвани за идентифициране на ПДАК, корелират с по-висока чувствителност, DOR и AUC, сравнени с СЕА: комбинирана чувствителност за СА 19-9 е 0.80 (95%CI 0.72-0.86,  $p < 0.001$ ), а за СЕА е 0.50 (95%CI 0.40-0.59,  $p < 0.001$ ); съотношението на чувствителността е 1.54 (95%CI 1.31-1.81,  $p < 0.001$ ); DOR за СА 19-9 е 11.83 (95%CI 7.43-18.83,  $p < 0.001$ ), а за СЕА е 3.49 (95%CI 2.44-5.00,  $p < 0.001$ ); AUC за СА 19-9 е 0.84 (95%CI 0.80-0.87), а за СЕА е 0.68 (95%CI 0.64-0.72). Не се откриват значими разлики между СА 19-9 и СЕА по отношение на специфичност: комбинираната специфичност на СА19-9 и СЕА са съотв. 0.75 (95%CI 0.68-0.80,  $p < 0.001$ ) и 0.78 (95%CI 0.70-0.85,  $p < 0.001$ ). Обсъждания в подгрупите показват, че използването на различни гранични стойности за двата туморни маркера могат да променят диагностичното им значение. Друг систематичен анализ с 2283 симптоматични пациенти докладва чувствителност – 79%, специфичност – 82%, ППС – 72% и негативна предсказваща стойност (НПС) – 81%.<sup>8</sup> Трети метаанализ представя данни за диагностични възможности на СА19-9 и СЕА за дискриминиране между злокачествени и доброкачествени болести на панкреас.<sup>9</sup> В резултатите от 57 проучвания върху 3285 пациенти с ПДАК комбинираната чувствителност на СА 19-9 е 78.2%, а от 37 върху 1882 пациенти с доброкачествени болести на панкреас комбинираната специфичност на СА 19-9 е 82.8%. От друга страна, комбинирана чувствителност на СЕА



при 1324 пациенти е по-ниска (44.2%), а комбинираната специфичност при 656 пациенти е 84.8%. Въпреки тези данни, международните ръководства (EGTM и NACB) не препоръчват самостоятелна употреба на СА 19-9 като диагностично средство поради субоптимална чувствителност, специфичност, ППС и НПС. Препоръчва се употреба на туморни маркери само в комбинация с образно изследване (например компютър-томография), което понастоящем е „златен стандарт“.

**РІСО 3.** Метаанализ на 1235 пациенти от 8 проучвания оценява диагностичната стойност за ПДАК на туморен маркер СА 125, определян самостоятелно или в комбинация с други маркери.<sup>10</sup> Комбинираната чувствителност на самостоятелен СА 125 е 0.59 (95%CI 0.54-0.62), а комбинираната му специфичност е 0.78 (95%CI 0.75-0.82); за диагностични панели, основани на СА 125, 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 диагностичен панел, базиран на СА125, е съотв. 0.89 и 0.82, което показва, че той превъзхожда самостоятелно използване на СА 125 или на СА 19-9 за диагноза на ПДАК. При статистическа обработка на проучванията не е установена значима хетерогенност на данните. Друг систематичен анализ интерпретира самостоятелно 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>11</sup> Засега нито самостоятелен въ-

глехидратен маркер, нито комбинация от тях, демонстрират 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 валидиране в по-големи кохорти.

**РІСО 4.** Метаанализ върху 18 проспективни и едно едноцентрово ретроспективно проучване с 375 пациенти докладва базална (към момента на диагнозата) прогностична стойност на маркерите СА 19-9 и СЕА, поотделно или и на двата едновременно.<sup>12</sup> Резултатите показват, че повишени серумни концентрации на СА 19-9 и СЕА прогнозира по-лоша обща преживяемост (ОП): за СА 19-9 с HR 1.29 (95%CI 1.17-1.42) и за СЕА с HR 1.51 (95%CI 1.33-1.73). В ретроспективната кохорта повишен СА 19-9 (> 305 kU/L) корелира с по-лоша ОП (HR 1.72; 95%CI 1.31-2.26) и по-ранен рецидив (HR 1.74; 95%CI 1.06-2.86), докато СЕА не показва значима зависимост. Съобщаваните гранични стойности варират силно между различните проучвания: 5-4000 kU/L за СА19-9 и 3-20 µg/L за СЕА. Обобщен анализ на две проучвания, интерпретиращ комбинирано увеличение на маркерите, показва HR от 1.35 (1.33-1.37). Подгрупов анализ за авансирал (8 проучвания) и резектабилен (10 проучвания) ПДАК показва сходни резултати. В кохортата с резециран карцином повишена концентрация на СА19-9 достоверно корелира с ранен рецидив (HR 2.41; 95%CI 1.77-3.29), докато при СЕА липсва такава. Заключениеето на авторите е, че повишено серумно ниво на

СА19-9 е независим прогностичен фактор за по-лоша ОП и ранен рецидив при ПДАК, докато прогностичното значение на СЕА е силно дискусабилно. Важно ограничение на повечето проучвания е ретроспективният им дизайн и хетерогенността на пациентската популация. Някои проспективни проучвания докладват, че по-скоро кинетиката в концентрацията на СА 19-9, отколкото базалното ниво, корелира с ОП.<sup>13</sup>

**РІСО 5.** Метаанализ на 4 проучвания с 318 пациенти, диагностицирани и оперирани за ПДАК, изследва СА 19-9 в периода на проследяване и докладва чувствителност между 77% и 89%.<sup>14</sup> Обобщената чувствителност е 0.73 (95%СІ 0.66-0.80,  $p = 0.183$ ,  $I^2 41.2\%$ ), а обобщената специфичност е 0.83 (95%СІ 0.73-0.91,  $p = 0.652$ ,  $I^2 0.0\%$ ). Поради ограничени данни формален метаанализ не е проведен. Само едно проучване докладва данни за диагностична точност на СЕА, демонстрирайки чувствителност от 50% и специфичност от 65%. Ръководството на NCCN 2021 препоръчва изследване на СА 19-9 в целия процес на поведени при пациенти с ПДАК – преди започване и след приключване на лечение, при проследяване за ранно откриване на локален рецидив или прогресия.<sup>15</sup> Много клинични проучвания докладват, че увеличени предоперативни нива на СА 19-9 предсказват нерезектабилност. 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>16</sup> Базиран

на 5 големи проучвания, *De Rosa, et al.* изграждат критерии за пациенти с радиологично резектабилна болест, включващи предоперативно ниво на СА 19-9  $\geq 150$  U/ml и големина на тумора  $> 3$  cm.<sup>17</sup> Ръководството на френските онколози предлага провеждане на стадираща лапароскопия при предоперативни стойности на СА 19-9  $> 130-400$  U/ml.<sup>18</sup> В проучване при 103 пациенти, получаващи неоадювантна химиотерапия с режим FOLFIRINOX, при постнеоадювантни стойности на СА 19-9  $> 91.8$  U/ml пациентите нямат полза от последваща резекция (чувствителност 75% и специфичност 76.9%).<sup>19</sup> Проучване с 274 пациенти, третирани с неоадювантни режими FOLFIRINOX или *gemcitabine/nab-paclitaxel* и радикална резекция, доказва, че снижение на базалния СА 19-9  $\geq 50\%$  корелира с подобрена ОП (42.3 срещу 24.3 месеца), преживяемост без локален рецидив (ПБЛЛ) (27.3 срещу 14.1 месеца) и преживяемост без прогресия (29.3 срещу 13 месеца).<sup>21</sup> В проучване върху 260 пациенти СА 19-9 е оценяван като маркер, ръководещ адювантна терапия. Авторите установяват, че пациенти с постоперативни стойности над 90 U/ml нямат полза от адювантна химиотерапия ( $p = 0.719$ ). За разлика от тях, в групата със стойности на СА 19-9  $\leq 90$  U/ml провеждането на адювантна химиотерапия води до значимо подобрение в преживяемостта (26 срещу 16.7 месеца,  $p = 0.0108$ ). Тези резултати показват значението на постоперативно определяне на СА 19-9 като предиктор за адювантна химиотерапия.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

- PICO 1. Не се препоръчва самостоятелно използване на серумен маркер СА 19-9 за скрининг на панкреасен дуктален аденокарцином както в обща популация, така и във високорискови групи [ниско качество на доказателства].
- PICO 2. Не се препоръчва самостоятелно използване на серумен маркер СА 19-9 или СЕА за диагностика на панкреасен дуктален аденокарцином, освен комбинация от СА 19-9 с образно изследване като маркер за големина на тумора, тежест на болестта и стадий [високо качество на доказателства].
- PICO 3. Не се препоръчва самостоятелно или в панел използване на серумен туморен маркер СА 125 за диагностика на панкреасен дуктален аденокарцином [умерено качество на доказателства].
- PICO 5. При панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да изследват серумен туморен маркер СА 19-9 преди и след неoadювантна терапия и хирургия, непосредствено преди започване на адювантно лечение и за проследяване [ниско качество на доказателства].

**СЛАБА**

PICO 4. При панкреасен дуктален аденокарцином, независимо от стадия на болестта, клиницистите биха могли да изследват изходен СА 19-9 като прогностичен маркер за обща преживяемост и ранна поява на рецидив [умерено качество на доказателства].



- *Експресията на СА 19-9 изисква 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 кавказка и 22% от некавказки популации са генотипно Le (a-b-) и не синтезират СА 19-9, поради което маркерът не може да бъде използван за проследяване на пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином.*
- *При пациенти със захарен диабет серумен СА 19-9 често е повишен като част от естественото развитие на болестта поради хипергликемия или остро метаболитно нарушение (кетозидоза или хиперосмоляритет).*



- **Серумният СА 19-9 може да е фалшиво повишен при холангит, възпаление или билиарна обструкция (независимо от етиологията ѝ), поради което се препоръчва предоперативното му определяне да става след билиарна декомпресия и нормализирани стойности на общ билирубин.**
- **При проследяване на пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином през първите две години от поставяне на диагнозата е препоръчително серумен СА 19-9 да се изследва в комбинация с компютър-томография на всеки три месеца. За отговор към терапия се счита понижаване на стойностите с повече от 50% спрямо изходните.**
- **Не трябва да бъдат сравнявани стойности на СА 19-9, получени с различни аналитични методи.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. 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
3. 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
4. Zubarik R, Gordon SR, Lidofsky SD, et al. Screening for pancreatic cancer in a high-risk population with serum CA 19-9 and targeted EUS: A feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 87-95
5. 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
6. 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
7. 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
8. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 266-270
9. Poruk KE, Gay DZ, Brown K, et al. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. *Curr Mol Med* 2013; 13 (3): 340-351
10. 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 (17): 3615-3622
11. Khomiak A, Brunner M, Kordes M, et al. Recent discoveries of diagnostic, prognostic and predictive biomarkers for pancreatic cancer. *Cancers* 2020; 12: 3234

- 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
- Tabernero J, Chiorean EG, Infante JR, et al. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncologist* 2015; 20: 143-150
- 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
- NCCN Guidelines Version 1.2021 Pancreatic Adenocarcinoma. Available at: [www.nccn.com](http://www.nccn.com)
- 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
- De Rosa A, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 13-20
- Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, et al. 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
- 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
- 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
- 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



3

Стадиране





**3.1. СТАДИРАНЕ***Надя Димитрова*

За стадиране на злокачествени тумори на панкреас се използва Осма редакция на TNM-класификацията на UICC<sup>1</sup> и AJCC<sup>2</sup>.

Класификацията е приложима само за карциноми на екзокринен панкреас и/или невроендокринни карциноми с висока степен на малигненост (high-grade). Добре диференцирани невроендокринни тумори на панкреас се стадираат според алгоритъма за добре диференцирани тумори на гастроинтестинален тракт, представен в съответния раздел на TNM-класификацията. Трябва да има хистологично или цитологично потвърждение на неоплазма. Диагностични процедури за оценка на T, N и M категориите са: физикален преглед, образно изследване и/или хирургична експлорация. Анатомични подлокализации са: (1) глава на панкреас (тумори на главата на панкреаса са тези, които възникват вдясно от лявата граница на горна мезентериална вена. Processus uncinatus се счита за част от главата.); (2) тяло на панкреас (тумори на тялото са тези, които възникват между лява граница на горна мезентериална вена и лява граница на аорта); (3) опашка на панкреас (тумори на опашката са тези, които възникват между лява граница на аорта и хилуса на

слезката); (4) панкреасен канал.

Регионалните лимфни възли за тумори на главата на панкреас са лимфните възли покрай общ жлъчен канал, обща чернодробна артерия, портална вена, пилорни, инфрапилорни, субпилорни, проксимални мезентериални, целиачни, задни и предни панкреатикодуоденални съдове и покрай горна мезентериална вена и дясна латерална стена на горна мезентериална артерия.

Регионалните лимфни възли за тумори на тяло на панкреас са лимфните възли покрай обща чернодробна артерия, целиачна ос, спленална артерия и хилус на слезка, както и ретроперитонеални възли и латерални аортни възли.

**T – Първичен тумор**

Категория T описва степента на разпространение на първичния тумор.

Използват се следните означения:

**T<sub>X</sub>** Първичният тумор не може да бъде оценен

**T<sub>0</sub>** Няма доказателство за първичен тумор

**T<sub>is</sub>** Карцином *in situ*

**T<sub>1</sub>** Тумор 2 cm или по-малко в най-големия си размер

**T1a** Тумор 0.5 cm или по-малко в най-големия си размер

**T1b** Тумор по-голям от 0.5 cm, но не повече от 1 cm в най-големия си размер

**T1c** Тумор по-голям от 1 cm, но не повече от 2 cm в най-големия си размер

**T2** Тумор по-голям от 2 cm, но не повече от 4 cm в най-големия си размер

**T3** Тумор по-голям от 4 cm в най-големия си размер

**T4** Тумор, ангажиращ целиачна ос, горна мезентериална артерия и/или обща черnodробна артерия

**N – Регионални лимфни възли**

Категория N описва ангажирането на регионални лимфни възли с метастази. Използват се следните означения:

**NX** Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

**N0** Няма метастази в регионални лимфни възли

**N1** Метастази в 1 до 3 регионални лимфни възли

**N2** Метастази в 4 или повече регионални лимфни възли

**M – Далечни метастази**

Категория M описва далечните метастази. Използват се следните означения:

**M0** Няма далечни метастази

**M1** Наличие на далечни метастази

Категориите pT и pN съответстват на T и N категориите.

Хистологичното изследване на материал от регионална лимфаденектомия обикновено включва 12 или повече лимфни възли. Ако не са открити метастази в регионални лимфни възли, но броят на изследваните възли е по-малък от обичайния, се определя pN0.

**Стадий**

Стадий	T	N	M
Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий IA	T1	N0	M0
Стадий IB	T2	N0	M0
Стадий IIA	T3	N0	M0
Стадий IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Стадий III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Всяко N	M0
Стадий IV	Всяко T	Всяко N	M1

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

За стадиране на панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да използват Осма редакция на TNM-класификацията на малигнени тумори от 2017 г.



*TNM-стадирането при панкреасен дуктален аденокарцином е задължително и фундаментално групиране на пациентите в прогностичен и предиктивен аспект.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Панкреас. В: Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C (eds.). TNM класификация на злокачествените тумори, Осмо издание. UICC, 2017, MOPE 2020, стр. 105-107
2. Kakar S, Pawlik TM, Allen PJ, Vauthey JN. Exocrine Pancreas. In: Amin MB (ed.-in-chief). AJCC Cancer Staging Manual, 8<sup>th</sup> edition. AJCC, 2017, pp. 337-347

### 3.2. ОЦЕНКА НА ФУНКЦИОНАЛЕН ПЪРФОРМАНС СТАТУС

Димитър Калев

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

**PICO 1.** Двете скали за оценка на пърформанс статус (PS) (*Karnofsky* и *ECOG/WHO*) сравними ли са помежду си?

**PICO 2.** Оценката на PS корелира ли е с качеството на живот (КнЖ), оценено от пациенти?

**PICO 3.** При метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином карцином (ПДАК), прогресирал на първа линия *gemcitabine*-базирана терапия, стойностите на изходен и коригиран *ECOG PS* корелират ли с ефективност и безопасност на последваща *5-fluorouracil (5-FU)*-базирана терапия?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**Наративен анализ.** Определяне на функционален пърформанс статус (FPS) при панкреасен карцином (ПК) е количествена оценка на дееспособността на пациента. Най-често използвани международни скали за PS са на *Karnofsky*<sup>1</sup> и *ECOG/WHO*.<sup>2, 3</sup> Оценката на PS корелира с преживяемостта.<sup>4</sup>

*Скала на Karnofsky (KPS)*

**100%** нормално състояние, без оплаквания, без белези на болест

**90%** възможност за нормална активност, няколко симптома или белези на болест

**80%** нормална активност с известна трудност, симптоми и белези на болест

**70%** може да се грижи за себе си, невъзможност за нормална активност или труд

**60%** нуждае е се от малко помощ, може да извършва по-голяма част от грижите за себе си

**50%** нуждае се често от помощ, нуждае се често от медицински грижи

**40%** неспособен, нуждае се от специални грижи и помощ

**30%** крайно неспособен, показан за хоспитализация, но без риск за живот

**20%** тежко болен, спешна нужда от хоспитализация, нуждае се от поддържащи мерки или лечение

**10%** морибунден, бързо прогресиращи процеси на фатална болест

**0%** смърт

Скала на ECOG/WHO (ECOG PS)

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

**Квантитативен анализ**

**PICO 1.** Валидирано сравнение на прогнозната валидност на скалите на *Karnofsky* (KPS) и ECOG е проведено в проспективна група, включваща 536 пациенти, оценени в общо 1656 задания<sup>5</sup>: (a) ECOG 0 е равно на *Karnofsky* 100; 90–100; (b) ECOG 1 е равно на *Karnofsky* 80–90; 70–80; (c) ECOG 2 е равно на *Karnofsky* 60–70; 50–60; (d) ECOG 3 е равно на *Karnofsky* 40–50;

30–40; (e) ECOG 4 е равно на *Karnofsky* 20–30; 10–20. Корелациите между скалите, анализирани чрез *Spearman R* коефициент, е – 0.869 и остават непроменени за начална и следлечебна оценка, напреднала и ограничена болест, наличие или липса на терапевтичен отговор, както и за различни оценители (R-range – 0.825 – – 0.901). Уни – и мултивариационен анализи на прогностичната стойност за преживяемост документират предсказуемата валидност на двете скали. Въпреки това, KPS показва по-слаба способност да дискриминира пациенти с различна прогноза и заключението на авторите е, че трябва да се предпочита клиничната употреба на ECOG PS.

**PICO 2.** Степента на асоциираност между лекарска оценка на PS и пациентска самооценка на КнЖ е изследвана в систематичен анализ, включващ 18 проучвания.<sup>6</sup> Анализът е карцином-неспецифичен. Инструментите за оценка на КнЖ използват FACT, EQ-5D и FACIT и визират параметри като болка, умора, общ здравен статус и др. В повечето проучвания (k = 14) се съобщава за достоверна положителна корелация между PS и КнЖ. Две проучвания демонстрират отрицателни и/или слаби нива на асоциация между стойностите на PS и КнЖ (r = 0.43 и –0.55); подобни са резултатите за емоционално благополучие в проучване при пациенти, третирани с модификатори на биологичен отговор (R-range = 0.11-0.24).

**PICO 3.** Метаанализ на 11 рандомизирани контролирани проучвания с 454 пациенти интерпретира прогностичната стойност на изходния ECOG PS за ефективността на втора линия 5-FU-базирана химиотерапия след неуспех на *gemcitabine*-базиран режим при пациенти с метастатичен ПДАК.<sup>7</sup> Изходният PS прогнозира общата преживяемост (ОП) в 10 от проучванията, като стойности на PS 0-1.0 корелират със средна ОП от 6.2 месеца (95%CI 5.4-7.4). След корекция на изходния PS режи-

мът FOLFOX демонстрира профил на лечебен ефект, подобен на 5-FU/*leucovorine* плюс *nal-irinotecan* – медиана на ОП от 6.1 месеца (95%CI 4.8-8.9). Най-често докладвани странични ефекти, свързани с терапия, от *степен 3-4* са неутропения и умора. Авторите заключават, че след лечение с *gemcitabine* изборът на 5-FU – и *oxaliplatin*-базираните терапии са приемлива и алтернативна възможност за втора линия при пациенти с ПДАК и добър ECOG PS 0-1.

#### ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

##### СИЛНА

- PICO 1. За оценка на пърформанс статус при пациенти с панкреасен карцином клиницистите трябва да използват скалите на ECOG/WHO и/или *Karnofsky* със сравнима прогностична валидност [високо качество на доказателства].
- PICO 3. При обсъждане на втора линия химиотерапия за метастатичен панкреасен карцином, прогресирал на начален *gemcitabine*-базиран протокол, клиницистите трябва да включват в съображение добър пърформанс статус (ECOG PS 0-1) като маркер за ефективност и безопасност [високо качество на доказателства].

##### СЛАБА

PICO 2. Клиницистите биха могли да съчетават оценките на пърформанс статус и на качество на живот с цел по-висока ефективност на пациентските грижи [много ниско качество на доказателства].



- При всички пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином се извършва задължителна оценка на PS по скалите на *Karnofsky* и/или ECOG/WHO за оценка на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежедневната дееспособност на болните.



- При оценка на PS трябва да се диференцират симптоми на онкологичната болест от тези на придружаващи заболявания.
- Количествената оценка на PS има прогностична и предиктивна стойност.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of chemotherapeutic agents. Columbia Univ Press 1949. p. 196
2. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649-655
3. Lansky SB, List MA, Lansky LL, et al. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987; 60 (7): 1651-1656
4. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, et al. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *British J Cancer* 2003; 89 (6): 1022-1027
5. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A (7): 1135-1141
6. Atkinson TM, Andreotti CF, Roberts KE, et al. The level of association between functional performance status measures and patient-reported outcomes in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2015; 23: 3645-3652
7. Wainberg ZA, Feeney K, Lee MA, 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





## 4 Хирургично поведение



4

ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

**4.1. ХИРУРГИЯ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН КАРЦИНОМ НА ГЛАВА НА ПАНКРЕАС**

*Ивелин Такоров*

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

**PICO 1.** При панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК), локализиран в глава, различни образни методи (ултразвуково изследване, компютърна томография и магнитнорезонансна томография) демонстрират ли сравнима позитивна предиктивна стойност (чувствителност, специфичност) за определяне на съдова инвазия и резектабилност?

**PICO 2.** При иктер, свързан с резектабилен ПДАК на глава, различни видове предоперативно стентирание и начална хирургия демонстрират ли сравнима ефективност по отношение на постоперативни усложнения?

**PICO 3.** При потенциално резектабилен или гранично резектабилен ПДАК на глава неoadювантна химиотерапия (НХТ), сравнена с начална хирургия, демонстрира ли онкологична полза за обща преживяемост (ОП)?

**PICO 4.** При резектабилен ПДАК предоперативното лъчехимиолечение (ЛХЛ), сравнено с начална хирургия, подобрява ли клиничните резултати по отношение на чистота на резекционни линии и ОП?

**PICO 5.** При хирургия за ПДАК епидурална анестезия и непрекъсната инфузия на локален анестетик с катетър демонстрират ли сравнима ефективност за контрол на болка?

**PICO 6.** При резектабилен ПДАК на глава отворена, лапароскопска и роботизирана панкреатодуоденектомия (ПДЕ) демонстрират ли сравнима ефективност по отношение на онкологични резултати (R0, брой отстранени лимфни възли), болничен престой и следоперативни усложнения?

**РІСО 7.** При резектабилен ПДАК на глава класическа операция по *Whipple* (CW) и пилор-съхраняваща панкреатодуоденектомия (ПСПДЕ) демонстрират ли сравнима ефективност по отношение на преживяемост, следоперативна смъртност, усложнения и качество на живот?

**РІСО 8.** При ПДАК на глава тотална панкреатектомия, сравнена с ПДЕ, демонстрира ли превъзходство за хирургични и онкологични резултати (усложнения, смъртност, болничен престой и преживяемост)?

**РІСО 9.** При ПДЕ за ПДАК на глава разширена лимфаденектомия, сравнена със стандартна лимфаденектомия, демонстрира ли превъзходство за хирургични и онкологични резултати (периоперативни усложнения и преживяемост)?

**РІСО 10.** При ПДЕ за ПДАК на глава панкреатойеюностомия и панкреатогастростомия демонстрират ли сравними хирургични резултати?

**РІСО 11.** При ПДЕ за ПДАК на глава вътрешно стентиране на панкреасния канал повлиява ли хирургичните усложнения?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

Приблизително 15-20% от пациентите с ПДАК са с резектабилна болест при поставяне на диагноза.<sup>1,2</sup> Решението за резектабилност се взема от мултидисциплинарен екип в специализирани центрове с голям обем панкреасна патология.<sup>2,3</sup> Съществуват различни дефиниции за резектабилен, гранично резектабилен, локално авансирал и нерезектабилен ПДАК, базирани на становища на различни научни организации<sup>4-7</sup> и на класификацията на MD Anderson Cancer Center<sup>8</sup>. Класификацията на AHPBA/SSO/SSAT<sup>4</sup> е модифицирана от NCCN<sup>9</sup> и ISGPS<sup>10</sup>. Въпреки различията, критериите за резектабилност са дефинирани според контакта на тумор със съдови структури (портална вена, горна мезентериална вена, трункус целиакус, хепатална

артерия, горна мезентериална артерия) и с цел увеличаване на процента на R0-резекции. За резектабилен се определя ПДАК без ангажиране на главни съдови структури.<sup>11</sup> Най-широко приложение намират критериите на NCCN и ISGPS, възприети от ESMO<sup>12</sup>: (1) липса на далечни метастази; (2) липса на ангажиране на горна мезентериална или портална вена или туморен контакт на  $\leq 180^\circ$  от циркумференцията на венозната стена без неравности в контура ѝ; (3) свободни мастни планове около трункус целиакус, хепатална артерия и горна мезентериална артерия. Международната асоциация по панкреатология (IAP)<sup>7</sup> предлага чисто анатомичните (А) критерии за резектабилност (сходни с тези на ISGPS, но с по-детайлно подразделение

на венозното ангажиране), добавяйки биологични (В) (серумни нива на СА 19-9) и кондиционни (С) критерии. Това може да категоризира пациенти с анатомично резектабилни тумори като биологично или кондиционно гранично резектабилни, което да промени решението. Аналогично и ASCO<sup>13</sup> обсъжда неанатомични характеристики и препоръчва първична радикална резекция с лимфна дисекция при следните критерии: липса на далечни метастази, клиничен статус и коморбидност, позволяващи голяма коремна операция, липса на ангажиране на мезентериални съдове, серумно ниво на СА 19-9, насочващо за локализирана болест.

**РІСО 1.** Метаанализ върху 68 публикации сравнява ефективност на ултразвуково изследване (УЗИ), компютър-томография (КТ) и магнитно-резонансна томография (МТР).<sup>14</sup> Резултатите показват, че при определяне на резектабилност УЗИ, спирална КТ и МРТ показват чувствителност съответно 83%, 81% и 82% и специфичност съответно 63%, 82% и 78%. Единствено специфичността на УЗИ е сигнификантно по-ниска ( $p = 0.0011$ ). За определяне на съдова инвазия спиралната КТ показва 83% чувствителност и 83% специфичност. Анализирайки резултатите, авторите препоръчват като изследване на избор за детерминиране на резектабилността при ПДАК спиралната КТ. В по-актуален метаанализ върху 2171 пациенти се установява 81% предиктивност на контрастно усилената КТ по отношение на резектабилност на ПДАК.<sup>15</sup> При пропуснати нерезектабилни случаи (19%) най-често са наме-

рени интраоперативно малки чернодробни метастази, перитонеална карциноза или засягане на далечни групи лимфни възли.

**РІСО 2.** В метаанализ върху 1481 пациенти с първично резектабилен ПДАК само 158 от тях (11%) са представени с гранично резектабилна болест и се дискутира необходимост от предоперативно стентирание.<sup>16</sup> Авторите установяват, че болни, претърпели хирургия на фона на механичен иктер, имат по-малко усложнения в сравнение с предоперативно стентирани. Използването на протеза повишава честотата на интраабдоминални и раневи инфекции, а допълнително в някои проучвания се съобщава за по-висока честота на интраоперативна хеморагия. Средният болничен престой на пациентите от двете главни групи е относително еднакъв.

**РІСО 3.** В метаанализ на проспективни рандомизирани контролирани проучвания върху 850 пациенти овторите заключават, че провеждане на НХТ при резектабилен или гранично резектабилен ПДАК на глава достоверно повишава ОП, честотата на негативни R0 резекционни линии и намалява броя на изолирани метастатични лимфни възли.<sup>17</sup> Нидерландско рандомизирано проучване (PRENEOPANC), включващо *gemcitabine* и лъчелечение в неoadювантен аспект, не показва предимства при резектабилни пациенти.<sup>18</sup> *Sohal et al.* описват полза от полихимиотерапия с режим FOLFIRINOX, считайки, че прогресия на болестта по време на НХТ е критерий за липса на показания за оперативно лечение още на първи етап.<sup>19</sup> Предварителни данни от Япон-

ско мултицентрово рандомизирано изследване (Prer-02/JSAP05), използващо *gemcitabine* в неoadювантен и *tegafur/gimeracil/oteracil* (S-1) в адювантен план, демонстрира сериозно предимство за рамото с неoadювантна терапия, но не може със сигурност да се прогнозира дали тези резултати са съотносими към западната популация.<sup>20</sup> Очакват се данни от други две рандомизирани проучвания (NEONAX и NEPAFOX), използващи съотв. *gemcitabine/nab-paclitaxel* и FOLFIRINOX в рамена с НХТ.<sup>21</sup>

**РІСО 4.** Актуален метаанализ интерпретира 6 рандомизирани проспективни проучвания с 850 пациенти, от които само две третират неoadювантна лъчехимиотерапия при резектабилен ПДАК, но са прекратени в ранна фаза поради затрудено набиране на пациенти.<sup>22</sup> Ограничените данни от тях показват по-висока честота на R0-резекции, без сигнификантно отражение върху ОП, но сравнително висока честота на сериозни странични реакции съотв. в 45.5% и 22.2%. Всички анализи са правени върху приложение на стари режими за химиотерапия. На фона на значително подобряване на ефективността на химиотерапевтичните режими ролята на неoadювантното лъчелечение при ПДАК засега все още е неясна.

**РІСО 5.** Метаанализ на 9 рандомизирани контролирани проучвания не установява достоверна разлика в ефективността на постоперативна аналгезия посредством епидурален катетър и субфасциален трансабдоминален катетър.<sup>23</sup> Данни от друг метаанализ на 29 рандомизирани контролирани

проучвания също отчитат отлични резултати от приложение на трансабдоминални преперитонеални катетри за постоперативно обезболяване при дуодено-панкреасна резекция; те са технически по-лесни за поставяне, не изискват кооперативен пациент и елиминират риска от ретенция на урина, артификална пункция на твърдата мозъчна обвивка, епидурален хематом и абсцес, респективно от тежки неврологични усложнения, значима катетър-свързана системна хипотензия, олигоурия или бъбречна недостатъчност.<sup>24, 25</sup> Потенциални усложнения, свързани с трансабдоминален субфасциален катетър, са ранева инфекция, хематом на коремна стена, дехисценция на оперативната рана и фасциит.<sup>24, 26, 27</sup> От друга страна, епидуралната аналгезия изисква високо специализиран анестезиологичен екип и непрекъснат постоперативен мониторинг в интензивен сектор.<sup>26, 28-32</sup> Метаанализи регистрират, че дисфункция на торакален епидурален катетър се среща с честота между 18-32% според различните рандомизирани контролирани проучвания и е независим фактор за по-висока честота на системни и хирургични компликации в ранния постоперативен период.<sup>26, 30-32</sup> Неврологични усложнения от торакален епидурален катетър са епидурални хематом и абсцес, със средна честота 8-17/100000.

**РІСО 6.** В метаанализ, включващ 56440 пациенти (85.7% с отворена ПДЕ, 8.7% с лапароскопска и 4.5% с роботизирана), се заключава, че отворена, лапароскопска и роботизирана техника са еднакво безопасни.<sup>33</sup> Срав-

нени с отворена, лапароскопската и роботизираната резекция са свързани с по-кратък болничен престой, по-нисък риск от развитие на постоперативни усложнения, намалени интраоперативна кръвозагуба, постоперативно кървене и риск от рехоспитализация. *Zhang et al.* публикуват метаанализ върху 39791 пациенти и сравнявайки лапароскопска с отворена ПДЕ, стигат до извод, че при лапароскопска резекция по-често се постигат R0-резекционни линии и по-голям брой на изолирани лимфни възли.<sup>34</sup> Като недостатък на миниинвазивните техники се отчита по-дълго оперативно време. *Jiang et al.* считат, че лапароскопската интервенция превъзхожда отворената с по-кратък болничен престой, по-нисък риск от вътреболнична инфекция и постоперативно кървене.<sup>35</sup> Не се отчита разлика в петгодишна преживяемост и постоперативни панкреасни фистули. Според експерти, публикували Международен консенсус за лапароскопска дуоденопанкреасна резекция, лапароскопската интервенция е безопасна и сигурна, когато се извършва в големи медицински центрове от опитни хирурзи; свързана е с по-дълго оперативно време, по-кратък болничен престой и по-нисък риск от интраоперативно кървене.<sup>36</sup> Въпреки добрите резултати, цитирани по-горе, трябва да се има предвид, че обучителната крива при лапароскопска ПДЕ е дълга; в рандомизирано контролирано проучване, сравняващо лапароскопски и отворен подход, се отчита, че праг за достигане на усъвършенствана лапароскопска техника е 104-та резекция.<sup>37</sup>

**РІСО 7.** В метаанализи на периперативни параметри са описани значителни различия, отчитайки, че ПСПДЕ е свързана със скъсено оперативно време (осреднена разлика от 53.25 минути), значително по ниска кръвозагуба (осреднена разлика от 365.21 ml) и намален брой хемотрансфузии (0.29 единици по-малко).<sup>38,39</sup> По отношение на постоперативен морбидитет не се констатират статистически значими различия с изключение на забавено стомашно изпразване (ЗСИ). В публикувани метаанализи и рандомизирани проучвания честотата на постоперативни усложнения (панкреасна фистула, инсуфициенция на билиарна анастомоза, постоперативно кървене, необходимост от релапаротомия и инфекция на оперативна рана) са сходни и при двете групи.<sup>38, 40, 41</sup> Много автори представят ЗСИ като най-значимо постоперативно усложнение.<sup>38-40</sup> Не са открити статистически значими разлики за продължителност на болничен престой.<sup>38, 40</sup> *Yang et al.* съобщават за скъсен болничен престой от 0.76 дни в полза на ПСПДЕ, но без статистическа значимост.<sup>38</sup> Резултати от метаанализи и рандомизирани контролни проучвания за дългосрочна преживяемост и морталитет не показват разлика при двете групи.<sup>38, 40-42</sup> По отношение на качество на живот (КнЖ) повечето проучвания не намират разлика при двете процедури<sup>42</sup>, но качеството и критериите за оценка са неясни.<sup>41</sup> Въпреки че повечето международни препоръки не се ангажират с определен метод, NICE визира ПСПДЕ като метод на избор, където е възможно.<sup>43</sup>

**РІСО 8.** Метаанализ на 786 пациенти от 45 публикувани серии (включително 5 нерадомизирани сравнителни проучвания) не открива разлики за смъртност, болничен престой и нива на реоперации.<sup>44</sup> Тоталната панкреатектомия се свързва с увеличаване на усложнения, без това да е статистически сигнификантно ( $p = 0.05$ ), обаче продължителността на операцията, интраоперативната кръвозагуба и нивата на хемотрансфузиите са значимо по-високи при пациенти, претърпели тотална резекция. Друг аспект на анализа показва, че преживяемостта не се различава при двете групи.

**РІСО 9.** Метаанализ, включващ 4 рандомизирани проучвания, потвърждава, че разширена лимфна дисекция (РЛД) не подобрява преживяемостта след ПДЕ и само води до повишен морбидитет.<sup>45</sup> В друг метаанализ на 5 рандомизирани проучвания се заключава, че стандартна лимфна дисекция (СЛД), сравнена с РЛД, корелира с намален морбидитет и еднаква дългосрочна прогноза при ПДАК на главата.<sup>46</sup> Трети метаанализ, включващ 687 пациенти с ПДАК на глава, потвърждава, че РЛД не подобрява преживяемостта, но увеличава морбидитета.<sup>47</sup>

**РІСО 10.** В четири метаанализа, базирани на критерии на ISGPS, се доказва, че панкреатогастростомията намалява възможността за образуване на постоперативна панкреасна фистула (ПОПФ) в сравнение с панкреато-йеюностомията.<sup>48-51</sup> Метаанализ от 2018 г., включващ 10 рандомизирани контролни проучвания с 1629 пациенти, сравнява ПОПФ-и след панкреато-

гастро – и панкреато-йеюностомия при панкреаси с мек паренхим и доказва, че панкреато-гастростомията е по-надеждна анастомоза.<sup>52</sup> В метаанализ на *Jin et al.*, включващ 11 рандомизирани проучвания с над 1700 пациенти, се заключава, че процентът на ПОПФ е по-малък при извършване на панкреато-гастростомия, но пък постоперативното кървене е в по-малък процент при панкреато-йеюоанастомоза.<sup>53</sup> Друг метаанализ сравнява пет техники на панкреасна анастомоза при 2428 пациенти от 15 рандомизирани контролни проучвания и заключава, че поставянето на сутури между панкреасен дуктус и стомашна лигавица при панкреато-гастроанастомоза корелира с най-малък процент на ПОПФ-и.<sup>54</sup> Парадоксално, обаче, панкреато-гастростомията се асоциира с по-висок процент на сериозни следоперативни усложнения (по *Dindo-Clavien*). От друга страна, актуално проспективно проучване показва, че панкреато-йеюоанастомоза под увеличение с тънки атравматични монофиламентни конци максимално запазва кръвоснабдяването на панкреатичния остатък и води до минимизиране на нивото на ПОПФ-и.<sup>55</sup>

**РІСО 11.** В метаанализ с 793 пациенти се стига до извода, че поставяне на дренаж при панкреасна анастомоза може да има потенциални предимства и да намалява риска от възникването на ПОПФ.<sup>56</sup> Друг метаанализ на 7 проучвания с 724 пациенти, заключава, че дрениране на панкреатичната анастомоза не снижава риска от ПОПФ, а дори може да го увеличи при на-



личие на мек паренхим.<sup>57</sup> Забавено изпразване на стомаха е докладвано при 8.5% от нестентирани и при 12.7% от стентирани пациенти, без статистически достоверна разлика ( $p = 0.17$ ). Според консенсус на ISGPS липсват

достатъчно достоверни данни, че дрениране на панкреасна анастомоза намалява риска от ПОПФ.<sup>58</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- RICO 1. За определяне на резектабилност на панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да извършват трифазна мултидетекторна компютърна томография [умерено качество на доказателства].
- RICO 2. При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да обсъждат хирургично лечение без предварително стентирание. При наличие на усложнения, свързани с механична обструкция или серумен билирубин над 250  $\mu\text{mol/l}$ , се изисква предварително стентирание с покрит метален стент [умерено качество на доказателства].
- RICO 7. При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на глава клиницистите трябва да обсъждат със сравнима ефективност пилор-съхраняваща панкреатодуоденектомия и класическа дуоденопанкреатична резекция по *Whipple* [високо качество на доказателства].
- RICO 8. При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на глава клиницистите не трябва да прилагат рутинно тотална панкреатектомия [умерено качество на доказателства].
- RICO 9. При хирургично лечение на резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на глава не се препоръчва рутинно извършване на разширена лимфна дисекция [високо качество на доказателства].
- RICO 10. За реконструкция при резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на глава клиницистите трябва да предпочитат пакреато-йеюноанастомоза с цел снижение на общия морбидитет [високо качество на доказателства].

СЛАБА

- PICO 3. При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на глава клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на неoadювантна химиотерапия с цел подобряване на преживяемост [умерено качество на доказателства].
- PICO 4. При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на глава клиницистите не следва да вземат в съображение провеждане на неoadювантно лъчехимиолечение за подобряване на преживяемост [много ниско качество на доказателствата].
- PICO 5. За периперативна аналгезия при пациенти с резециран панкреасен дуктален аденокарцином на глава клиницистите могат да предпочитат субфасциален пред епидурален катетър [умерено качество на доказателства].
- PICO 6. При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на глава клиницистите биха могли да обсъждат миниинвазивни хирургични интервенции [ниско качество на доказателства].
- PICO 11. При пациенти с резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на глава клиницистите биха могли да обсъждат със сравнима ефективност извършването на панкреатична анастомоза със и без дренаж [умерено качество на доказателства].



- *При мултидетекторна компютър-томография използване на специфичен панкреасен протокол е „златен стандарт“ за определяне на локален статус, оценка на съдова инфилтрация и отхвърляне на далечни метастази. При диагностична неяснота според търсения детайл влиза в съображение използване на магнитнорезонансна томография или ПЕТ/КТ.*
- *При пациенти, нуждаещи се от предоперативно стентирание, ендоскопският подход е предпочитан пред перкутанния.*
- *Засега при неoadювантна химиотерапия предпочитан режим с най-добри резултати е FOLFIRINOX/m FOLFIRINOX.*
- *Насоките за ранно възстановяване след дуоденопанкреасна резекция трябва да са базирани на мултидисциплинарен подход, изискващ колаборация между високо специализирани висцерални хирурзи, анестезиолози, интензивисти, гастроентеролози, рентгенолози, физиотерапевти и подготвен сестрински персонал.*



- *За развитие на адекватна програма за миниинвазивна дуоденопанкреасна резекция е необходима насочена специализация, централизация и значим опит в конвенционалата и лапароскопската хирургия.*
- *Ако онкологичният план позволява извършване на пилор-сърхняваща операция, тя следва да бъде методика на избор. За снижение на честотата на забавено изпразване на стомаха се препоръчва дилатация на пилора преди осъществяване на анастомозата.*
- *Тотална панкреатектомия намира приложение при следните специфични индикации: мултифокална болест, локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином, преканцерози в остатъчния паренхим, панкреатит на остатъка и дискутабилно при високорискова панкреасна анастомоза.*
- *Според препоръките на ISGPS обемът на стандартна лимфна дисекция включва лимфни възли от групи 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a и 17b.*
- *В даден хирургичен център се препоръчва използване и усъвършенстване на един вид панкреасна анастомоза.*
- *Поставяне на временен тънък вътрешен стент намалява честотата и степента на панкреатичните фистули.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378: 607-620
2. McGuigan A, Kelly P, Turkington R, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 4846-4861
3. Tempero M, Malafa M, Chiorean E, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 1.2021, NCCN Guidelines 2020
4. Callery M, Chang K, Fishman E, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1727-1733
5. Satoi S, Yamamoto T, Uchida K, et al. Optimal treatment for octogenarians with resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: A multicenter retrospective study. *Pancreas* 2020; 49: 837-844

6. Windsor J, Barreto S. The concept of 'borderline resectable' pancreatic cancer: Limited foundations and limited future? *J Gastrointest Oncol* 2017; 8: 189-193
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. Katz M, Pisters P, Evans D, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: The importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 833-846
9. Tempero M, Malafa M, Chiorean E, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 1.2021, NCCN Guidelines 2020
10. 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
11. Shrikhande S, Barreto S, Goel M, et al. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. *HPB* 2012; 14 (10): 658-668
12. Ducreux M, Cuhna A, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; Suppl. 5: 56-68
13. Khorana A, Mangu P, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34 (21): 2541-2556
14. Bipat S, Phoa S, Stoker J, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma – A meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 438-445
15. Somers I, Bipat S, Contrast-enhanced CT in determining resectability in patients with pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis of the positive predictive values of CT. *Eur Radiol* 2017; 27: 3408-3435
16. Lee PJ, Podugu A, Wu D, et al. Preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer: A systematic review and network meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2018; 20 (6): 477-486
17. Cloyd J, Heh V, Pawlik T, et al. Neoadjuvant therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Medicine* 2020; 9 (4): 1129
18. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Results of the Dutch randomized phase III PRENEOPANC trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1763-1773
19. Sohal D, McDonough S, Ahmad S, et al. SWOG S1505: Initial findings on eligibility and neoadjuvant chemotherapy experience with mfolirinox versus gemcitabine/nabpaclitaxel for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl. 4): 414
20. Motoi F, Kosuge T, Unno M, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol* 2019; 1-5
21. O'Reilly E, Ferrone C. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable or borderline resectable pancreatic cancer: Which is preferred? *J Clin Oncol* 2020; 38 (16): 1757-1760
22. Cloyd J, Heh V, Pawlik T, et al. Neoadjuvant for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2020; 9: 1129
23. Venham N, et al. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. *Br J Surg* 2013; 100 (10): 1280-1289
24. Mungroop T, Veelo DP, Busch OR, et al. Continuous wound infiltration versus epidural analgesia after hepato-pancreato-biliary surgery (POP-UP): A randomized controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1 (2): 105-113
25. Perrin J, Ratnayake B, Wells C, et al. Epidural versus transabdominal wall catheters: A comparative study of outcomes after pancreatic resection. *J Surg Res* 2021; 259: 473-479
26. Groen J, Khawar A, Bauer P, et al. Meta-analysis of epidural analgesia in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *BJS Open* 2019; 3 (5): 559-571

27. Mungroop T, Bond MJ, Lirk P, et al. Preperitoneal or subcutaneous wound catheters as alternative for epidural analgesia in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019; 269 (2): 252-260
28. Melloul E, Lassen K, Roulin D, et al. Guidelines for perioperative care for pancreatoduodenectomy: enhanced recovery after surgery (ERAS) recommendations 2019. *World J Surg* 2020; 44 (7): 2056-2084
29. Ma Pak L, Haroutounian S, Hawkins W, et al. Epidurals in Pancreatic Resection Outcomes (E-PRO) study: Protocol for a randomized control trial. *BMJ Open* 2018; 8 (1): e 018787
30. Klotz R, Larmann J, Klose C, et al. Gastrointestinal complications after pancreatoduodenectomy with epidural vs patient controlled intravenous analgesia: A randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2020; 155 (7): e200794
31. Sugimoto M, Nesbit L, Barton J, Traverso L. Epidural anesthesia dysfunction is associated with post-operative complication after pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 102-109
32. Pratt W, Steinbrook R, Maithel SK, et al. Epidural analgesia for pancreatoduodenectomy: A critical appraisal. *J Gastrointest Surg* 2008; 12 (7): 1207-1220
33. Aiolfi A, Lombardo F, Bonitta G, et al. Systematic review and updated network meta-analysis comparing open, laparoscopic, and robotic pancreaticoduodenectomy. *Updates in Surgery* 2020; s13304-020-00916-1
34. Zhang H, Lan X, Peng B, Li B. Is total laparoscopic pancreaticoduodenectomy superior to open procedure? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019; 25 (37): 5711-5731
35. Jiang Y, Zhang R, Zhou Y. Comparison of overall survival and perioperative outcomes of laparoscopic pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; 19 (1): 781
36. Qin R, Kendrick M, Wolfgang L, Zhao Y, et al. International expert consensus on laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Hepatobil Surg Nutrition* 2020; 9 (4): 464-483
37. Zhang H, Feng Y, Zhao J, et al. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy versus open pancreaticoduodenectomy (TJDBPS01): Study protocol for a multicentre, randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* 2020; 10 (2): e033490
38. Yang C, Wu HS, Chen XL et al. Pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy for periampullary and pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (3): e90316
39. Huang W, Xiong JJ, Wan MH, et al. Meta-analysis of subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy vs pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (20): 6361-6373
40. Diener M, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD006053
41. Huttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD006053
42. Kawai M, et Yamaue H. Pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: the clinical impact of a new surgical procedure; pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18 (6): 755-761
43. NICE Guideline NG85. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng85/evidence/full-guideline-pdf-170091398525>
44. Yang DJ, Xiong JJ, Hu WM, et al. Total pancreatectomy compared with pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Resear* 2019; 11: 3899-3908
45. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007; 94 (3): 265-273
46. Dasari BV, Pasquali S, Vohra RS. Extended versus standard lymphadenectomy for pancreatic head cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg* 2015; 19 (9): 1725-1732

47. Wang W, He Y, Wu L. Efficacy of extended versus standard lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. An update meta-analysis. *Pancreatology* 2019; 19 (8): 1074-1080
48. Liu FB, Chen JM, Geng W, et al. Pancreaticogastrostomy is associated with significantly less pancreatic fistula than pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of seven randomized controlled trials. *HPB (Oxford)* 2015; 17 (2): 123-130
49. Xiong JJ, Tan CL, Szatmary P, et al. Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2014; 101 (10): 1196-1208
50. Clerveus M, Morandeira-Rivas A, Picazo-Yeste J, et al. Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg* 2014; 18 (9): 1693-1704
51. Hallet J, Zih FS, Deobald R, et al. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB (Oxford)* 2015; 17 (2): 113-122
52. Shahzad N, Chawla TU, Begum S, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: A review article and meta-analysis of randomized controlled trials. *IJS Short Rep* 2018; 3: 43-51
53. Jin Y, Feng YY, Qi XG, et al. Pancreatogastrostomy vs pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: An updated meta-analysis of RCTs and our experience. *World J Gastrointest Surg* 2019; 11 (7): 322-332
54. Ratnayake CBB, Wells CI, Kamarajah SK, et al. Critical appraisal of the techniques of pancreatic anastomosis following pancreaticoduodenectomy: A network meta-analysis. *Int J Surg* 2020; 73: 72-77
55. Strasberg S, Drebin J, Mokadam N, et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: Effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194 (6): 746-758
56. Wang Q, He XR, Tian JH, Yang KH. Pancreatic duct stents at pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis. *Dig Surg* 2013; 30 (4-6): 415-424
57. Zhou Y, Zhou Q, Li Z, Chen R. Internal pancreatic duct stent does not decrease pancreatic fistula rate after pancreatic resection: A meta-analysis. *Am J Surg* 2013; 205 (6): 718-725
58. Shrikhande S, Sivasanker M, Friess H, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2017; 161 (5): 1221-1234

#### 4.2. ХИРУРГИЯ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН КАРЦИНОМ НА ТЯЛО И ОПАШКА НА ПАНКРЕАС

*Васил Михайлов*

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

**PICO 1.** При хирургия за панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) първичната туморна локализация в тяло и опашка, сравнена с локализация в глава, притежава ли прогностична стойност за терапевтичен изход?

**PICO 2.** При резектабилен ПДАК на тяло и опашка неоадювантна химиотерапия (НХТ), сравнена с начална хирургия, демонстрира ли онкологична полза за обща преживяемост (ОП)?

**PICO 3.** При резектабилен ПДАК на тяло и опашка отворена, лапароскопска и роботизирана дистална панкреатектомия демонстрират ли сравнима ефективност по отношение на интраоперативни и постоперативни резултати?

**PICO 4.** При резектабилен ПДАК на тяло и опашка антеградната модулирана панкреато-спленектомия, сравнена с стандартна ретроградна панкреато-спленектомия, демонстрира ли онкологична полза?

**PICO 5.** При дистална резекция на панкреас затваряне на панкреатичния остатък с механичен съшивател, сравнен с ръчен шев, показва ли предимства по отношение на честота на постоперативни панкреатични фистули (ПОПФ)?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** В метаанализ са използвани общо 93 проучвания върху 254429 пациенти.<sup>1</sup> Дългогодишната прогноза при локализация на ПДАК в глава на панкреаса е по-добра в сравнение с локализация в тяло/опашка (HR 0.96; 95%CI 0.92-0.99,  $p = 0.02$ ). Обединеният показател за HR от 0.95 (95% CI 0.92-0.99,  $p = 0.02$ ) в мултивариационен анализи

(77 публикации) показва, че локализацията в глава на панкреас е независим прогностичен фактор за преживяемост. Разликата е по-отчетлива в по-новите проучвания. При пациенти в клиничен стадий IV или локалноавансирани тумори не се отчита подобна разлика.

**PICO 2.** Ефективността на НХТ, сравнена с първоначално хирургично

лечение, при пациенти с ПДАК остава противоречива. В метаанализ са идентифицирани 1586 статии (24 са селектирани за пълен анализ) и 6 рандомизирани проучвания, сравняващи оперативно лечение и НХТ.<sup>2</sup> Включени са общо 850 пациенти, от които 411 (48.3%) са третирани с НХТ, а 439 (51.6%) са претърпели оперативно лечение преди химиотерапия. От 6 проучвания 4 включват пациенти с първично резектабилни тумори, едно – гранично резектабилни и едно – първично резектабилни и гранично резектабилни. Четири проучвания използват неoadjuвантно хлъчехимиолечение, а две – само системна химиотерапия. Всички терапии са базирани на *gemcitabine* и нито едни не използва *mFOLFIRINOX* или *gemcitabine/nab-paclitaxel*. Средната преживяемост при всички проучвания е по-висока при пациенти, подложени на НХТ, в сравнение с оперирани: 25.4 (95%CI 22.4-28.7) срещу 19.4 (95%CI 17.2-21.8),  $p < 0.001$ ). От друга страна, сред пациенти, подложени на оперативно лечение, НХТ увеличава шанса за R0-резекция (RR 1.51; 95%CI 1.18-1.93,  $I^2$  0%) и увеличава броя на негативни лимфни възли (RR 2.07; 95%CI 1.47-2.91,  $I^2$  12.3%). Три проучвания съобщават за усложнения от *степен*  $\geq 3$  след оперативно лечение с вариация от 11.1% до 31.56% при пациенти, подложени на НХТ, и от 16.7% до 65.2% при тези, подложени само на оперативно лечение.

**РІСО 3.** В систематичен и метаанализ 17 нераandomизирани клинични проучвания, включващи 2133 пациенти, отговарят на критерии за допус-

мост.<sup>3</sup> Сравнена с лапароскопска дистална панкреатектомия, роботизираната техника е свързана с по-дълго оперативно време ( $p = 0.018$ ), по-кратък болничен престой ( $p = 0.030$ ) и по-висока честота на съхранение на далака ( $p = 0.022$ ). Роботизираната дистална панкреатектомия е свързана с по-кратък болничен престой ( $p = 0.014$ ) и по-ниска честота на усложненията ( $p = 0.034$ ) в сравнение с отворена дистална панкреатектомия. Не се откриват статистически значими разлики между техниките по отношение на средна кръвозагуба, честота на тежки усложнения и честотата на ПОПФ-и.

**РІСО 4.** Данни от систематичен анализ включват 13 проучвания с 354 пациенти, подложени на радикална антеградна модулна панкреато-спленектомия (РАМПС).<sup>4</sup> Общата честота на усложнения и 30-дневната смъртност е съотв. 40% и 0%. Честотата на R0-резекция е 88%, средният брой отстранени лимфни възли е 21, а средната 5-годишна преживяемост е 37%. Резултатите от метаанализа показват, че РАМПС е свързана със достоверно по-ниска интраоперативна кръвозагуба (OR 195.2; 95%CI 223.27–167.13,  $p < 0.001$ ), по-голям брой премахнати лимфни възли (OR 6.19; 95%CI 3.72-8.67),  $p < 0.001$ ) и по-висок процент на R0-резекции (OR 2.46; 95%CI 1.13-5.35,  $p = 0.02$ ) в сравнение със стандартната.

**РІСО 5.** Постоперативна панкреасна фистула е най-често усложнение след дистална панкреатектомия. В метаанализ са включени 8301 проучвания, като 10 от тях са рандомизирани, 11 са проспективни и 59 – ретрос-



пективни.<sup>5</sup> Затваряне на панкреасния чукан със съшивател (26% срещу 31%; OR 0.73,  $p = 0.02$ ), комбинация от степлер и шев (30% срещу 33%; OR 0.70,  $p = 0.05$ ) и анастомоза с черво (14% срещу 28%; OR 0.51,  $p = 0.02$ ) са свързани с по-ниска честота на постоперативни фистули в сравнение само с обшиване. Спленосъхраняваща (със спленектомия или лапароскопска) отворена дистална панкреатектомия, TachoSil<sup>®</sup>, фибриново лепило или биологично усилен степлер (Seamguard<sup>®</sup>) не повлияват честотата на усложнението след

дистална панкреатектомия. От друга страна, автоложни графтове, поставени на резекционната повърхност (фалциформен лигамент/серомускуларен пач), водят до по-ниска честота на ПОПФ в сравнение с липсата им (21.9% срещу 25,8%; OR 0.60,  $p = 0.006$ ). Селективно зашиване/клипсиране на панкреасен канал по време на затваряне на панкреасния чукан предпазва от тежки ПОПФ-и ( $p = 0.02$ ).

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- PICO 3. При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на тяло и опашка клиницистите трябва да обсъждат роботизирана или лапароскопска дистална резекция на панкреас [ниско качество на доказателства].
- PICO 4. При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на тяло и опашка клиницистите трябва да извършват радикална антеградна модулна панкреатоспленектомия [високо качество на доказателства].

### СЛАБА

- PICO 1. При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на тяло и опашка клиницистите биха могли да вземат предвид прогностичната стойност на локализацията на тумора [ниско качество на доказателства].
- PICO 2. При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на тяло и опашка клиницистите биха могли да обсъждат с пациента използване на неoadюванта химиотерапия [ниско качество на доказателства].

**СЛАБА**

■ **PICO 5.** При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на тяло и опашка клиницистите биха могли да предлагат на пациента използване на механичен ушивател, панкреатична анастомоза или използване на фалциформен лигамент за затваряне на панкреасния чукан с цел снижение на честотата на постоперативни панкреасни фистули [ниско качество на доказателства].



*Оперативното лечение на пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином се извършва от мултидисциплинарен екип в специализирани центрове по панкреатична хирургия.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Tomasello G, Chidini M, Costanzo A, et al. Outcome of head compared to body and tail pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of 93 studies. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10 (2): 259-269
2. Cloyd J, Heh V, Pawlik T, et al. Neoadjuvant therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Medicine* 2020; 9 (4): 1129
3. Niu X, Yu B, Yao L, et al. Comparison of surgical outcomes of robot-assisted laparoscopic distal pancreatectomy versus laparoscopic and open resections: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg* 2019; 42 (1): 32-45
4. Zhou Y, Shi B, Wu L, Si X. A systematic review of radical antegrade modular pancreatosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *HPB (Oxford)* 2017; 19 (1): 10-15
5. Tieftrunk E, Demir IE, Schorn S, et al. Pancreatic stump closure techniques and pancreatic fistula formation after distal pancreatectomy: Meta-analysis and single-center experience. *PLoS ONE* 2018; 13 (6): e0197553

#### **4.3. ХИРУРГИЯ ПРИ ГРАНИЧНО РЕЗЕКТАБИЛЕН И ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛ КАРЦИНОМ**

*Никола Владов*

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

**PICO 1.** При панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) кои са най-сигурни критерии за диференциране на гранично резектабилен (ГРТ) от локално авансирал тумор (ЛАТ), оптимизиращи хирургичния подход?

**PICO 2.** При ГРТ резекции на порто-мезентериалната венозна ос, сравнени със стандартни панкреатични резекции, демонстрират ли съпоставими периперативни резултати и дългосрочна преживяемост?

**PICO 3.** При ГРТ артериална резекция и реконструкция, сравнени със стандартна панкреатична резекция, демонстрира ли оптимални следоперативни резултати и преживяемост?

**PICO 4.** При ПДАК, разположен в тяло и опашка, резекция на целиачна ос, сравнена със стандартна дистална панкреатектомия, демонстрира ли сравними периперативни и онкологични резултати?

**PICO 5.** При ПДАК, разположен в тяло и опашка, артериална резекция, сравнена със стандартна дистална панкреатектомия, демонстрира ли сравними кратко- и дългосрочни резултати?

**PICO 6.** При ГРТ/ЛАТ приложение на неoadювантно химио-/лъчелечение, сравнено с начална хирургия, подобрява ли периперативните резултати и преживяемостта?

##### **ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА**

**PICO 1.** Както при гранично резектабилен, така и при локално авансирал ПДАК туморите са локализиращи в панкреас, но може да са стенодипирни или да ангажират съседни съдови структури, като трункус целиакус, горна мезентериална артерия (ГМА), горна мезентериална или съотв.

порталната вена (ГМВ/ПВ). Според обобщената класификация на Americas Hepatopancreaticobiliary Association/Society for Surgery of the Alimentary Tract/Society of Surgical Oncology/National Comprehensive Cancer Network определящи критерии за ГРТ са следните: (1) ГМВ/ПВ е обхваната пристенно, циркулярно или е ангажиран малък сегмент от нея, позволяващо нейното безопасно резециране и реконструиране; (2) гастродуоденалната артерия е обхваната от тумора до хепаталната артерия, като може да е стенодопирен, но без да е ангажиран трункус целиакус; (3) ГМА е стенодопирна до тумора на по-малко от 180° от своята циркумференция. От друга страна, за ЛАТ се приемат тези тумори, при които не е възможно безопасно резециране и реконструиране на ГМВ/ПВ, или ангажирането на ГМА е повече от 180° от нейната циркумференция.<sup>1-3</sup> Тези критерии определят хирургичния подход спрямо конкретния случай. При ГРТ се прибегва до начална резекция, когато е възможно постигането на чисти резекционни линии (R0); в противен случай се предприема неоадювантна терапия. От друга страна, при ЛАТ се цели контрол на болестта с подобряване на преживяемостта.<sup>2</sup>

**РІСО 2.** Панкреатични резекции, комбинирани с венозни резекции и реконструкции, са приемливи процедури при ПДАК, тъй като се наблюдават позитивни и съпоставими периперативни резултати и дългосрочна преживяемост, сравними с тези при стандартните панкреатични резекции.<sup>4</sup>

В голям метаанализ са включени 52 серии с 6333 пациенти, претърпе-

ли операция за ПДАК.<sup>5</sup> От тях при 1646 е извършена васкуларна резекция поради засягане на ГМВ/ПВ. Резултатите показват пълна съпоставимост за периперативни усложнения, болничен престой, периперативна смъртност и преживяемост, но се наблюдава по-висока честота на ангажирани лимфни възли и по-ниска 5-годишна преживяемост в групата със съдови резекции. В друг метаанализ са включени 19 серии с 2247 пациенти, оперирани по повод ПДАК.<sup>4</sup> От тях при 666 са извършени съдови резекции. Резултатите показват, че периперативната смъртност, преживяемост и усложнения са напълно сравними, а в групата с венозни резекции дори се наблюдава по-ниска честота на постоперативни панкреасни фистули (ПОПФ-и). От друга страна, в тази група е налице по-продължително оперативно време и по-голяма кръвозагуба.

**РІСО 3.** Артериалната резекция (АР) и реконструкция при ПДАК се асоциира с лоши кратко – и дългосрочни резултати, като се потвърждава, че артериалното ангажиране е контраиндикация за панкреатична резекция.<sup>6</sup>

В систематичен и метаанализ са включени 26 публикации с общо 2609 пациенти, при 366 от които са извършени АР за ПДАК.<sup>6</sup> Резултатите посочват отчетливо по-висока периперативна смъртност, честота на усложнения и по-ниска преживяемост на АР както спрямо венозни, така и спрямо стандартни панкреасни резекции. В друг метаанализ, обхващащ 10206 пациенти с ПДАК, при 412 са извършени васкуларни процедури, а при 40

– AP.<sup>7</sup> И тук резултатите демонстрират, че честотата на усложнения и преживяемостта са в ущърб на артериалните резекции.

**PICO 4.** Ангажирането на трункус целиакус не трябва да се счита за категорична контраиндикация за резекция при ПДАК, разположен в дисталната част.<sup>8,9</sup>

В метаанализ на 24 серии с 1077 пациенти при 221 случаи е извършена дистална панкреатектомия с резекция на ЦО за ПДАК в тяло или опашка.<sup>8</sup> Резултатите показват, че липсва сигнификантна разлика за постоперативна смъртност, едногодишна преживяемост, честотата на ПОПФ-и, стомашна дилатация, кървене и реоперации, сравнени със стандартни дистални панкреатектомии.

**PICO 5.** Артериална резекция при дистална панкреатектомия за ПДАК демонстрира напълно сравними краткосрочни резултати спрямо стандарт-

ни процедури. От друга страна обаче, при AP се наблюдават по-лоши дългосрочни резултати.<sup>9</sup>

Метаанализ от 2020 г. показва, че процентът на постоперативни усложнения и периоперативна смъртност е напълно сравним, но от друга страна, преживяемостта е по-лоша в групата с AP.<sup>9</sup>

**PICO 6.** При предоперативно химиолъчелечение не се наблюдава сигнификантна разлика за периоперативни резултати спрямо начална хирургия, но по отношение на преживяемостта е налице предимство в полза на неoadювантна терапия.<sup>10-13</sup>


В метаанализ, освен по-добра преживяемост в групата с неoadювантна терапия, се докладва и по-висока честота на R0-резекции, по-малък брой ангажирани лимфни възли, по-висока честота на постигнати радикални резекции и по-ниска честота на ПОПФ-и.<sup>10</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- **PICO 1.** За диференциране на резектабилен от гранично резектабилен и локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да използват критериите на AHPBA/SSAT/SSO/NCCN [високо качество на доказателства].
- **PICO 2.** При гранично резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да обсъждат венозни резекции, съпоставими със стандартните панкреатични резекции по отношение на периоперативни резултати и преживяемост [умерено качество на доказателства].

СИЛНА	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RICO 3. При артериално ангажиране от панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите не трябва да извършват рутинно артериална резекция и реконструкция поради неблагоприятни кратко – и дългосрочни резултати [умерено качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 6. При гранично резектабилен и локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да обсъждат неоадювантна терапия поради сигнификантно по-добра преживяемост спрямо начална хирургия [умерено качество на доказателства].</li> </ul>
СЛАБА	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RICO 4. При дистален панкреасен дуктален аденокарцином с ангажиране на целиачна ос клиницистите биха могли да обсъждат резекция [високо качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 5. При селектирани пациенти с дистален панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат артериални резекции със сравними кратносрочни, но с по-лоши дългосрочни резултати спрямо стандартни резекции [умерено качество на доказателства].</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Определяне на гранично резектабилни панкреасни карциноми се извършва задължително след компютър-томографско изследване по стандартизиран панкреасен протокол.</i></li> <li>■ <i>При гранично резектабилни тумори клиницистите трябва да избират начална хирургия, когато е възможно постигане на съдова резекция; в противен случай трябва да обсъждат неоадювантна терапия.</i></li> <li>■ <i>При локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите не трябва да предприемат начална хирургична интервенция.</i></li> </ul>
---	---



- Извършване на съдови резекции трябва да се осъществява във високо специализирани центрове при стриктна и мултидисциплинарна селекция на пациенти.
- Артериална резекция с реконструкция не се препоръчва дори и при селектирани пациент, поради висок процент на усложнения и смъртност.
- Извършване на панкреасна резекция след неoadювантна терапия би могла да се обсъжда единствено при липса на прогресия на болестта (локална или далечна) и при добър пърформънс статус на пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lopez NE, Prendergast C, Lowy AM. Borderline resectable pancreatic cancer: Definitions and management. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (31): 10740-10751
2. Soweid AM. The borderline resectable and locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: Definition. *Endosc Ultrasound* 2017; 6 (Suppl 3): S76-S78
3. Zerbi A, Nappo G. The borderline resectable/locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: What should be the surgeon's choice? *Endosc Ultrasound* 2017; 6 (Suppl 3): S87
4. Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, et al. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J Surg* 2012; 36 (4): 884-891
5. Siriwardana HPP, Siriwardana AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br J Surg* 2006. doi:10.1002/bjs.5368
6. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011; 254 (6): 882-893
7. Worni M, Castleberry AW, Clary BM, et al. Concomitant vascular reconstruction during pancreatectomy for malignant disease: A propensity score-adjusted, population-based trend analysis involving 10 206 patients. *JAMA Surg* 2013; 148 (4): 331-338
8. Nigri G, Petruccianni N, Belloni E, et al. Distal pancreatectomy with celiac axis resection: Systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2021; 13 (8): 1967
9. Rebelo A, Budeyri I, Heckler M, et al. Systematic review and meta-analysis of contemporary pancreas surgery with arterial resection. *Langenbeck's Arch Surg* 2020; 405 (7): 903-919
10. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2018; 105 (8): 946
11. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2011; 15 (11): 2059-2069
12. Xu CP, Xue XJ, Liang N, et al. Effect of chemoradiotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy in resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140 (4): 549-559
13. Hu Q, Wang D, Chen Y, et al. Network meta-analysis comparing neoadjuvant chemoradiation, neoadjuvant chemotherapy and upfront surgery in patients with resectable, borderline resectable, and locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Radiat Oncol* 2019; 14: 120

#### 4.4. ХИРУРГИЯ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБИЛЕН КАРЦИНОМ

*Николай Белев*

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

**PICO 1.** При нерезектабилен панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) на глава профилактичната гастроентеростомия (ГЕС) демонстрира ли дългосрочна клинична полза за редукция на гастродуоденална обструкция?

**PICO 2.** При билиарна обструкция от ПДАК първоначален хирургичен билиарен байпас и билиарен стент демонстрират ли сравнима клинична полза по отношение на усложнения и преживяемост?

**PICO 3.** При нерезектабилен ПДАК с гастродуоденална обструкция извършването на палиативна ГЕС, сравнена с поставяне на саморазгъващ се метален стент (СЕМС), демонстрира ли клинични ползи по отношение на обща преживяемост (ОП), честота на реинтервенции, постоперативна смъртност и тежки постоперативни усложнения?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** В систематичен и метаанализ на три рандомизирани проспективни проучвания се сравнява профилактична ГЕС плюс билиодегестивна анастомоза при нерезектабилен ПДАК срещу пациенти без ГЕС, със или без билиодигестивен байпас.<sup>1</sup> Резултатите показват, че при профилактична ГЕС шансът за стомашно дуоденална обструкция в последващите месеци е сигнификантно по-нисък (OR 0.06; 95%CI 0.02-0.21,  $p < 0.001$ ). Честотата на постоперативни усложнения (постоперативно забавено стомашно из-

празване) (OR 1.93; 95%CI 0.57-6.53,  $p = 0.290$ ) и смъртност е една и съща за двете групи. Пациентите с профилактична ГАС имат с 3 дни по-дълъг болничен престой в сравнение с болните без стомашен байпас (95%CI 0.7-5.5,  $p = 0.010$ ). Според авторите профилактична ГЕС трябва да се извършва при пациенти, при които по време на хирургическа експлорация е преценен нерезектабилен ПДАК, защото тя редуцира в дългосрочен план гастродуоденалната обструкция, без да се влошават постоперативните резултати.



**PICO 2.** Систематичен и метаанализ интерпретира 2436 пациенти от 24 проучвания, в три от които ендоскопски пластмасов стент се асоциира с по-нисък риск от усложнения (RR 0.60; 95%CI 0.45-0.81), но с по-висок риск от повторна билиарна обструкция (RR 18.59; 95%CI 5.33-64.86) в сравнение с традиционен хирургичен байпас.<sup>2</sup> Не е открита разлика за техническа успеваемост (RR 1.01; 95%CI 0.95-1.07) и терапевтичен резултат (RR 1.00; 95%CI 0.93-1.08) между двата метода по отношение на механичния иктер. Релативният риск от усложнения е значимо редуциран при стентирани пациенти срещу тези с хирургически байпас (RR 0.60; 95%CI 0.45-0.81,  $p < 0.0007$ ). Тридесет-дневната смъртност показва тенденция в полза на стентирани болни (RR 0.58; 95%CI 0.32-1.04), без това да е статистически значимо ( $p = 0.07$ ). Релативният риск за повторна билиарна обструкция преди смъртта е в полза на хирургията – 18.59 (95%CI 5.33-64.86), което показва статистическа значимост ( $p < 0.00001$ ). Не е отчетена достоверна разлика за ОП и качество на живота в нито едно от проучванията. Средната преживяемост е 84-152 дни. Две от проучванията демонстрират по-кратък болничен престой при стентираната група. Втори метаанализ анализира 379 пациенти и показва значимо намаление на честотата на рецидивиращи билиарни обструкции след хирургически байпас в сравнение с ендоскопско стентирание (3.1% срещу 28.7%).<sup>3</sup> Голями усложнения и смъртност са по-чести след хирургически билиарен байпас, без това да има статистическа значимост (RR 1.54; 95%CI 0.87-2.71,  $p = 0.14$ ). Въпреки сравнимата ОП, дълго-

срочната преживяемост е свързана с повече болнично пролежаване при стентирани пациенти в сравнение с оперирани. Според авторите пациенти с нисък хирургически риск изглежда имат повече полза от хирургичен билиарен байпас, защото рискът от повторна билиарна обструкция и последващи болнични пролежавания е по-висок при стентирани.

**PICO 3.** Систематичен и метаанализ на 27 проучвания с 2354 пациенти интерпретира 1306 (55%) случая с поставен СЕМС и 1048 (44.5%) с извършена ГЕС по отношение на ОП, тежки постоперативни усложнения и постоперативна смъртност.<sup>4</sup> Техниката на ГЕС се свързва със значимо по-голяма преживяемост в сравнение със СЕМС (средна разлика 43 дни) (95%CI 12.00-73.70,  $p = 0.006$ ). Постоперативната смъртност (OR 0.55; 95%CI 0.27-1.16,  $p = 0.12$ ) и тежките постоперативни усложнения (OR 0.73; 95%CI 0.5-1.06,  $p = 0.10$ ) са сходни при двете групи изследвани болни. Средното време за възстановяване на оралния прием и болничния престой са по-кратки при СЕМС със средна разлика от 5 дни (95%CI 6.75-3.05,  $p < 0.001$ ), докато честотата на реинтервенции след СЕМС е три пъти по-висока (OR 2.95; 95%CI 1.70-5.14,  $p < 0.001$ ). Представения метаанализ показва предимства на палиативната ГЕС пред СЕМС по отношение на ОП и честота на реинтервенции при сравними постоперативни смъртност и усложнения.<sup>4,5</sup> Пациенти с малигна гастродуоденална обструкция и добро общо състояние трябва начално да бъдат обсъдени за палиативна ГЕС, вместо за СЕМС.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

- RICO 1. При нерезектабилен панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да обсъждат профилактична гастроентеростомия плюс билиодигестивна анастомоза с цел дългосрочна редукция на гастродуоденална обструкция [високо качество на доказателства].
- RICO 2. При селектирани пациенти с нерезектабилен панкреасен дуктален аденокарцином на глава клиницистите трябва да предпочитат хирургичен билиарен байпас пред билиарен стент с цел редукция на рецидивиращи билиарни обструкции [ниско качество на доказателства].
- RICO 3. При нерезектабилен панкреасен дуктален аденокарцином с гастродуоденална обструкция клиницистите трябва да предпочитат гастроентеростомия пред саморъзгъващ се метален стент с цел по-добра преживяемост и редукция на последващи реинтервенции [ниско качество на доказателства].



- *При интраоперативно установена нерезектабилност се препоръчва извършаване на профилактични гастроентеро – и хепатико-йеюноанастомоза.*
- *При нерезектабилен панкреасен дуктален аденокарцином с очаквана продължителност на живота над три месеца хирургична деривация се предпочита пред ендоскопска.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Huser N, Michalski C, Schuster T, et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 2009; 96 (7): 711-719
2. Moss AC, Morris E, Leyden J, et al. Malignant distal biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33: 213-221

3. Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A meta-analysis of randomized trials: Immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Sym Manag* 2014; 47: 307-314
4. 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. *Surgical Endoscopy* 2019; 33 (10): 3153-3164
5. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, et al. 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

#### 4.5. ХИРУРГИЯ ПРИ ЛОКАЛЕН РЕЦИДИВ

*Иван Василевски*

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

**PICO 1.** При радикално резециран панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) кои независими клиникопатологични фактори притежават прогностична стойност за рецидив?

**PICO 2.** При изолиран локален рецидив от ПДАК повторната резекция, сравнена с нехирургично лечение (химиолъчелечение, екстракраниално стероидно лъчелечение, най-добри поддържащи грижи), демонстрира ли клинична полза за преживяемост?

**PICO 3.** При локален рецидив от ПДАК нетермична аблация, сравнена със самостоятелна химиотерапия, демонстрира ли клинична полза за преживяемост?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Квантитативен анализ разглежда модел на рецидив и далечни метастази, като основна причина за неблагоприятен изход при ПДАК след куративно лечение.<sup>1</sup> Включени са 302 пациенти, като 173 са документирани като рецидиви със средна преживяемост от 24.7 месеца. Повече от половината случаи рецидивират около 12 месеца след хирургия, а черният дроб е най-често метастатично място. Чрез мултивариационна логистична регресия са изработени различни рискови фактори за рецидив според различни локации. Специфичната локализация на метастатични лимфни възли (ЛВ)

сигнификантно се свързва с различни модели на прогресия: метастатичен ЛВ15 е предиктор само за чернодробни (HR 6.39; 95%CI 1.29-31.52,  $p = 0.023$ ) и локален рецидив плюс далечни метастази (HR 8.51; 95%CI 1.27-59.11,  $p = 0.030$ ); метастатичен ЛВ18 е предиктор за локална прогресия (HR 8.97; 95%CI 1.48-54.23,  $p = 0.017$ ); ЛВ10 е предиктор само за чернодробни метастази (HR 15.96; 95%CI 1.89-134.86,  $p = 0.011$ ) и ЛВ14 е предиктор за множествени метастази (HR 7.38; 95%CI 1.61 – 33.74,  $p = 0.010$ ). Пациенти, получаващи адювантна химиотерапия, имат намалена вероятност от локал-

на прогресия (HR 0.18; 95%CI 0.08-0.42,  $p < 0.001$ ) и самостоятелни белодробни метастази (HR 0.14; 95%CI 0.02-0.83,  $p = 0.031$ ), сравнено с група без химиотерапия. Намален интервал до прогресия, повишено серумно ниво на СА19-9 и наличие на метастатичен АВ16 са независими предиктори за снижена обща преживяемост (ОП). Независимите прогностични фактори за прогресия включват: повишено ниво на серумен СЕА, локална прогресия, метастази само в черен дроб или бели дробове, локална плус далечна прогресия, множество метастази, метастатичен АВ16, образен размер на тумора, химиотерапия и TNM-стадиране. Подобни са и резултатите от друго голямо проучване, показващо, че химиотерапията се свързва с намалена честотата на локална прогресия и е независим предиктор за преживяемост без рецидив. В друго проучване обаче не се открива сигнификатна връзка между химиотерапия и определени места на рецидив и тя не е маркер за ОП.<sup>2</sup>

**PICO 2.** В систематичен и метаанализ върху 431 пациенти с рецидив, включващ 176 оперирани и 255 с неоперативно поведение, се установява, че цялостната преживяемост след рецидив (ПСР) е сигнификатно по-висока в групата с резекция (HR 1.99; 95%CI 1.54-2.56,  $I^2$  75.89%,  $p = 0.006$  и HR 2.05; 95%CI 1.48-2.83,  $I^2$  76.39%,  $p = 0.002$ ) със средна ОП от 28.7 месеца ( $p < 0.001$ ).<sup>3</sup> В друго проучване върху 1610 радикално оперирани по повод ПДАК рецидив е наблюдаван при 1346, като при 17.1% е локализиран. Пре-

живяемостта е по-добра при оперирани с изолиран рецидив – 28 срещу 12 месеца.<sup>4</sup> В друг систематичен анализ върху 12 проучвания ОП след повторна панкреатектомия е 14-35.5 месеца, достоверно по-висока спрямо нерезицирани пациенти.<sup>5</sup> В трети систематичен анализ при изолиран рецидив от ПДАК локалната резекция при рецидив е ефективна и сигурна при селектирани пациенти.<sup>2</sup> Постоперативният морбилитет и морталитет са съотв. 29% и 1%, а средната ОП е сравнително по-висока – 32 месеца спрямо други терапевтични избори, като химиотерапия например. Квантитативен анализ потвърждава потенциалната полза от хирургия чрез сравняване на резултати от хирургичен и други медицински подходи.<sup>6</sup> В обзор върху 19 публикации за панкреатектомия след рецидив на ПДАК показателят за цялостна ПСР на 1-ва, 3-та, и 5-а година след втора операция е съотв. 82.2%, 49.2% и 40.6%. В друг систематичен и метаанализ, интерпретиращ поведение при рецидивен ПДАК след резекция, се представя възможност за поведение при доказани опции от пет типа на лечение (резекция, химиотерапия, лъчелечение, поддържащи грижи и други съвременни методици) и е постигната най-добра преживяемост при комбиниран подход.<sup>7</sup> Средната ОП е статистически по-дълга при лечение с *nab-paclitaxel + gemcitabine* срещу самостоятелен *gemcitabine* (8.7 срещу 6.6 месеца,  $p < 0.001$ ), а при режим FOLFIRINOX срещу самостоятелен *gemcitabine* е 11.1 срещу 6.8 месеца ( $p < 0.001$ ).<sup>8,9</sup>

**PICO 3.** Липсва систематичен и/или метаанализ. В проспективно проучване върху 50 пациенти (40 с локално авансирал ПДАК и 10 с локален рецидив) средната преживяемост е 17 месеца и при двете групи ( $p = 0.02$ ) и 10 месеца след необратима електропорация (НЕП).<sup>10</sup> При наличие на индукционна химиотерапия с FOLFIRINOX преживяемостта достига до 14.9

месеца. Посредством перкутанна компютър-томографски навигирана НЕП при локално авансирал или рецидивен ПДАК е постигната преживяемост съотв. от 17 и 16 месеца. При перкутанна НЕП без лапароскопия не може да се отчете наличие на десиминирана болест.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СЛАБА

- **PICO 1.** При пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином след начална радикална хирургия клиницистите биха могли да използват независимата прогностичната стойност на локализация на метастатичните регионални лимфни възли, проведена адювантна химиотерапия и TNM-стадий [ниско качество на доказателства].
- **PICO 2.** При селектирани пациенти с изолиран рецидив от панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат резекция с цел удължаване на преживяемостта [ниско качество на доказателства].
- **PICO 3.** При локален рецидив на панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат добавяне на някои аблативни техники [много ниско качество на доказателства].



*Ранно диагностициране на локализиран рецидив е възможност за изработване на индивидуален терапевтичен подход с прилагане на мултимодална терапия, включваща химиотерапия, лъчелечение и резекция.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. He C, Huang X, Zhang Y, et al. A quantitative clinicopathological signature for predicting recurrence risk of pancreatic ductal adenocarcinoma after radical resection. *Front Oncol* 2019; 9: 1197
2. Groot VP, Santvoort HC, Rombouts SJ, et al. Systematic review on the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after surgery; re-resection, chemoradiotherapy and SBRT. *HPB (Oxford)* 2017; 19 (2): 83-92
3. Serafini S, et al. Systematic review and meta-analysis of surgical treatment for isolated local recurrence of pancreatic cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (6): 1277
4. Kim KS, Kwon J, Kim K, et al. Impact of resection margin distance on survival of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Res Treat* 2017; 49: 824-833
5. Hashimoto D, Chikamoto A, Ohmuraya M, et al. Pancreatic cancer in the remnant pancreas following primary pancreatic resection. *Surg Today* 2013; 44: 1313-1320
6. Moletta L, Serafini S, Valmasoni M, et al. Surgery for recurrent pancreatic cancer: Is it effective? *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (7): 991
7. Lee J-C, Ahn S, Cho IK, et al. *Management of recurrent pancreatic cancer after surgical resection: A protocol for systematic review, evidence mapping and meta-analysis*. *BMJ Open* 2018; 8: e017249
8. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: Long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (2): dju413
9. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364 (19): 1817-1825
10. Ruarus A, Vroomen L, Geboers B, et al. Percutaneous irreversible electroporation in locally advanced and recurrent pancreatic cancer (PANFIRE-2): A multicenter, prospective, single-arm, phase II study. *Radiology* 2020; 294 (1): 212-220

#### 4.6. ЦИТОРЕДУКЦИЯ С НІРЕС ПРИ ПЕРИТОНЕАЛНА КАРЦИНОМАТОЗА

Александър Юлианов

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

**PICO 1.** При пациенти с резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) добавяне на хипертермична интраперитонеална химиотерапия (НІРЕС) към радикална хирургия подобрява ли онкологичните резултати за преживяемост?

**PICO 2.** При перитонеални метастази от ПДАК циторедуктивна хирургия с НІРЕС демонстрира ли онкологична полза за преживяемост?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** При 20-30% от пациентите с ПДАК се установяват малигнени клетки в перитонеален смив, а всеки трети радикално опериран пациент развива перитонеални метастази в хода на болестта.<sup>1-3</sup> В систематичен анализ на 8 проучвания се идентифицират едва 40 пациенти с ПДАК, претърпели радикална резекция и профилактична НІРЕС. За тези пациенти се докладват 5% постоперативна смъртност, 30% следоперативни усложнения и обща 5-годишна преживяемост от 24%.<sup>4</sup>

**PICO 2.** Перитонеални метастази са втора по честота локализация на далечно ангажиране след чернодробни метастази при пациенти с ПДАК; установяват се при около 50% от пациентите в момента на диагностициране на първичен тумор.<sup>1,2</sup> Налице са два систематични анализа, обобщаващи проучвания за употреба на циторедуктивна хирургия и НІРЕС при пациенти с ПДАК.<sup>4,5</sup> *Brind'Amour et al.* идентифицират 37 пациенти със синхрон-

ни перитонеални метастази от ПДАК, претърпели циторедукция и НІРЕС и докладват нулева постоперативна смъртност, 38% тежки усложнения и обща преживяемост, варираща от 4 до 62 месеца.<sup>4</sup> Други 8 пациенти с метакронни перитонеални метастази са претърпели циторедукция с НІРЕС след конвертираща интраперитонеална химиотерапия; докладвана е средна обща преживяемост 27.8 месеца. Вторият систематичен обзор от *Lazertakis et al.* интерпретира едно проспективно кохортно и 3 ретроспективни проучвания, включващи 47 пациенти с перитонеални метастази от ПДАК, претърпели циторедуктивна хирургия с НІРЕС.<sup>5</sup> Регистрира се 8.5% постоперативна смъртност, 34% тежки усложнения и обща преживяемост, варираща от 2 до 62 месеца. Във всички проучвания липсват контролни групи, които да позволят адекватна преценка на онкологичните ползи от НІРЕС.



**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СЛАБА**

- RICO 1. При пациенти с резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите не трябва да прилагат адювантна НИРЕС [ниско качество на доказателства].
- RICO 2. При пациенти с перитонеални метастази от панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат прилагане на циторедуктивна хирургия с НИРЕС [ниско качество на доказателства].



*При пациенти с перитонеални метастази от панкреасен дуктален аденокарцином циторедуктивна хирургия с НИРЕС следва да се извършва само в рамките на клинично проучване.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Del Castillo CF, Warsaw L. Peritoneal metastases in pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 430-432
2. Yachida S, Iacobuzio-Donahue CA. The pathology and genetics of metastatic pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 413-422
3. Hishinuma S, Ogata Y, Matsui J and Ozawa I. Results of surgery and adjuvant radiotherapy for pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 143-150
4. Brind'Amour A, Webb M, Papanini M, et al. The role of intraperitoneal chemotherapy in the surgical management of pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review. *Clin Exp Metastasis* 2021; 38: 187-196
5. Larentzakis A, Anagnostou E, Georgiou K, et al. Place of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the armament against pancreatic adenocarcinoma: A survival, mortality and morbidity systematic review. *Oncology Letters* 2021; 21: 246



## 5 Системна терапия



5

СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

5.1. НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

*Марчела Колева*

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

**PICO 1.** При гранично резектабилен и локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) неоадювантна химиотерапия (НАХТ), сравнена с начална хирургия, демонстрира ли полза за частичен и пълен терапевтичен отговор?

**PICO 2.** При гранично резектабилен и локално авансирал ПДАК приложение на НАХТ, сравнена с начална хирургия, демонстрира ли клинична полза за хирургично лечение, дял на R0-резекция и остатъчни позитивни лимфни възли?

**PICO 3.** При гранично резектабилен и локално авансирал ПДАК приложение на НАХТ, сравнена с начална хирургия или адювантна терапия, демонстрира ли клинична полза за обща преживяемост (ОП)?

**PICO 4.** При гранично резектабилен и локално авансирал ПДАК приложение на НАХТ, сравнена с начална хирургия, демонстрира ли полза за следоперативни усложнения, болестност и смъртност?

**PICO 5.** При гранично резектабилен и локално авансирал ПДАК приложение на НАХТ с режим FOLFIRINOX, сравнен с *gemcitabine/nab-paclitaxel*, демонстрира ли клинична полза за дял на R0-резекция и преживяемост?

## ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**РІСО 1.** В два метаанализа за гранично резектабилен и локално авансирал ПДАК, включващи общо 150 проучвания, съотв. с 4394 и 1458 пациенти, са докладвани резекции при постигнати пълен или частичен отговор след НАХТ в около 1/3 от пациентите.<sup>1, 2, 20, 21</sup> Включени са ретроспективни и проспективни проучвания, анализиращи неoadювант-на лъчехимиотерапия, лъчетерапия или химиотерапия на пациенти с ПДАК, последвани от повторно обсъждане за хирургично лечение/резекция. Двама рецензенти независимо извличат данни и оценяват качеството на изследването. Сборните относителни рискове и 95% доверителни интервали са изчислени с помощта на модели на случайни ефекти. Първичните изходни оценки са пропорции на категориите туморен отговор и проценти на експлорация и резекция. При първоначално резектабилни пациенти радикалното оперативно лечение е увеличено в 3.8/3.6%, а при гранично резектабилни пациенти то е проведено в 30.6/20.9%. При първоначално нерезектабилни пациенти в 4.8% е постигната конверсия към резектабилност. И в двата метаанализа се отбелязва по-висок процент на постигната резектабилност след прилагане на комбинирани режими срещу монотерапия.

**РІСО 2.** В два метаанализа за гранично резектабилен и локално авансирал ПДАК е сравнена НАХТ с начална хирургия и е отчетено повишение

на дела на R0-резекция и остатъчни позитивни лимфни възли.<sup>3, 4, 22-25</sup> След първоначалното лечение 31.1% от пациентите с гранично резектабилна болест имат прогресия, докато 63.6% успешно се подлагат на резекция, която е свързана с подобрена преживяемост. Факторите, свързани с повишената вероятност за хирургична резекция, включват по-добър ECOG пърформанс статус и локализация на тумора в тяло на панкреас. Оценката на качеството на включените проучвания се основава на скалата Нюкасъл-Отава. Данните за нерезектабилна честота, честота на R0-резекция и честота положителни лимфни възли също са извлечени във всяко проучване за по-нататъшен анализ. Първият метанализ включва 11 проучвания с 9773 пациенти, а вторият – 39 проучвания с 1458 пациенти плюс резюмета от форуми на ASCO. Резултатите показват, че резекция е възможна в 84.2% от първоначално резектабилни тумори и в 23% с гранично резектабилна болест. Отбелязва се обобщена резекция в 80% при всички случаи, провели НАХТ; това важи и за постигане на стерилизация на регионални лимфни възли (L0). При прилагане на комбинирани режими е постигнат релативен риск (HR) от 0.51 при сигнификантност за R0 ( $p = 0.00001$ ) и за L0 ( $p = 0.0004$ ). Постулираните ползи от НАХТ включват: идентифициране на агресивни типове тумори, като по този начин се избягват безполезни операции, елиминирани на микрометастази, повишена честота на R0-резекция и повишен процент

на завършване на мултимодално лечение. Авторите посочват, че до 50% от пациентите не успяват да получат адювантна терапия.

**PICO 3.** В два метанализа на 14224 проучвания със 17596 пациенти с гранично резектабилен и локално авансирал ПДАК е интерпретирана НАХТ в сравнение с начална хирургия или с адювантна терапия.<sup>5, 6, 25</sup> Метаанализите показва благоприятни ефекти от неoadювантната терапия с удължена преживяемост в сравнение с първи подход с операция (HR 0.72; 95%CI 0.69-0.76). В допълнение, процентът на R0-резекция е значимо по-висок при пациенти, получаващи неoadювантна терапия (HR 0.51; 95%CI 0.47-0.55). Анализът на индивидуални данни предполага, че ОП е по-добра при пациенти, получаващи неoadювантна терапия ( $p = 0.008$ ). Резултатите демонстрират клинична полза за ОП с достоверно удължаване при всички групи: 23.3-30 месеца при локално авансирани първично резектабилни пациенти и 27.4-20.5 месеца при гранично резектабилни. Ползата от НАХТ, отчетена по скала SUCRA, се запазва до 0.84 на първа година и до 0.82 на пета година.

**PICO 4.** Според два метаанализа за гранично резектабилен и локално авансирал ПДАК приложението на НАХТ, сравнено с начална хирургия, демонстрира липса на покачване на следоперативни усложнения, болестност и смъртност.<sup>7, 8, 26</sup> Само с операция най-честите следоперативни усложнения

включват: забавено изпразване на стомаха (17-24%), панкреасна фистула (10-20%), анастомозни течове (0-15%), следоперативно кървене (2-13%) и инфекции/сепсис (17-20%). Само с операция смъртността е < 5%. При пациенти с НАХТ не се регистрира покачване на болестност и смъртност в сравнение с начална хирургия: инфекции – 17-20% за хирургия срещу 3-7% за НАХТ, кървене – 2-13% за хирургия срещу 2-12% за неoadювантно съчетано лъчехимиолечение; панкреасни фистули – 10-20% за хирургия срещу 3-4 % за НАХТ; перипанкреасен излив – до 15% за хирургия срещу 3-11% за НАХТ и смърт – до 5% при хирургия срещу до 4% за НАХТ, отчетена само в едно проучване.

**PICO 5.** В два метаанализа и в едно фаза III рандомизирано проучване за гранично резектабилен и локално авансирал ПДАК приложение на НАХТ с режим FOLFIRINOX, сравнен с *gemcitabine/nab-paclitaxel*, демонстрира клинична полза на FOLFIRINOX с дял на R0-резекция в над 83% и преживяемост до 34.2 месеца.<sup>9-11, 27</sup> Въпреки че процентът на резекция е сходен между отделните групи, има значително предимство за ОП на първа година от неoadювантна терапия. Отбелязва се, че FOLFIRINOX води до най-високата честота на ОП в сравнение с други неoadювантни терапии, макар и с по-висок процент на токсичност.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

- **PICO 1-4.** При гранично резектабилен и локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да обсъждат неoadювантна химиотерапия с цел постигане на пълен/частичен отговор, повишение на дела на R0-резекция, снижение на постоперативни усложнения и подобряване на преживяемостта [ниско качество на доказателства].
- **PICO 5.** За неoadювантна химиотерапия при гранично резектабилен и локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да предпочитат режим FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX с цел повишаване дела на R0-резекция и подобряване на преживяемостта [високо качество на доказателства].



- *Ако по време на неoadювантна химиотерапия липсва прогресия на болестта, трябва да се извърши преоценка за оперативно лечение с цел R0-резекция.*
- *Неoadювантна химиотерапия се провежда с четири цикъла на режим FOLFIRINOX, след което се прави рестадиране с компютър-томография и лабораторни показатели. Ако пациентът толерира химиотерапията и е отговорил на двумесечно лечение, режимът се продължава за още четири цикъла преди локална терапия.*
- *Режимът FOLFIRINOX е първи избор за неoadювантна химиотерапия при липса на противопоказания. Режими с gemcitabine + cisplatin се обсъжда при пациенти с известни мутации в BRCA1/2 – или PALB2-гени.*
- *Монохимиотерапия не се препоръчва в неoadювантен аспект.*



**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-
3. Klaiber U, Hackert T. Conversion surgery for pancreatic cancer-the impact of neoadjuvant treatment. *Front Oncol* 2020; 9: 1501
4. Scheufele F, Hartmann D, Friess H., et al. Treatment of pancreatic cancer-neoadjuvant treatment in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 32
5. Raufi AG, Manji GA, Chabot JA, et al. Neoadjuvant treatment for pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2019; 46 (1): 19-27
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
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
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
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
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
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. *JAMA Surg* 2020; 155 (9): 832-839
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
13. Pancreatic adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
14. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. 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, et al. 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, et al. 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
17. Gillen S, Schuster T, Meyer C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection. *Percentages* 2010; 7 (4): e1000267
18. Han-Xiang Zhan, Jian-Wei Xu, Dong Wu, et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Med* 2017; 6 (6): 1201-1219
19. Dhir M, Malhotra GK, Sohal DPS, et al. Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5520 patients. *World J Surg Oncol* 2017; 15: 183

20. MaoYe, QiZhang, YiwenChen, et al. Neoadjuvant chemotherapy for primary resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *HPB* 2020; 22 (6): 821-832
21. Bradley A, & Van Der Meer R. Upfront surgery versus neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer: Systematic review and bayesian network meta-analysis. *Scientific Reports* 2019; 9: 4354
22. Hank T, Sandini M, Ferrone CR, et al. Association between pancreatic fistula and long-term survival in the era of neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Surg* 2019; 154 (10): 943-951
23. Verma V, Li J, Lin Ch. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: Systematic review of postoperative morbidity, mortality, and complications. *Am J Clin Oncol* 2016; 39 (3): 302-313
24. Kamarajah SK, Bundred JR, Linet A, al. Systematic review and meta-analysis of factors associated with post-operative pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *ANZ J Surg* 2020; 90 (11): 2201-2210.
25. Janssen QP, Buettner S, Suker M, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and patient-level meta-analysis. *JNCI* 2019; 111 (8): 782-794.
26. Müller PC, Frey MC, Ruzza CM, et al. Pancreatic cancer: An appraisal of the current high-level evidence. *Pharmacology* 2021; 106: 143-153
27. Pusceddu S, Ghidini M, Torchio M, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus nab-paclitaxel and FOLFIRINOX in the first-line setting of metastatic pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2019; 11 (4): 484

## 5.2. АДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

Асен Дудов

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

**PICO 1.** При резециран панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) адювантна терапия с *gemcitabine* демонстрира ли полза за обща преживяемост (ОП)?

**PICO 2.** При резециран ПДАК адювантна химиотерапия и химиолъчелечение демонстрират ли сравнима полза за ОП?

**PICO 3.** При резециран ПДАК адювантна терапия с *gemcitabine* плюс *capecitabine*, сравнена със самостоятелен *gemcitabine*, демонстрира ли превъзходство за ОП?

**PICO 4.** При резециран ПДАК адювантна терапия с *gemcitabine* плюс *nab-paclitaxel*, сравнена със самостоятелен *gemcitabine*, демонстрира ли превъзходство за ОП?

**PICO 5.** При резециран ПДАК адювантна терапия с модифициран FOLFIRINOX, сравнена със самостоятелен *gemcitabine*, демонстрира ли превъзходство за ОП?

**PICO 6.** При резециран ПДАК кой времеви интервал до започване на адювантна химиотерапия корелира с най-добра преживяемост?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Метаанализ, включващ четири фаза III рандомизирани проучвания при пациенти с резециран ПДАК, оценява ролята на адювантно приложение на *gemcitabine* върху ОП.<sup>1</sup> Две проучвания сравняват лечението с *gemcitabine* с най-добри поддържащи грижи (НДПГ) и 2 проучвания сравняват *gemcitabine* с терапия с 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin. Обобщените

данни (n = 2017 пациенти) показват, че резултатите за ОП са хомогенни сред проучванията (Q 4.371; I<sup>2</sup> 31.37%; p = 0.224). Комбинираното съотношение на риска (HR) значимо фаворизира *gemcitabine* пред останалите лечения (HR 0.88; 95%CI 0.720-0.940, p = 0.014). Авторите заключават, че *gemcitabine* удължава ОП в сравнение с други лечения след резекция на ПДАК.

**PICO 2.** Метаанализ на 5 рандомизирани контролирани проучвания разглежда данни за ролята на адювантно химиолъчелечение и адювантна химиотерапия за ОП при резециран ПДАК.<sup>2</sup> Обобщената оценка на HR показва 25% достоверно снижение на риска от смърт при химиотерапия (HR 0.75; 95%CI 0.64-0.90,  $p = 0.001$ ) с медиана на ОП, оценена на 19.0 месеца (95%CI 16.4-21.1) със и 13.5 месеца (95%CI 12.2-15.8) без химиотерапия. Процентът на преживяемост на 2-ра и 5-а година се оценява съотв. на 38% и 19% със и 28% и 12% без химиотерапия. Обобщената оценка на HR не показва достоверна разлика в риска от смърт при приложение на химиолъчелечение (HR 1.09; 95%CI 0.89-1.32,  $p = 0.43$ ) с медиана на ОП, оценена на 15.8 месеца (95%CI 13.9-18.1) със и 15.2 месеца (95%CI 13.1-18.2) без химиолъчелечение. Процентът на преживяемост на 2-ра и 5-а година се оценява съотв. на 30% и 12% със и 34% и 17% без химиолъчелечение. Подгрупов анализ оценява, че химиолъчелечението е по-ефективно, а химиотерапията – по-малко ефективна при пациенти с положителни резекционни граници. Авторите заключават, че химиотерапията е ефективно адювантно лечение при ПДАК, но не и химиолъчелечението. Друг систематичен и мрежови метаанализ, включващ 9 проучвания, разглежда адювантно приложение на 5-FU, *gemcitabine*, тяхна комбинация с химиолъчелечение и самостоятелно химиолъчелечение при резециран ПДАК.<sup>3</sup> В сравнение с наблюдение, HR за смърт са съотв. 0.62 (95%CI 0.42–0.88) за 5-FU, 0.68 (95%CI 0.44-1.07) за

*gemcitabine*, 0.91 (95%CI 0.55-1.46) за химиолъчелечение, 0.54 (95%CI 0.15-1.80) за химиолъчелечение плюс 5-FU и 0.44 (95%CI 0.10-1.81) за химиолъчелечение плюс *gemcitabine*. Делът на пациенти с позитивни лимфни възли е обратно свързан с ползата за ОП от адювантните лечения. След корекция за този фактор 5-FU (HR 0.; 95%CI 0.49-0.84) и *gemcitabine* (HR 0.59; 95%CI 0.41-0.83) подобряват ОП в сравнение с наблюдение, докато химиолъчелечението води до по-лоша преживяемост, отколкото 5-FU (HR 1.69; 95%CI 1.12-2.54) или *gemcitabine* (HR 1.86; 95%CI 1.04-3.23). Химиолъчелечение плюс *gemcitabine* е най-токсично, демонстрирайки достоверно повече хематологични странични ефекти от химиолъчелечение плюс 5-FU (OR 13.33, 95%CI 1.01-169.36). Химиолъчелечение плюс химиотерапия е по-малко ефективна за удължаване на ОП и е по-токсична от самостоятелно приложение на химиотерапия.

**PICO 3.** В проучване ESPAC-4 са рандомизирани 730 пациенти за адювантен *gemcitabine* – самостоятелно или заедно с перорален *capecitabine* – за 6 цикъла.<sup>4</sup> След средно време за проследяване от 43 месеца се отчита удължаване на ОП до 28.0 месеца чрез добавяне на *capecitabine* (95%CI 23.5-31.5) срещу 25.5 месеца в контролно рамо (95%CI 22.7-27.9), което води до умерено клинично HR 0.82 (95%CI 0.68-0.98,  $p = 0.032$ ). Тъй като кривите за преживяемост се разделят късно, 5-годишната ОП е подобрена (съотв. 28.8% срещу 16.3%), но разликата на 2-ра година е по-малка от 2%. Ползата

от комбинирано лечение изглежда се ограничава до пациенти, претърпели R0-резекции (39.5 срещу 27.9 месеца,  $p < 0.001$ ), за разлика от тези с R1-резекции (23.7 срещу 23.0 месеца,  $p$  ns). Метаанализ, включващ 6 рандомизирани клинични изпитвания, сравнява адювантно лечение с *gemcitabine* спрямо 5-FU/*leucovorin*, S-1, *gemcitabine* + *capecitabine*, *gemcitabine* + *erlotinib* и *gemcitabine* + *uracil/tegafur*.<sup>5</sup> Резултатите показват, че липсва разлика в ОП (HR 0.87; 95%CI 0.70-1.07,  $p = 0.19$ ) и преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 0.85; 95%CI 0.71-1.02,  $p = 0.08$ ).

**PICO 4.** Липсват систематичен и/или метаанализ. Фаза III проучване АРАСТ, включващо 866 пациенти, оценява като първична крайна цел показателя преживяемост без болест (ПББ) при адювантно приложение на *gemcitabine* плюс *nab-paclitaxel* (GemNab) спрямо самостоятелен *gemcitabine*.<sup>6</sup> Изчислената от независим преглед ПББ е 19.4 месеца в рамото на GemNab и 18.8 месеца в референтното рамо (HR 0.88; 95%CI 0.729-1.063,  $p = 0.1824$ ). В междинния анализ ОП е съответно 40.5 и 36.2 месеца в рамената на GemNab и *gemcitabine* (HR 0.82; 95%CI 0.680-0.996,  $p = 0.045$ ).

**PICO 5.** Липсват систематичен и/или метаанализ. Във фаза III проучване PRODIGE 24–ACCORD 24/CCTG PA 6 са рандомизирани 493 пациенти за модифициран FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) или самостоятелен *gemcitabine* с първична крайна цел ПББ.<sup>7</sup> Резултатите показват медиана на ПББ от 21.6 месеца в групата с mFOLFIRINOX и 12.8 месеца в групата

с *gemcitabine* (HR 0.58; 95%CI 0.46-0.73,  $p < 0.001$ ). На 3-та години ПББ е 39.7% при mFOLFIRINOX и 21.4% в групата с *gemcitabine*, а медианата на ОП е съответно 54.4 и 35.0 месеца (HR 0.64; 95% CI 0.48-0.86,  $p = 0.003$ ). В дялово отношение ОП на 3-та години е 63.4% в групата с mFOLFIRINOX и 48.6% в групата на *gemcitabine*. Авторите заключават, че адювантна терапия с mFOLFIRINOX води до достоверно по-дълга преживяемост с *gemcitabine*, за сметка на по-висока честота на нежелани реакции.

**PICO 6.** Метаанализ, включващ 34 проучвания с 141 853 пациенти, сравнява резултати при лечение с адювантна химиотерапия, приложена в рамките на (рано) или след (забавено) 6-8 седмици след хирургия за колоректален карцином, стомашен карцином и ПДАК.<sup>8</sup> Първичната крайна цел е ОП, а резултатите не отчитат полза от по-ранна химиотерапия при ПДАК (HR 1.0; 95%CI 1-1.01,  $p = 0.37$ ). Стартиране на адювантна химиотерапия в рамките на 6-8 седмици след хирургия корелира със значима полза за преживяемост при колоректален и стомашен карцином. Анализ на проучване ESPAC-3, оценяващ най-доброто време за започване на химиотерапия след хирургия и най-добрата продължителност, не открива достоверна разлика в ОП между пациенти, които са започнали химиотерапия в рамките на 8 седмици след операцията, и тези, започнали след 12 седмици, и предполага, че адювантната химиотерапия трябва да се отлага единствено, докато пациентът се възстанови напълно от операцията, стига да може да се прилага

пълен протокол.<sup>6</sup> В едно ретроспективно проучване, включващо 488 пациенти, резултатите от забавено стартиране на адювантна химиотерапия (12 седмици след операцията) са сравними с по-ранно приложение, но и двете възможности са по-добри от наблюдение.<sup>6</sup> Други ретроспективни проучвания показват, че времето на започване на адювантно лечение след хирургия не влияе върху ОП.<sup>6</sup> Проучване на Националната база данни за рака

на САЩ показва, че адювантна химиотерапия е свързана с подобрена ОП при пациенти с ПДАК в стадий I-III, дори ако е отложена до 24 седмици.<sup>6</sup> В друго проучване на същата институция обаче преживяемостта при пациенти, започнали адювантна терапия в рамките на 28 до 59 дни след първична хирургична резекция, е по-добра от тези, които са получавали адювантна терапия преди 28 дни или след 59 дни.<sup>6</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- PICO 1. При пациенти с резециран панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да прилагат адювантна терапия с *gemcitabine* [високо качество на доказателства].
- PICO 2. При пациенти с резециран панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите не трябва да прилагат адювантна химиотерапия след адювантно химиолъчелечение [умерено качество на доказателства].
- PICO 3. При пациенти с резециран панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да обсъждат адювантна терапия с *gemcitabine* плюс *capecitabine* [ниско качество на доказателства].
- PICO 4. При пациенти с резециран панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да обсъждат адювантна терапия с *gemcitabine* плюс *nab-paclitaxel* [ниско качество на доказателства].
- PICO 5. При пациенти с резециран панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да обсъждат с приоритет адювантна терапия с модифициран FOLFIRINOX [ниско качество на доказателства].

**СЛАБА**

**РІСО 6.** При пациенти с резециран панкреасен дуктален аденокарцином на клиницистите се предлага да започнат приложение на адювантна химиотерапия оптимално между 28 до 59 дни (при селектирани пациенти до шест месеца) след хирургия [ниско качество на доказателства].



- При подходящи пациенти режимът *mFOLFIRINOX* трябва да бъде адювантен терапевтичен вариант на първи избор след резекция на панкреасен дуктален аденокарцином.
- *Gemcitabine*-базиран дублет е вариант на адювантна химиотерапия за панкреасен дуктален аденокарцином при пациенти, неподходящи за *FOLFIRINOX*.
- Самостоятелно приложение на адювантен *gemcitabine* трябва да се използва само при пациенти, неподходящи за друга терапия.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Yu Z, Zhong W, Tan Z-M. Gemcitabine adjuvant therapy for resected pancreatic cancer: A meta-analysis. *Am J Clin Oncol* 2015; 38: 322-325
2. Stocken D, Buchler M, Dervenis C. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic Cancer. *British Journal of Cancer* 2005; 92: 1372-1381
3. Liao WC, Chien KL, Lin YL. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1095-1103
4. Fenocchio E, Filippi R, Lombardi P. Is there a standard adjuvant therapy for resected pancreatic cancer? *Cancers* 2019; 11: 1547
5. Chen H, He R, Shi X. Meta-analysis on resected pancreatic cancer: A comparison between adjuvant treatments and gemcitabine alone. *BMC Cancer* 2018; 18: 1034
6. Turpin A, el Amrani M, Bachet J-B. Adjuvant pancreatic cancer management: towards new perspectives in 2021. *Cancers* 2020; 12: 3866
7. Conroy T, Hammel P, Hebbar M. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2395-2406
8. Petrelli F, Zaniboni A, Ghidini A. Timing of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal, gastric, and pancreatic cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2019; 11: 550

### 5.3. НАЧАЛНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛА ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Радослав Мангалджиев

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

**PICO 1.** При авансирал или метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) начална моно – и/или комбинирана химиотерапия, сравнена с най-добри поддържащи грижи, демонстрират ли онкологична полза?

**PICO 2.** При авансирал или метастатичен ПДАК различни начални химиотерапевтични режими демонстрират ли превъзходство по отношение на терапевтична ефективност и токсичност?

**PICO 3.** При начална химиотерапия на авансирал или метастатичен ПДАК монотерапия с *gemcitabine*, сравнена с комбинация с втори цитотоксичен агент, демонстрира ли терапевтично превъзходство?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**PICO 1.** Съществуват голям брой рандомизирани контролирани проучвания, включващи химиотерапия за лечение на авансирал ПДАК. Метаанализ на 51 проучвания с 9970 пациенти интерпретира различни терапевтични подходи, сравнявайки ги както следва: (1) химиотерапия срещу най-добри поддържащи грижи (НДПГ); (2) 5-*fluorouracil* (5-FU) срещу 5-FU-комбинирана химиотерапия; (3) *gemcitabine* срещу 5-FU; (4) монотерапия с *gemcitabine* срещу комбинирана химиотерапия.<sup>1</sup> Основна крайна цел е обща преживяемост (ОП). Изводите на авторите са следните: (1) химиотерапия подобрява ОП в сравнение с НДПГ (HR 0.64; 95%CI 0.42-0.98). Комбинирана 5-FU-ба-

зирана химиотерапия не води до по-добра ОП в сравнение със самостоятелен 5-FU (HR 0.94; 95%CI 0.82-1.08); (2) липсват достатъчно доказателства за разлика в преживяемост между *gemcitabine* и 5-FU, но широкият показател за 95%CI включва клинично важни разлики в двете посоки, което затруднява ясен извод (HR 0.75; 95%CI 0.42-1.31); (3) ОП се подобрява след комбинирана химиотерапия с *gemcitabine* в сравнение с монотерапия (HR 0.91; 95%CI 0.85-0.97). Авторите формулират заключение, че е налице достоверна полза за ОП от химиотерапия в сравнение с НДПГ и за комбинации с *gemcitabine* срещу монотерапия, което подкрепя използването му в комбиниран режим.



**РІСО 2.** Метаанализ на 20 рандомизирани контролирани проучвания сравнява ефикасност и токсичност на различни химиотерапевтични схеми за лечение на авансирал или метастатичен ПДАК.<sup>2</sup> Включени са 12 химиотерапевтични режима: *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-FU + *leucovorin*), *gemcitabine* + *oxaliplatin* и *gemcitabine* + *pemetrexed*. По-висока степен на обективен отговор (COO) се наблюдава при пациенти, лекувани с режимите *gemcitabine* + S-1 и FOLFIRINOX. Регистрира се по-ниска честота на тромбоцитопения при пациенти, лекувани със S-1. Режимите на *gemcitabine* + S-1 и FOLFIRINOX демонстрират по-добра краткосрочна и дългосрочна ефикасност от другите химиотерапевтични схеми. Режимът S-1 е с най-ниска хематологична токсичност, докато *gemcitabine* + *nab-paclitaxel*, FOLFIRINOX и *gemcitabine* + *pemetrexed* имат по-висока честота на нехематологична токсичност сред 12 режима на химиотерапия. Ефективността на схемите с *gemcitabine* + S-1 и FOLFIRINOX е по-добра при пациенти с авансирала или метастатична болест, докато FOLFIRINOX и *gemcitabine* + *pemetrexed* имат относително по-висока честота на токсичност в сравнение с други режими. Въпреки че FOLFIRINOX се счита за стандарт при авансирал или метастатичен ПДАК, режимът не може да се прилага при всички пациенти поради високата си токсичност. Допълнителни доказателства показват, че кратко-

срочната ефективност на *gemcitabine* + *cisplatin* и *gemcitabine* + *capecitabine* са по-добри в сравнение с други схеми на химиотерапия, а комбинация от *gemcitabine* + *cisplatin* показва COO от 11-26.4%, която е по-добра от самостоятелен *gemcitabine*, а медианата на преживяемост е 7.1-8.2 месеца. Според авторите комбинация *gemcitabine* + *capecitabine* може да се разглежда като стандарт на първа линия за лечение, демонстрирайки забележителна тенденция за подобряване на ОП. Рандомизирани клинични проучвания показват ползи за преживяемост при комбинирана терапия срещу самостоятелен *gemcitabine*; въпреки това, сравнителните ползи и вреди от различните комбинирани режими не са ясни. В друг систематичен и метаанализ, включващ 23 проучвания с 9989 пациенти, е оценена сравнителната безопасност и ефикасност на 19 химиотерапевтични схеми за лечение на авансирал ПДАК; за референтен сравнител е използван *gemcitabine*.<sup>3</sup> Главни цели са ОП, преживяемост без прогресия (ПБП) и безопасност, включително фебрилна неутропения, неутропения, повръщане, диария, умора и сензорна невропатия от степену 3-4. Резултатите показват, че FOLFIRINOX, PEFG (*gemcitabine* + *cisplatin* + *epirubicin* + 5FU), NAB-P (*gemcitabine* + *nab-paclitaxel*), *gemcitabine* + *erlotinib* ± *bevacizumab*, *gemcitabine* + *capecitabine* и *gemcitabine* + *oxaliplatin* корелират със статистически значими подобрения в ОП и ПБП в сравнение с *gemcitabine* и няколко други лечения. Това са схеми, демонстриращи най-добри резултати за преживяемост сред всички изпитвани лечения. Не се откриват достоверни разлики при други комби-


нирани химиотерапевтични режими. Като цяло, комбинираните терапии имат по-висока токсичност от *степен 3-4* в сравнение със самостоятелен *gemcitabine*. Без да има директни сравнения, авторите заключават, че някои комбинираните схеми могат да предложат по-големи ползи при авансирал ПДАК, отколкото други. За по-пълно изясняване на сравнителните ползи и вреди от различните комбинираните режими е необходимо провеждане на сравнителни проучвания или метаанализ на данни на ниво пациент.

**РІСО 3.** Систематичен и метаанализ на 27 рандомизирани контролирани проучвания с 7343 пациенти изследва ефикасност и безопасност на комбинирана *gemcitabine*-базирана химиотерапия в сравнение с монотерапия.<sup>4</sup> Резултатите показват, че комбинираната терапия достоверно подобрява ОП (HR 0.89; 95%CI 0.85-0.94,  $p < 0.0001$ ), ПБП (HR 0.80; 95%CI 0.73-0.88,  $p < 0.0001$ ) и СОО (RR 1.83; 95%CI 1.62-2.07,  $p < 0.0001$ ) в сравнение с монотерапия с *gemcitabine*. Подгрупов анализ предполага, че противотуморната активност се различава между комбинираните схеми: дублетни схеми на *gemcitabine* плюс таксан и *gemcitabine* плюс флуоропиримидин, по-специално перорален флуоропиримидин, водят до достоверна полза за ОП. От друга страна, комбинация на *gemcitabine* с други цитотоксични агенти, като платинови комплекси или инхибитори на топоизомераза, не успява да намали риска от смърт. Комбинираната терапия причинява повече токсичност от *степен 3-4*, включително неутропения, тромбоцитопения, повръщане, диария и умора. Авторите заключават, че дублетни *gemcitabine*-базираните схеми демонстри-

рат превъзходство над монотерапия по отношение на обща ефективност, но са свързани с повишена токсичност. Различни комбинации показват различна антигуморна активност, като дублетни схеми на *gemcitabine* в комбинация с таксан или флуоропиримидин (по-специално с орален флуоропиримидин) осигуряват значими ползи за преживяемост при лечение на първа линия. В друг систематичен анализ са идентифицирани 13 клинични проучвания върху пациенти с авансирал или метастатичен ПДАК, лекувани с GemCap (*gemcitabine* + *capecitabine*).<sup>5</sup> Анализирани са данни за ОП, ПБП, едногодишна преживяемост, СОО, степента на контрол на болестта (СКБ) и нежелани събития. В сравнение с монотерапията с *gemcitabine* показателят HR при лечение с GemCap за ОП и ПБП е съответно 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, СОО и СКБ за GemCap са съответно 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 монотерапия с *gemcitabine*. Най-чести хематологични токсичности от *степен ≥ 3* при комбинирана терапия с GemCap са неутропения (19.7%), левкоцитопения (7.9%) и анемия (4.9%), а най-чести нехематологични токсичности от *степен ≥ 3* са синдром ръка-крак (6.3%), умора (5.7%) и гадене (4.8%). Авторите заключават, че комбинираната терапия с GemCap има добра активност и може да бъде по-уместна лечебна стратегия на първа линия в сравнение с монотерапия с *gemcitabine*.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<p><b>СИЛНА</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 1. За системна терапия от първа линия на локално авансирал или метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да използват комбинирани химиотерапевтични режими с цел удължаване на преживяемостта [високо качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 3. За системна терапия от първа линия на локално авансирал или метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да използват дублетни режими на базата на <i>gemcitabine</i> [високо качество на доказателства].</li> </ul>
<p><b>СЛАБА</b></p>	<p>PICO 2. За системна терапия от първа линия на локално авансирал или метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат следните комбинирани режими: FOLFIRINOX, PEFG (<i>gemcitabine/cisplatin/epirubicin/5-FU</i>), NAV-P (<i>gemcitabine/nab-paclitaxel</i>), <i>gemcitabine/erlotinib ± bevacizumab</i>, <i>gemcitabine/capecitabine</i> и <i>gemcitabine/oxaliplatin</i> [умерено качество на доказателства].</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>При липса на директни сравнения някои комбинирани химиотерапевтични режими могат да предложат по-големи ползи при начално лечение на локално авансирал или метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином, отколкото други, но като цяло, комбинираните терапии имат по-голяма токсичност от степен 3-4.</i></li> <li>■ <i>При нерезектабилен локално авансирал или метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином дублетните схеми на <i>gemcitabine</i> с таксан или флуоропиримидин, по-специално орален флуоропиримидин, осигуряват на първа линия достоверни ползи по отношение на преживяемост при пациенти, неподходящи за FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX.</i></li> </ul>
---	--

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. Liu G-F, Li G-J, Zhao H. 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
3. Gresham GK, Wells GA, Gill S, et al. Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2014; 14: 471
4. Zhang X-W, Ma Y-X, Sun Y, 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
5. Xiao B-Y, Wang B-Ch, Lin G-H, 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

#### 5.4. ПОДДЪРЖАЩА ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Ася Консулова

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

**PICO 1.** При авансирал панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) кои предиктивни биомаркери и/или клинични характеристики трябва да бъдат анализирани за селекция на пациенти, подходящи за поддържащо системно лечение след първа линия?

**PICO 2.** При метастатичен ПДАК с герминативна (gm) или соматична (sm) мутация в *BRCA 1/2*, отговорил на първа линия платина-базирана химиотерапия (ХТ), поддържащо лечение с *olaparib* демонстрира ли полза за преживяемост?

**PICO 3.** При метастатичен ПДАК без патогенни таргетни мутации, отговорил на първа линия платина-базирана химиотерапия (ХТ), поддържаща химиотерапия със или без деескалация на цитостатици демонстрира ли полза за преживяемост?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**PICO 1.** Липсват систематични и/или метаанализи. 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. Фаза III проспективно рандомизирано проучване установява честота на *gmBRCA 1/2* в 7.5% от изследваните 3315 пациенти<sup>1</sup>, фаза I-II проучвания установяват онкогенни фузии в *NTRK 1, 2* и *3* в 0.34%<sup>2-4</sup>, *MSI* или дефицит в гените за поправка на

ДНК (*dMMR*) при 0.8%.<sup>5</sup>

**PICO 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 статистически значимо удължаване на преживяемост без прогресия (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>1</sup> От междинен анализ липсва полза за удължаване на обща преживяемост

(ОП) – 18.9 срещу 18.1 месеца (HR 0.91; 95%CI 0.56-1.46,  $p = 0.68$ ), 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%.<sup>1</sup> 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>6</sup> Честотата на странични явления от *степен*  $\geq 3$  е по-висока в рамото на лечение с *olaparib* (49 срещу 25%).

**PICO 3.** Липсват систематични и/или метаанализи. По принцип поддържащо системно лечение може да се обсъжда при всички пациенти с метастатичен 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. Фаза II проспективно клинично изпитване PRODIGE 35-PANOPTIMOХ 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-*fluorouracil* (5-FU) плюс *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 при 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> Рандомизирано клинично изпитване при 861 пациенти като първа линия системно лечение съобщава, че добавяне на *nab-paclitaxel* към *gemcitabine* води до статистически значимо удължаване на 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% на степента на обективен отговор (COO) ( $p < 0.001$ ). Най-значими странични явления от *степен*  $\geq 3$  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>10</sup> При по-възрастни пациенти (71-86 години) в добро общо със-

тояние (PS 0-1) след три 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 3 месеца, средна ПБП – 6.4 месеца и средна ОП – 13.4 месеца. Данни от фаза II рандомизирано клинично изпитване РАСТ-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* спрямо плацебо след първа линия. От друга страна обаче, е регистрирана полза в удължаване на едногодишната ОП с 5% (36% срещу 41%) и за двегодишната ОП с 15% (7% срещу 23%), което предполага, че антиангиогенезно лечение може да има полза при определена подгрупа пациенти.<sup>11</sup>

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ****СИЛНА**

- PICO 1. При панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да провеждат молекулярно-генетичен анализ за потенциални терапевтични таргети за поддържащо системно лечение или втора линия: *BRCA*, *NTRK* и *MSI (MMR)*. При метастатична болест поддържащо системно лечение трябва да се обсъжда при всички пациенти с ECOG PS ≤ 1 и без прогресия в рамките на 4-6 месеца [умерено качество на доказателства].
- PICO 2. При метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином 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].
- PICO 3. При метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином без наличен/неизследван предиктивен биомаркер и липса на прогресия след първа линия системна платина-базирана терапия клиницистите трябва да обсъждат поддържащо лечение с продължаване на системна химиотерапия [умерено качество на доказателства].



- Провеждане на молекулярно-генетичен анализ за търсене на таргетни генетични промени в BRCA, NTRK, включително и търсене на микросателитна нестабилност и дефицит в MMR-гените, се препоръчва с цел провеждане на поддържащо прицелно лечение и при възможен достъп до съответния таргетен медикамент.
- При пациенти с метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином 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.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. 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
3. 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
4. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15 (12): 731-747
5. 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
6. 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
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 administered 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 Clin Oncol* 2019; 2019. doi:10.1155/2019/5832309
10. 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
11. 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



**5.5. ВТОРА И ПОСЛЕДВАЩА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛА ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ**

*Желязко Арабаджиев*

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

**PICO 1.** При локално авансирал или метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) втора и последваща линия с *nal-irinotecan* и с режим FOLFOX демонстрират ли сравнима полза за обща преживяемост (ОП)?

**PICO 2.** При метастатичен ПДАК след FOLFIRINOX втора линия с режим *gemcitabine/nab-paclitaxel*, сравнен със самостоятелен *gemcitabine*, демонстрира ли превъзходство за ОП?

**PICO 3.** При метастатичен ПДАК след прогресия на първа линия химиотерапия избор на имунотерапия или NTRK-инхибитори демонстрира ли клинична полза по отношение на ОП?

**PICO 4.** При лечение от втора линия на авансирал или метастатичен ПДАК пърформанс статусът на пациента предиктор ли и за избор на схеми, базирани на *5-fluorouracil* (5-FU), *oxaliplatin* или *5-FU/leucovorin/nal-irinotecan*?

**PICO 5.** При авансирал или метастатичен ПДАК приложение на *gemcitabine*-базирана химиотерапия след FOLFIRINOX демонстрира ли клинична полза по отношение на ефективност и токсичност?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** Систематичен анализ на 11 рандомизирани контролирани проучвания с 454 пациенти оценява безопасност и ефикасност на режим FOLFOX за метастатичен ПДАК след предходна *gemcitabine*-базирана терапия и прави сравнение с ефекта от приложение на други терапевтични

режими.<sup>1</sup> Проведен е и метаанализ, за да се оцени ОП и резултатите да се сравнят спрямо комбинирана терапия с *nal-irinotecan*. Изходните оценки на пърформанс статус (PS) показват предиктивна стойност за ОП в 10 от 11 проучвания и стойност 1.0 корелира със средна ОП от 6.3 месеца (95%CI

5.4-7.4). След корекция за изходен PS режимът FOLFOX демонстрира сходна ефективност (95%CI 2.6-6.7) с режима 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin плюс *nal-irinotecan*: медиана на ОП – 6.1 месеца (95%CI 4.8-8.9). Неутропения и умора са най-често докладвани нежелани лекарствени реакции (НАР-и) от степен 3/4, свързани с приложение на режим FOLFOX. Авторите заключават, че изходната оценка за PS е силен прогностичен фактор при интерпретиране на ефикасност на 5-FU – и *oxaliplatin*-базирана терапия за ПДАК след прогресия на първа линия *gemcitabine*-базиран режим. Когато се отчита изходен PS, режимът FOLFOX има подобна ефективност и сравним профил на безопасност спрямо терапията с 5-FU и *nal-irinotecan*. Тези резултати предполагат, че след *gemcitabine* приложението на терапии, базирани на 5-FU и *oxaliplatin*, са приемлива и алтернативна възможност за лечение на втора линия при пациенти с добър PS (ECOG 0-1).

**PICO 2.** Систематичен и метаанализ на 16 проучвания анализира употребата на *gemcitabine*-базирана химиотерапия след FOLFIRINOX, оценявайки ефикасност и токсичност от лечението.<sup>2</sup> В обобщен анализ степента на обективен отговор (COO) е 10.8%, степента на контрол на болестта (СКБ) е 41.1%, а делът на токсичност от степен 3/4 е 28.6%. В подгрупов анализ *gemcitabine* плюс *nab-paclitaxel* корелира с по-добри резултати за COO (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 преживяемост без

прогресия (ПБП) варира от 1.9 до 6.4 месеца и е по-висока при комбинация *gemcitabine* плюс *nab-paclitaxel*. В заключение авторите предполагат, че *gemcitabine*-базирана химиотерапия след FOLFIRINOX вероятно превъзхожда най-добрите поддържащи грижи при авансирал ПДАК, а *gemcitabine* плюс *nab-paclitaxel* изглежда е по-активен от монотерапия с *gemcitabine*.

**PICO 3.** Липсват систематичен и/или метаанализ. Има доказателства, че PD-1-блокада с *pembrolizumab* може да бъде ефективна при тумори с дефицит на гена за възстановяване на ДНК-несъответствия (dMMR). Резултати от фаза II проучване върху пациенти с 12 различни авансирани карциномни локализации и с dMMR, включително ПДАК, установяват, че лечение с *pembrolizumab* води до трайни отговори (COO при 53% и пълнен отговор при 21%).<sup>3</sup> Подобни резултати са съобщени от фаза II проучване KEYNOTE-158.<sup>4</sup> Сред 27 неколоректални карциноми, включително ПДАК, при средно проследяване от 13.4 месеца се съобщава за COO – 34.3% (95%CI 28.3-40.8), медиана на ПБП – 4.1 месеца (95%CI 2.4-4.9 месеца) и средна ОП – 23.5 месеца. Три многоцентрови отворени изпитвания с едно рамо проучват ефикасност и безопасност на *larotrectinib* при тумори с фузии на гена на невротропин рецепторна киназа (NTRK).<sup>5</sup> Резултати за 17 вида карциномни локализации показват COO – 75% (95%CI 61-85); след 9.4 месеца 86% от участниците претърпяват лечебна операция или продължават лечението, а на първа година 55% са без прогресия и с профил на минимална токсич-

ност. Актуализирани данни съобщават, че процентът на пациенти с СОО е 79% (95%CI 72-85), а 16% демонстрират пълен отговор. Данни от три фаза I-II проучвания (ALKA-372-001, STARTRK-1 и STARTRK-2) ситуират друг NTRK инхибитор – *entrectinib* – със СОО от 57.4% и средна продължителност на отговора (СПО) от 10.4 месеца.<sup>6</sup>

**РІСО 4.** Проведен е систематичен и метаанализ на 11 рандомизирани контролирани проучвания (n = 454) за безопасност и ефикасност на режим FOLFOX при метастатичен ПДАК след предшестваща *gemcitabine*-базирана терапия.<sup>7</sup> Данните са интерпретирани с корекция на ефективността според пърформанс статуса (PS) на пациентите при оценка на ОП и сравняване на резултатите с комбинирана терапия с *nal-irinotecan*; крайни цели са ОП и тежки нежелани събития, свързани с лечението. Резултатите установяват средна ОП от 6.3 месеца (95%CI 5.4-7.4). След корекция според изходен PS режимът FOLFOX демонстрира подобен лечебен ефект (медиана на ОП 2.6-6.7 месеца) спрямо схема 5-FU + *leucovorin* + *nal-irinotecan* (медиана на ОП 6.1 месеца; 95%CI 4.8-8.9). Най-често докладваните тежки нежелани събития са неутропения и умора от *степен 3/4*, свързани с режим FOLFOX. Заключението на авторите е, че изходният PS е силен прогностичен фактор при интерпретиране на ефикасност на 5-FU – и *oxaliplatin*-базирана тера-

пия след прогресия на първа линия *gemcitabine*-съдържаща химиотерапия. Когато се разглежда изходен PS, FOLFOX показва терапевтичен ефект, подобен на 5-FU + *leucovorin* + *nal-irinotecan*, със сравним профил на безопасност. Това предполага, че терапии, базирани на 5-FU и *oxaliplatin*, остават приемлива алтернатива за втора линия след *gemcitabine* при пациенти с адекватен PS (ECOG 0-1).

**РІСО 5.** Систематичен и метаанализ на 16 проучвания, експлоатиращи *gemcitabine*-базирана химиотерапия след FOLFIRINOX, оценява ефикасност и токсичност при пациенти с авансирал ПДАК.<sup>8</sup> Първични крайни цели са СОО, СКБ, токсичност от *степен 3/4* и ПБП. Резултатите показват СОО от 10.8%, СКБ от 41.1% и всяка токсичност от *степен 3/4* в 28.6%. При подгрупов анализ режимът *gemcitabine* + *nab-paclitaxel* корелира с по-добри СОО (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 комбинация *gemcitabine* + *nab-paclitaxel*. Авторите заключават, че *gemcitabine*-базирана химиотерапия след FOLFIRINOX вероятно превъзхожда НДПГ, а режимът *gemcitabine* + *nab-paclitaxel* изглежда е по-активен от монотерапия с *gemcitabine*.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

- PICO 1. След прогресия на първа линия за метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да прилагат лечение с FOLFOX или 5-FU/leucovorin + nal-irinotecan [високо качество на доказателства].
- PICO 2. При метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином след първа линия с FOLFIRINOX клиницистите трябва да прилагат gemcitabine-базирана химиотерапия или gemcitabine плюс nab-paclitaxel [умерено качество на доказателства].
- PICO 5.1. При локално авансирал или метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином след прогресия на FOLFIRINOX клиницистите трябва да предпочитат комбинирана химиотерапия с gemcitabine плюс nab-paclitaxel, вместо монотерапия с gemcitabine [умерено качество на доказателства].

**СЛАБА**

- PICO 3. При метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином, прогресирал на стандартна първа линия химиотерапия, клиницистите биха могли да обсъждат имунотерапия с pembrolizumab (при наличие на MSI-H или dMMR) или с larotrectinib или entrectinib (при наличие NTRK-мутация) [ниско качество на доказателства].
- PICO 4. За втора линия системна терапия след gemcitabine клиницистите биха могли да обсъждат терапии, базирани на 5-FU и oxaliplatin, като приемлива алтернатива при пациенти с добър пърформанс статус (ECOG 0–1) [умерено качество на доказателства].
- PICO 5.2. При локално авансирал или метастатичен панкреасен дуктален аденокарцином след прогресия на FOLFIRINOX клиницистите биха могли да обсъждат монотерапия с gemcitabine пред най-добри поддържащи грижи [умерено качество на доказателства].



След прогресия на първа линия с gemcitabine-базирана химиотерапия изходният пърформанс статус е силен прогностичен фактор за оценка на ефективността на терапия, базирана на 5-FU, oxaliplatin и nal-irinotecan, със сравним профил на безопасност.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wainberg ZA, Feeney K, Lee MA, 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 (1). doi:10.1186/s12885-020-07110-x
2. 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: 1758835920905408
3. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2670-2676
4. Law R, Bronner M, Vogt D, Stevens T. Autoimmune pancreatitis: A mimic of pancreatic cancer. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 607-615
5. Salla C, Chatzipantelis P, Konstantinou P, et al. EUS-FNA contribution in the identification of autoimmune pancreatitis: A case report. *JOP* 2007; 8 (5): 598-604
6. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 95-105
7. Wainberg ZA, Feeney K, Lee MA, 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
8. 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



6

Лъчелечение





6

ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

6.1. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛНА/ГРАНИЧНО РЕЗЕКТАБИЛНА БОЛЕСТ

*Камен Недев*

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

**PICO 1.** При резектабилен/гранично резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) предоперативно лъчехимиолечение (ЛХЛ), сравнено със самостоятелна хирургия, подобрява ли клиничните резултати по отношение на негативни резекционни граници, негативен патоанатомичен нодален стадий и обща преживяемост (ОП)?

**PICO 2.** При резектабилен/гранично резектабилен ПДАК предоперативно стереотактично фракционирано лъчелечение (СФЛЛ) след неоадювантна химиотерапия, сравнено със самостоятелна хирургия, подобрява ли хирургичните резултати по отношение на негативни резекционни граници?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** Метаанализ на 6 проспективни рандомизирани клинични проучвания с 850 случая на резектабилен и гранично резектабилен ПДАК (4 проучвания с ЛХЛ след неоадювантна химиотерапия) интерпретира мястото на ЛХЛ в неоадювантен план.<sup>1</sup> В анализ от типа „намерение за лечение“ авторите установяват близо 30% сигнификантно по-висока ОП при болни с

неоадювантна терапия (независимо от вида ѝ) в сравнение с групата на оперативно лечение (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 0.61-0.98; самостоятелна неоадювантна хи-

миотерапия: HR 0.68, 95%CI 0.54-0.87). Липсва сигнификантна разлика при дела на резекция (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 на липса на лимфно засягане (RR 2.07; 95%CI 1.47-2.91, I<sup>2</sup> 12.3%). Дискутират се няколко ограничения в този метаанализ: първо, то включва малък брой болни (както с резектабилни, така и с гранично резектабилни карциноми), с различна анатомична характеристика, без единна дефиниция във включените проучвания; второ, налице е голяма хетерогенност на химиотерапевтичните схеми, различни от съвременните неoadювантни лекарствени режими; трето,

едно от включените проучвания е публикувано само в конферентна форма; четвърто, нито едно от проучванията не е двойно сляпо по отношение на предоперативната терапия, което потенциално води до отклонение в резултатите за негативни резекционни линии и негативен лимфен статус.

**PICO 2.** В систематичен анализ на ASTRO (в рамките на клинично ръководство за лъчелечение при ПДАК по метод GRADE) експертите препоръчват условно при гранично резектабилна болест провеждане на предоперативно СФЛЛ. Становището е мотивирано на базата на ретроспективни проучвания, доказващи безопасност на метода след неoadювантна химиотерапия и постигната R0-резекция > 90%.<sup>2,3</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СЛАБА

- **PICO 1.** При гранично резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином след неoadювантна химиотерапия клиницистите биха могли да обсъждат предоперативно конвенционално фракционирано лъчехимиолечение с цел по-добър локален контрол и подобрена обща преживяемост [умерено качество на доказателства].
- **PICO 2.** При гранично резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином след неoadювантна химиотерапия клиницистите биха могли да обсъждат предоперативно стереотактично фракционирано лъчелечение с цел постигане на по-добър локален контрол [ниско качество на доказателства].



- При предоперативно лъчелечение се препоръчва използване на модулирани по интензитет техники за планиране и облъчване, като IMRT и VMAT.
- При болни, облъчвани с конвенционално или стереотактично фракционирано лъчелечение, препоръчително е използването на 4D-компютър-томографска симулация, когато не се прилага техника със задържане на дишането (DIBH).
- За симулация се препоръчва специфичен компютър-томографски протокол с интравенозен контраст през широка канюла и с висок инфузионен дебит.
- При конвенционално фракционирано лъчелечение се препоръчва ежедневна образна верификация на изпълнението на плана.
- При стереотактично лъчелечение се препоръчва ежедневна обемна образна верификация или маркери.
- При пациенти с гранично резектабилна болест провеждането на лъчехимиолечение се препоръчва след 2-6-месечна неoadювантна химиотерапия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cloyd 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
2. Palta M, Godfrey D, Goodman KA, et al. Radiation therapy for pancreatic cancer: executive summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2019; 9 (5): 322-332
3. Mellon EA, Hoffs 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

## 6.2. АДЮВАНТНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕЗЕЦИРАНА БОЛЕСТ

*Татяна Хаджиева*

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

**PICO 1.** При резециран панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) с лимфогенни метастази и/или с положителни или близки резекционни граници адювантно лъчелечение (АЛЛ), сравнено с адювантна химиотерапия (АХТ), демонстрира ли предимство по отношение на преживяемост и туморен контрол?

**PICO 2.** При резециран ПДАК с положителни или близки резекционни граници режимите, включващи постоперативна екстракраниална радиохирургия (ЕКРХ), сравнени с конвенционално фракционирано АЛЛ, демонстрират ли предимство по отношение на преживяемост, туморен контрол, лъчева токсичност и качество на живот?

**PICO 3.** При резециран ПДАК следоперативно модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ) или обемно модулирано лъчелечение (ОМЛЛ), сравнени с триизмерно конформално лъчелечение (ТКЛЛ), демонстрират ли предимство за контрол на лъчелечение и дози в органи под риск?

**PICO 4.** При резециран ПДАК добавяне на интраоперативно лъчелечение (ИОЛЛ) демонстрира ли предимство пред самостоятелна хирургия, перкутанно лъчелечение (ПЛЛ) и лъчехимиолечение (ЛХЛ) по отношение на преживяемост и туморен контрол?

**PICO 5.** При ПДАК, третиран с лъчелечение, профилактично и лечебно прилагане на антиеметични средства демонстрира ли клиничен ефект върху промяна и степен на лъчеви реакции?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

Индикациите за АЛЛ са основани на висок процент рецидиви при пациенти с лимфни метастази и/или позитивни или близки резекционни граници според разположението на тумора в глава или опашка на панкреаса.

В исторически аспект провеждане на самостоятелно АЛЛ е остаряла стратегия и днес се употребява като едновременно лъчехимиолечение (ЛХЛ) при индикации.

**PICO 1.** Публикувани са систематичен анализ на три рандомизирани проучвания (GITSG1, ESPAC-1<sup>2</sup> и EORTC 3) и три SEER анализа.<sup>4-6</sup> Последният SEER анализ от 2020 г. интерпретира всички цитирани проучвания с 3219 болни и оценява ефекта на АЛЛ върху 1055 случая, сравнени с 2164 пациенти без АЛЛ. Резултатите показват средна обща преживяемост (ОП) от 26 месеца след АЛЛ срещу 21 месеца без АЛЛ ( $p < 0.001$ ). Анализът критично обобщава нехомогенността на проучванията: прилагане на различни лечебни методи след хирургия, липса на самостоятелна група за АЛЛ, добавяне на химиотерапия (ХТ), която не позволява самостоятелен анализ на АЛЛ, липса на данни за лъчеви техники, нестандартни дози, липса на контрол на качеството при АЛЛ и др. В субгрупов анализ се доказва, че АЛЛ достоверно влияе върху честотата на локални рецидиви само в стадий IIb (7-а ревизия на TNM), снижавайки смъртността с 23.4%, а при останалите стадии липсва влияние.<sup>6</sup> Систематичен анализ на данни от реалната практика от NCDB върху 11526 оперирани болни, третирани с АЛЛ и ХТ, показва по-висока преживяемост в сравнение с тези, получили самостоятелна ХТ.<sup>7,8</sup> В друг анализ, включващ всички проучвания с лъчелечение при операбилен стадий I-II, включително и неoadювантно ЛЛ и АЛЛ, се подчертава малкият брой на случаите със самостоятелно ЛЛ.<sup>9, 10</sup> Субгрупови анализи показват, че когато е включено ЛЛ в стадий I, преживяемостта се влошава: без ЛЛ – 56 месеца, с АЛЛ – 37 месеца, с неoadювантно лъчеле-

чение – 27 месеца ( $p = 0.0039$ ). При 2888 болни в стадий II средната ОП с неoadювантно лъчелечение е 24 месеца, а в популацията с АЛЛ е 22 месеца срещу 17 месеца в групата без ЛЛ ( $p < 0.0001$ ). В мултивариационен анализ АЛЛ демонстрира подобряване на следоперативната прогноза в стадий II (HR 0.904; 95%CI 0.861-0.950,  $p < 0.001$ ). В ръководството на ASTRO 2019 се препоръчва предпочитан избор на следоперативно ЛХЛ вместо самостоятелна адювантна ХТ.<sup>10</sup>

**PICO 2.** Липсват систематични и/или метаанализи. Съществуват единични проучвания на малък брой пациенти, демонстриращи предимство на ЕКРХ пред конвенционално фракционирано ЛЛ (45-54 Gy и 1.8-2.0 Gy на фракция). Провеждане на ЕКРХ едновременно с *gemcitabine* води до по-висока (статистически незначима) едногодишна ОП – 53.7% срещу 49.3% след лъчелечение с конвенционално фракционирано ЛЛ (95%CI 39.3-59.4). Достоверно подобрене на ОП се постига на втора година при ЕКРХ срещу конвенционално фракционирано ЛЛ (26.9% срещу 13.7%), с по-ниска честота на остра токсичност от *степен 3/4* (5.6% срещу 37.7%) и липса на разлика в късна токсичност (17.1% срещу 10.1%). Резултатите от ЕКРХ са сравними с данни на RTOG 9704 за конвенционално фракционирано ЛХЛ при позитивни и близки резекционни линии (72% срещу 77%), но с достоверно по-висока токсичност (15% срещу 20%) при конвенционално фракционирано ЛХЛ. След систематичен анализ на всички проучвания за метода ръковод-

ството на ASTRO приема, че поради липса на достатъчно данни добавяне на следоперативна ЕКРХ се препоръчва само в клинични проучвания или за събиране на данни в проследяващи регистри.<sup>9, 12, 13</sup>

**РІСО 3.** Систематичен анализ демонстрира, че лъчевата токсичност след МИАЛ със статични полета и след ОМАЛ е достоверно по-ниска в сравнение с триизмерно ЛЛ поради по-ниски дози в нормалните тъкани (бъбреци, черен дроб, дуоденум, тънки черва).<sup>14</sup> Повишаване на конформалността се постига значително по-добре при ОМАЛ, отколкото при статичните полета на МИАЛ. Кратките сеанси при ОМАЛ допълнително повишават точността на облъчване, намалявайки времето за движение на туморния обем чрез задържане на дишането.<sup>14</sup> Препоръките на ASTRO 2019 за техниките на ЛЛ са изложени по-долу като акценти за добра практика.

**РІСО 4.** Систематичен и метаанализ на 15 проучвания анализира 401 пациенти, третирани с хирургия плюс ИОАЛ, и 433 пациенти със самостоятелно оперативно лечение.<sup>15</sup> В друга група от 257 болни са анализирани хирургия, ИОАЛ, ПАЛ и АХЛ и резултатите са сравнени с популация от 213 случая без ИОАЛ; публикациите са след 2000 г., което предполага промяна в лечебната стратегия с включване на АХЛ. Подгрупов анализ интерпретира средна ОП и рецидиви и докладва принос на ИОАЛ 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 група с хирургия, ИОАЛ, ПАЛ и АХЛ, сравнена с популация без ИОАЛ, също категорично се доказва подобрена средна ОП (HR 1.16; 95%CI 1.01-1.34,  $p < 0.05$ ). По данни от 8 проучвания не се доказва повишаване на усложнения при добавяне на ИОАЛ (41.4% срещу 40.7%) (RR 0.95; 95%CI 0.73-1.23,  $p = 0.703$ ). Следоперативна морбидност е изследвана при 336 болни от 4 проучвания: в 10% е регистрирана панкреасна фистула, в 7.4% – забавено изпразване на стомах и в 6.5% – абдоминални инфекции. От данни на 7 проучвания метаанализът не демонстрира влияние на ИОАЛ върху смъртност (4.3% срещу 4.0%) (RR 1.07; 95%CI 0.44-2.63). Най-отчетлив е приносът на ИОАЛ в мултидимодалния подход (операция, ИОАЛ, ПАЛ и АХЛ) ( $p = 0.005$ ). Стабилността на анализа е потвърдена чрез метод за последователно изключване на всяка една публикация. В групите, лекувани след 2000 г., ползата на ИОАЛ е по-значима.

**РІСО 5.** Систематичен анализ, включващ лъчелечение на солидни тумори, включително ПДАК, изследва прилагане на антагонисти на 5-НТЗ за контрол на повръщане. Повечето проучвания адресират профилактичното прилагане на тези медикаменти при АХЛ и показват полза от 5-НТЗ пред други средства.<sup>16</sup>

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

- RICO 3. За следоперативно лъчелечение при панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да предпочитат обемно модулирано лъчелечение пред стандартно триизмерно конформално лъчелечение [умерено качество на доказателства].
- RICO 5. Преди, по време и след следоперативно лъчелечение клиницистите трябва да прилагат профилактично антиеметични средства [умерено качество на доказателства].

**СЛАБА**

- RICO 1. При панкреасен дуктален аденокарцином с регионални лимфогенни метастази и/или позитивни или близки резекционни граници клиницистите биха могли да обсъждат следоперативно конвенционално фракционирано лъчелечение едновременно с химиотерапия [умерено качество на доказателства].
- RICO 2. При панкреасен дуктален аденокарцином с регионални лимфогенни метастази и/или позитивни или близки резекционни граници клиницистите биха могли да обсъждат следоперативна екстракраниална радиохирургия само в клинични проучвания или за събиране на данни в регистри [умерено качество на доказателства].
- RICO 4. При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином с висок риск за рецидив клиницистите биха могли да обсъждат добавяне на интраоперативно лъчелечение по време на операция или в комбинация между хирургия, интраоперативно лъчелечение и едновременно лъчехимиолечение [високо качество на доказателства].



- *Лъчелечението при панкреасен дуктален аденокарцином трябва да се извършва в профилирани клиници с експертиза за тази туморна локализация, разполагащи със съвременни средства за планиране, дозиметрия и верификация.*



- **Ръководството на ASTRO** обръща внимание на всички фази от лъчелечението, независимо дали е с конвенционално фракциониране на дозата, или е екстракраниална радиохирургия. Планиращият скан (4D) следва да се проведе при стриктна имобилизация и регулиране на дишането (задържане 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 ст задължително се прилага сканиране и образно ръководено дишане.
- **Ръководството на ASTRO** предлага подробности по очертаване на таргетни обеми, вариации при дишане, стриктно съблюдаване на толерантните дози в бъбреци, черен дроб, дуоденум, стомах, тънки черва и гръбначен стълб. При палиативно лъчелечение подобни техники биха могли да се пренебрегнат.
- **Интраоперативното** лъчелечение при панкреасен дуктален аденокарцином не е стандарт и се прилага в ограничен брой центрове в света.
- **Преди, по време и след** лъчелечение се препоръчва прилагане на антиеметици и гастропротектори.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120 (8): 899-903
2. 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
3. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud 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
4. 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): 2191-201
5. McDade TP, Hill JS, Simons JP, et al. A national propensity-adjusted analysis of adjuvant radiotherapy in the treatment of resected pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2010; 116 (13): 3257-3266
6. Lin Z-B, Song J-Y, Li A-C, et al. The benefit of adjuvant radiotherapy on overall survival in resected stage I to II pancreatic cancer: A propensity-adjusted analysis. *PLoS ONE* 2020; 15 (12): e0243170



- Rutter CE, Park HS, Corso CD, et al. Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2015; 121: 4141-4149
- 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
- Han D, Gao F, Liu JN, et al. Analysis of radiotherapy impact on survival in resected stage I/II pancreatic cancer patients: A population-based study. *BMC Cancer* 2021; 21: 560
- Palta M, Godfrey D, Goodman K, et al. Radiation therapy for pancreatic cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline Practical Radiation Oncology, 2019; 2-55
- 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: 70-76
- Pancreatic tumor cell vaccine (GVAX), low dose cyclophosphamide, fractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT), and FOLFIRINOX chemotherapy in patients with resected adenocarcinoma of the pancreas. Radiosurgery for Resected Pancreas <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0135752>
- Bittner M-A, Grosu A-L, Brunner TB. Comparison of toxicity after IMRT and 3D-conformal radiotherapy for patients with pancreatic cancer – A systematic review. *Radiother Oncol* 2015; 114 (1): 117-121
- 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
- Salvo N, Doble B, Khan L, et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting using 5-hydroxytryptamine-3 serotonin receptor antagonists: A systematic review of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (1): 408-417

### 6.3. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛА БОЛЕСТ

*Захари Захариев*

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

**PICO 1.** При локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) самостоятелно лъчелечение (ЛЛ), сравнено със самостоятелна химиотерапия (ХТ) или едновременно лъчехимиолечение (ЛХЛ), демонстрира ли ефективност по отношение на дългосрочни лечебни резултати и токсичност?

**PICO 2.** При локално авансирал ПДАК модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ), сравнено с триизмерно конформално лъчелечение (ТКЛЛ), демонстрира ли предимство по отношение на туморен контрол и токсичност?

**PICO 3.** При локално авансирал ПДАК повишаването на дозата и ограничаване на лъчелечебния обем чрез екстракраниална радиохирургия (ЕКРХ), сравнена с конвенционално фракционирано лъчелечение (КФЛЛ), демонстрира ли предимство по отношение на туморен контрол и токсичност?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Метаанализ интерпретира 15 рандомизирани проучвания с 1128 пациенти с локално авансирал ПДАК, сравнявайки качеството им чрез Jadad score.<sup>1</sup> Резултатите показват, че самостоятелно ЛЛ реализира по-ниска шест – и дванадесетмесечна преживяемост в сравнение с ЛХЛ (съотв.  $p = 0.0001$  и  $p = 0.02$ ), но на 18-и месец (805 болни) разликата се заличава ( $p = 0.23$ ). В субгрупов анализ пет рандомизирани проучвания докладват облъчване с дози над 50 Gy и показват по-ниска преживяемост в сравнение ЛХЛ. Други пет рандомизирани проучвания също обсъждат трите метода

(ЛЛ, ЛХТ и ХТ), но при дози на ЛЛ и ЛХЛ под 50 Gy и отново доказват по-ниска ефективност за самостоятелно ЛЛ. Сравняване за токсичност от степен 3/4 показва по-ниска честота при самостоятелно ЛЛ в сравнение с ЛХЛ (874 пациенти от 12 проучвания). Анализът доказва, че дози над 60 Gy водят до значимо по-висока токсичност, като в обема на ЛЛ не се включва само първичният тумор, но и перипанкреасни, хилусни и целиачни лимфни басейни, които имат висок метастатичен потенциал; затова в рандомизирано проучване ECOG 4201 лъчевата доза е намалена до 50.4 Gy, въпреки че

доза под 50.4 се считат за палиативни.<sup>2</sup> Авторите заключават, че самостоятелно ЛЛ при локално авансирал ПДАК е исторически отхвърлено като неефективно и токсично.

**PICO 2.** Систематичен анализ сравнява токсичност на ЛЛ с по-високо технологично МИЛЛ в 13 проучвания срещу 7 изследвания върху ТКЛЛ с едновременно прилагане на *capecitabine* или *gemcitabine*.<sup>3</sup> Липсва разлика в преживяемостта между двете лъчеви техники. В проучвания с МИЛЛ се доказва достоверно по-нисък дял на гастроинтестинална токсичност от *степен 3*: 7.8% срещу 13.4% ( $p < 0.001$ ) за гадене и повръщане и 2% срещу 11.6% ( $p < 0.001$ ) за диария. Също и 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 Group биологично еквивалентна доза над 70 Gy, постигната чрез 15 фракции с по 4 Gy с МИЛЛ, демонстрира по-висока ефективност за обща преживяемост (ОП) и намаляване на локорегионални рецидиви в сравнение с ТКЛЛ с 28 фракции до 50.4 Gy.<sup>4</sup> Само един 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 лъчение.<sup>5</sup>

**PICO 3.** Метаанализ, сравняващ ефикасност и безопасност на ЕКРХ спрямо конвенционално фракционирано ЛХЛ, използва PICOS/PRISMA/MOOSE протокол за селекция по включващи и изключващи критерии.<sup>5</sup> Селектирани са 9 проучвания за ЕКРХ с 277 болни и 11 проспективни и ретроспективни проучвания за ЛХЛ с 870 болни. Средната прилагана доза за ЕКРХ е 30 Gy, най-често в 5 фракции; за КФЛЛ дозите варират от 45 Gy до 54 Gy, в повечето проучвания – 50.4 Gy, в 28 фракции с *gemcitabine*. Резултатите демонстрират повишаване на двугодишна ОП при ЕКРХ (26.69%) в сравнение с КФЛЛ (13.7%) ( $p < 0.05$ ); разликата става достоверна на втора година, докато на първа година е статистически незначима. Ранна токсичност от *степенни 3/4* е по-ниска при ЕКРХ в сравнение с КФЛЛ (5.6% срещу 37.7%), но за късна токсичност не се намира статистически достоверна разлика. Според авторите предимствата на ЕКРХ са в краткотрайност на ЛЛ и бързо превключване към системна терапия, комбинирано с рязко спадане на дозата (градиент) в нормалните тъкани около облъчвания обем, свързано с по-ниска токсичност и по-добро качество на живот.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

- **PICO 1.** При локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином не се препоръчва самостоятелно лъчелечение [високо качество на доказателства].
- **PICO 2.** За лъчехимиотерапевтични режими при локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да предпочитат модулирано по интензитет пред триизмерно конформално лъчелечение [високо качество на доказателства].
- **PICO 3.** За лъчехимиотерапевтични режими при локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да предпочитат екстракраниална радиохирургия (SBRT) в пред конвенционално фракционирано лъчелечение [високо качество на доказателства].



- *Лъчелечението при панкреасен дуктален аденокарцином трябва да се извършва в профилирани клиници с експертиза за тази туморна локализация, разполагащи със съвременни средства за планиране, дозиметрия и верификация.*
- *Ръководството на ASTRO обръща внимание на всички фази от лъчечечението, независимо дали е с конвенционално фракциониране на дозата, или е екстракраниална радиохирургия. Планиращият скан (4D) следва да се проведе при стриктна имобилизация и регулиране на дишането (задържане при дълбоко издишване, а по-ефективно – при дълбоко вдишване); прилагане на контраст както за паренхимна фаза на изобразяване на панкреас, така и за портална венозна система. При движение на обема над 1 cm задължително се прилага сканиране и образно ръководено дишане.*
- *За минимизиране на облъчвания обем и верификация на облъчването идеален метод е имплантиране на маркери в панкреаса. Дозиметричните техники трябва да са типи модулирано по интензитет лъчелечение, като се предпочита модулирано по обем лъчелечение поради по-кратко време на лъчевите сеанси и възможност за ръководене на дишането. Задължителна е ежедневна верификация.*



■ 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 екстраниална радиохирургия се селектират тумори  $\leq 6$  ст, разположени  $\geq 1$  ст от гастроинтестиналната мукоза, без данни за инвазия в съседни органи и без големи лимфни метастази.

Преди, по време и след лъчелечение се препоръчва прилагане на антиеметици и гастропротектори.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, Mao AW. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (42): 7461-7471
2. Saif MW. New developments in the treatment of pancreatic cancer. Highlights from the 44th ASCO Annual Meeting. Chicago, IL, USA. May 30 – June 3, 2008. *JOP* 2008; 9: 391-397
3. Bittner MI, Grosu AL, Brunner TB. Comparison of toxicity after IMRT and 3D-conformal radiotherapy for patients with pancreatic cancer – A systematic review. *Radiother Oncol* 2015; 114: 117-121
4. 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
5. Tchelebi L, Lehrer E, Trifiletti D, et al. Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRiSP): An international systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2020; 126 (10): 2120-2131
6. Palta M, Godfrey D, Goodman K, et al. Radiation therapy for pancreatic cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline Practical Radiation Oncology, 2019, 2-5

#### 6.4. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕЦИДИВНА БОЛЕСТ

Татяна Хаджиева

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

**PICO 1.** При изолиран локорегионален рецидив от резециран панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) ререзекция, лъчехимиолечение (ЛХЛ), химиотерапия и екстракраниална радиохирургия (ЕКРХ) демонстрират ли сравними онкологични резултати по отношение на локален туморен контрол, обща преживяемост (ОП) и токсичност?

**PICO 2.** При изолиран локорегионален рецидив от резециран ПДАК, третиран с адювантно ЛХЛ, повторно облъчване с ЕКРХ, сравнена с ререзекция или конвенционално фракционирано ЛХЛ, демонстрира ли предимство по отношение на преживяемост без рецидив (ПБР), токсичност и качество на живота (КнЖ)?

**PICO 3.** При олигометастатична болест от ПДАК, главно в черен дроб и парааортални лимфни възли, ЕКРХ, сравнена с други локални методи (хирургия, радиофреквентна аблация (РФА), електропорация, селективна вътрешна радионуклидна терапия с *yttrium-90*), демонстрира ли превъзходство за онкологични резултати?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**PICO 1.** Метаанализ на 162 проучвания оценява възможни лечебни методи при изолиран локорегионален рецидив от резециран ПДАК.<sup>1</sup> След реоперация (39 проучвания) е установена средна ОП от 16.1 месеца (95%CI 4.9-22.1, I<sup>2</sup> 52%), в 40 проучвания с химиотерапия – 14.9 месеца (95% CI 7.5-18.9, I<sup>2</sup> 63%), в 37 проучвания след лъчелечение (ЛЛ) – 13.8 месеца (95%CI

5.6-17.0, I<sup>2</sup> 59%), а 10 проучвания са за най-добри поддържащи грижи. Втори систематичен анализ на 18 ретроспективни проучвания включва 313 пациенти.<sup>2</sup> При 100 болни (8 проучвания) е извършена ререзекция, при 153 болни (7 проучвания) е проведено ЛХЛ, а при 60 болни – ЕКРХ. От третираните с лъчелечение 153 болни в 3 проучвания за изолиран локорегионален

рецидив се описват резултати след ЛХЛ и в 3 проучвания – след самостоятелна химиотерапия. Едно проучване включва пациенти с различен вид лечение – ЛХЛ, самостоятелна химиотерапия и самостоятелни най-добри поддържащи грижи. Резултатите показват морбидност след ререзекция – 29%, след ЛХЛ – 54% и след ЕКРХ – 3%; смъртността е съответно 3%, 1% и 1%. Повечето болни имат дълъг светъл период преди рецидив. Докладваната ОП за трите метода е съответно 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 между първа операция и рецидив, което обяснява по-лошите резултати в групите с ЛХЛ и ЕКРХ. Усложненията от хирургията обаче правят другите два метода по-неинвазивни и по-поносими като спасително лечение. Изводът на авторите е, че локалното лечение е резонно и с добра преживяемост. Заключениеята от двата анализа са сходни и показват, че поради хетерогеност на данните се налагат рандомизирани проучвания, които да препоръчат най-ефективно лечение, а мултидисциплинарен борд следва да определя индикациите според баланс на ползата от лечение и качество на живот.

**РІСО 2.** Липсват систематични и/или метаанализи. Съществуват единични ретроспективни и проспективни проучвания с малки кохорти (15-85 пациенти), обобщени в литературен обзор. От цитираните 14 проучвания

само 5 (общо 170 пациенти) включват ЕКРХ, приложена и при рецидив, и при локално авансирал, и при позитивни оперативни резекционни граници.<sup>3</sup> Проучени са 3-5 фракции при средна доза 25-27 Gy. Туморният контрол на първа година варира от 100% до 78%, със средната продължителност от 8-10 месеца според предишния успех на лечението и интервала до рецидив. Около 10-20% от пациентите развиват ранни лъчеви реакции от *степен 2*, а единични случаи са с токсичност от *степен 3*. Агресивността на ПДАК извежда системната химиотерапия като особено важна за контрол на метастазирание, а прилагането на ЕКРХ може да се провежда върху вече облъчван терен за 3-5 дни между химиотерапевтичните курсове.<sup>4</sup> Изводът от тези проучвания показва, че ако проявата на олигорецидив е в интервал под 9 месеца след радикално лечение, ЕКРХ трябва да се предшества от 2-6 курса системна химиотерапия. При рецидиви в рамките на 6 до 20 месеца успехът на повторно облъчване чрез ЕКРХ се повишава.<sup>5-7</sup>

**РІСО 3.** Главно внимание се обръща на локално лечение на параортални и чернодробни метастази. Систематичен анализ разглежда хирургия, радиофректентна аблация, HIFU електропорация, трансартериална хемемболизация, радиоемболизация с *yttrium-90* микросфери и ЕКРХ.<sup>8</sup> 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 агре-

сивни случаи, при които ползата от ЕКРХ да е значителна в комбинация с агресивна ХТ. Цитират се следните серумни маркери: СА-19-9 под 200 U/ml, СЕА под 2.9 ng/ml, СУFRA 21-1  $\leq$  2.7 ng/ml, съотношение неутрофили към лимфоцити  $\leq$  3.75, CRP  $\leq$  1 mg/dl, билирубин  $\leq$  1 mg/dl и албумин над 35 g/L. Допълнително се посочват клинични маркери: пърформанс статус (PS) по ECOG под 2, олигометастатична болест главно в черен дроб и единични екстрахепатални метастази. Анализ на база-данни на Германското дружество по радиационна онкология (DEGRO) върху ЕКРХ и чернодробни

метастази събира информацията от 17 германски и швейцарски центрове с 474 пациенти, от които само 24 (5%) са с ПДАК.<sup>9</sup> Демонстрирана е тенденцията за по-добър ефект от ЕКРХ при по-късно появилите се метастази, както и повишаване на биологично ефективната доза (BED) с подобряване на лъчевите техниките до 130 Gy, дадени в 1-3-5 фракции. Ранната лъчева токсичност е под 1%, а късната е около 1.4% и включва повишаване на чернодробни ензими (1 пациент), чернодробна фиброза (3 пациенти) и некроза в метастаза (1 пациент).

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СЛАБА

- RICO 1. При изолиран локорегионален рецидив от резециран панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат резекция, лъчехимиолечение или екстракраниална радиохирургия според състоянието на пациента [ниско качество на доказателства].
- RICO 2. При изолиран локорегионален рецидив от резециран панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат повторно облъчване с екстракраниална радиохирургия пред резекция или конвенционално фракционирано лъчехимиолечение [ниско качество на доказателства].
- RICO 3. При олигометастази от панкреасен дуктален аденокарцином (предимно в черен дроб и парааортални лимфни възли) клиницистите биха могли да обсъждат екстракраниална радиохирургия като алтернатива на други локални методи (хирургия, радиофреквентна аблация, електропорация и селективна вътрешна радионуклидна терапия с *yttrium-90*) [ниско качество на доказателства].





- **Препоръчва се извършване на лъчелечение в профилирани клиници с експертиза за лъчелечение на панкреасен карцином, разполагащи със съвременните средства за планиране, дозиметрия и верификация.**
- **За екстракраниална радиохирургия ръководството на NCCN препоръчва дози от 30-45 Gy в 3 фракции или 25-45 Gy в 5 фракции.**
- **Екстракраниална радиохирургия следва да се избягва при директна инвазия на черво или стомах, доказана чрез компютър-томография, магнитнорезонансна томография или ендоскопия.**
- **При повторно облъчване се извършва екстракраниална радиохирургия поради висока предварително реализирана доза и нисък токсичен профил.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. Lee J-Ch, 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. *Transl Oncol* 2020; 13 (10): 100818
3. Trakul N, Koong AC, Chang DT. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol* 2014; 24 (2): 140-147
4. 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
5. 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
6. 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
7. Suter P, Bernard M, Wang H, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally progressive and recurrent pancreatic cancer after prior radiation. *Front Oncol* 2018; 8: 52-55
8. Ghidini M, Petrillo A, Salati M, et al. Surgery or locoregional approaches for hepatic oligometastatic pancreatic cancer: myth, hope, or reality? *Cancers (Basel)* 2019; 11 (8): 1095
9. Andratschke N, Alheid H, Allgauer 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: 283



## 7 Комбинирани терапевтични подходи



### 7.1. ЕДНОВРЕМЕННО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ

*Росица Кръстева, Захари Захариев*

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

**PICO 1.** При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) адювантно лъчехимиолечение (АЛХЛ), сравнено със самостоятелна хирургия или самостоятелна адювантна химиотерапия (АХТ), демонстрира ли предимства по отношение на обща преживяемост (ОП)?

**PICO 2.** При локално авансирал ПДАК едновременно ЛХЛ, сравнено със самостоятелна неoadювантна химиотерапия (НАХТ), демонстрира ли предимства по отношение на преживяемост?

**PICO 3.** При резектабилен и гранично резектабилен ПДАК добавяне на неoadювантно ЛХЛ или екстракраниална радиохирургия (ЕКРХ) към НАХТ демонстрират ли предимство по отношение на преживяемост и R0-резекция?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Мотивировката за адювантна терапия при ПДАК се основава на висока честота на рецидиви. Липсват систематични и/или метаанализи. Изследванията за ролята на АЛХЛ показват различни ползи, но са критикувани за техния дизайн и нестандартни лъчетерапевтични режими.<sup>1-5</sup>

Единствено за АХТ резултатите от метаанализ върху 5 рандомизирани контролирани проучвания подкрепя ефективността за ОП.<sup>7,8</sup> Множество институционални серии показват полза от АЛХТ. В нерандомизирана проспективна поредица от 271 пациенти приложение на АЛХТ, базирана на

5-fluorouracil (5-FU), подобряват средната ОП (21 срещу 14 месеца) в сравнение със самостоятелна хирургична резекция.<sup>9</sup> Подобна нерандомизирана ретроспективна серия показва средна и двегодишна ОП за пациенти, лекувани с АЛХТ: медиана – 25 срещу 19 месеца; двегодишна ОП – 50% срещу 39% и повишена преживяемост при ангажирани лимфни възли.<sup>10</sup> Големи популационни серии подкрепят ролята на следоперативно АЛХЛ, сравнено със самостоятелна АХТ в т.нар. реална практика.<sup>11,12</sup> В популация на NCDB от 11526 пациенти, резецирани за периода 1998-2002 г., случаите с АЛХЛ демонстрират по-добра преживяемост в сравнение с получавали самостоятелна химиотерапия.<sup>11</sup> Един SEER анализ върху 3219 болни докладва подобна полза за АЛХЛ, сравнено със самостоятелна АХТ.<sup>12</sup> Голямо мултиинституционално проучване от Central Pancreas Consortium оценява 747 пациенти от 7 центъра и показва полза от АЛХТ при специфични високорискови пациенти (с лимфни метастази или положителни резекционни линии).<sup>13</sup> Последващо проучване от 130 пациенти установява, че АХТ допълнително намалява локалните рецидиви и хематогенните метастази, докато АЛХТ намалява само локалните рецидиви при пациенти с негативни резекционни граници, без влияние върху хематогенно метастазиране.<sup>14</sup> При мултивариационен анализ АХТ и АЛХТ снижават локалните рецидиви при пациенти с лимфни метастази и негативни резекционни линии.<sup>14</sup> Засега стандартът, базиран на доказателствена медицина, препоръчва АХТ след

R0 хирургична резекция за пациенти с отрицателни лимфни възли. При позитивни лимфни метастази или R1-резекция след АХТ и липса на рецидив в хода на болестта трябва да се обсъди включване и на ЛХТ. Поради данни за по-висока токсичност и ефект единствено върху локален туморен контрол подходът е персонализиран спрямо пациента и неговите предпочитания.<sup>15</sup>

**РІСО 2.** Една трета от случаите с ПДАК са локално авансирани и нерезектабилни.<sup>16</sup> Петнадесет рандомизирани проучвания върху 1128 болни са анализирани чрез метаанализ, използващ Jadad score, и 14 от тях са класифицирани над 3, т.е. с високо качество.<sup>16</sup> Резултатите показват, че предоперативна АЛХЛ демонстрира по-висока 6 – (1098 болни) и 12-месечна (964 болни) преживяемост в сравнение с самостоятелни ЛЛ и ХТ (съотв.  $p = 0.0001$  и  $p = 0.02$ ). На 18-и месец от проследяването (805 болни) разликата се заличава ( $p = 0.23$ ). В субгрупов анализ на 5 рандомизирани проучвания се докладват резултати след облъчване с дози над 50 Gy: установява се полза за ОП от 12 месеца след АЛХЛ (OR 2.32; 95%CI 1.44-3.73,  $p = 0.0005$ ). Допълнително се обсъждат трите метода (ЛЛ, АХТ и ХТ) и при лъчелечебни дози под 50 Gy отново се доказва предимство за АЛХЛ по отношение на ОП за 6-и и 12-и месец (OR 2.5 и 4.12; 95%CI 1.45-4.30 и 2.04-8.35,  $p = 0.0009$  и  $p < 0.0001$ ). Други 12 рандомизирани проучвания с 874 пациенти докладват хематологична токсичност от *степен 3/4* и 10 рандомизирани проучвания с 713 пациенти – нехематологична токсичност.<sup>17</sup> Групата с АЛХЛ демонстрира

по-висока токсичност от тази със самостоятелна НАХТ и предоперативно ЛЛ (OR 3.74 и 1.71; 95%CI 2.56-5.47 и 1.16-2.5; двете  $p < 0.01$ ). Доказано е, че дози над 60 Gy при ЛХЛ водят до значително по-висока токсичност, като в обема на облъчване е включен, освен първичния тумор, и перипанкреасни, хилусни и целиачни лимфни басейни (без доказано ангажиране), които имат висок метастатичен потенциал. Това води не само до по-висока токсичност, но и до снижение на ОП.

**РІСО 3.** Метаанализ интерпретира резултати от 6 рандомизирани проучвания с 850 пациенти с резектабилен и гранично резектабилен ПДАК, 4 от които използват предоперативна ЛХЛ след НАХТ; анализира се и мястото на ЛХЛ в предоперативен (неoadювантен) план при пациенти с резектабилна/гранично резектабилна болест.<sup>18</sup> В анализ от типа „намерение за лечение“ авторите установяват близо 30% сигнификантно по-висока ОП при болни с предоперативно лечение (независимо от вида му) в сравнение със самостоятелна хирургия (HR 0.73; 95%CI 0.61-0.86). Този ефект е независим от резектабилността (резектабилен: HR 0.73; 95%CI 0.59-0.91; гранично резектабилен: HR 0.51; 95%CI 0.28-0.93) и от вида на предоперативно лечение (ЛХЛ: HR 0.77; 95%CI 0.61-0.980; самостоятелна НАХТ: HR 0.68; 95%CI 0.54-0.87). 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 на негативни лимфни метастази (RR 2.07; 95%CI

1.47-2.91, I<sup>2</sup> 12.3%). Заключителният анализ показва повишаване на ОП и на дела на R0-резекции при прилагане на неoadювантна стратегия. Ограниченията на този метаанализ са малък брой болни и хетерогенност на химиотерапевтичните режими. Въпросът за последователността на прилагане на ЛХЛ след НАХТ също е обект на обсъждане. Големи ретроспективни проучвания, сравняващи неoadюватен *gemcitabine* и лъчелечение за 2 седмици срещу 6-седмична ЛХЛ след системно лечение, показват ниска токсичност и сходен ефект.<sup>19</sup> Проспективните изследвания са върху малки серии. Сравнителни резултати от фаза II проучване с 86 пациенти след предоперативно ЛХЛ показва средна ОП от 34 месеца срещу 7 месеца при случаи без ЛХЛ ( $p < 0.001$ ).<sup>19</sup> Проспективно рандомизирано проучване върху 73 случая (прекъснато поради затруднение във включване на пациенти) с резултати след самостоятелна хирургия срещу операция след предоперативна ЛХЛ не показва статистически разлики – средна ОП 25 месеца при ЛХЛ срещу 18.9 месеца след хирургия ( $p = 0.79$ ).<sup>20</sup> Друго европейско проспективно проучване с 41 болни след ЛЛ с 50 Gy с едновременен 5-FU докладва 63% оперирани с 80.7% R0-резекция и патологичен отговор в 50%.<sup>21</sup> Поради големи обеми за ЛХЛ с конвенционално фракционирание на дозата (10 Gy седмично), водещи до по-силни лъчеви и комбинирани реакции, се поставя въпросът за алтернативно прилагане на ЕКРХ след НАХТ. Индикации са тумор  $\leq 6$  cm, разположен  $\geq 1$  cm встрани от гастроинтестинална мукоза, без данни за инвазия в съдове и липса на лимфогенни метастази с малки осигурител-

ни граници. Насоките на ASTRO 2019 цитират принос на ретроспективни проучвания за включване на ЕКРХ; с най-висок брой пациенти е публикацията на *Chuong* (110)<sup>22</sup>, *Rajagopalan* (105)<sup>23</sup> и *Rashid* (100)<sup>24</sup>. Резултатите на *Chuong* с 25-35 Gy в 5 фракции демонстрират 96% R0-резекция и средна ОП от 34.5 месеца.<sup>22</sup> Кохортата на *Rajagopalan* показва 92% резекция и 92% едногодишна ОП с 24 Gy в различни фракции и до 36 Gy в 6 фракции.<sup>23</sup> Резултатите в съобщението на *Rashid* са от 30-40 Gy в 5 фракции: 96% резекция

18 месеца средна ОП.<sup>24</sup> По правило НАХТ включва *gemcitabine*, *docetaxel* и *capecitabin*, а ЕКРХ се включва между химиотерапевтичните курсове.<sup>22-24</sup> Кохортите, подходящи за ЕКРХ, са свършено различни от тези за конформално фракционирано ЛХЛ, което затруднява оценката на резултатите. Препоръките на ASTRO детерминират включването на ЕКРХ между курсовете химиотерапия да се осъществява в клинични проучвания.<sup>25</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СЛАБА

- PICO 1. При резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином след хирургия и адювантна химиотерапия клиницистите биха могли да обсъждат допълващо следоперативно лъчехимиолечение с цел подобряване на локалния контрол (при пациенти с високорискови клинични характеристики – позитивни лимфни възли и/или позитивни резекционни граници и липса на прогресия в хода на адювантната химиотерапия) [ниско качество на доказателства].
- PICO 2. При локално авансирал панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат включване на неоадювантно едновременно лъчехимиолечение като алтернатива на самостоятелни предоперативни химиотерапия или лъчелечение [високо качество на доказателства].
- PICO 3. При резектабилен и гранично резектабилен панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите биха могли да обсъждат неоадювантно приложение на конвенционално фракционирано лъчехимиолечение [умерено качество на доказателства] или екстракраниална радиохирургия след неоадювантна системна химиотерапия с цел подобряване на локалния контрол [много ниско качество на доказателства].





**Едновременото лъчехимиолечение следва да се извършва след мултидисциплинарно обсъждане и в клиника с експертиза за двата лечебни метода.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Kaiser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120 (8): 899-903
- Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud 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
- 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 (12): 1200-1210
- Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: A randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358 (9293): 1576-1585
- Abrams RA, Lillemoe KD, Piantadosi S. Continuing controversy over adjuvant therapy of pancreatic cancer. *Lancet* 2001; 358 (9293): 1565-1566
- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297 (3): 267-277
- 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.)
- Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92 (8): 1372-1381
- Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008; 26 (21): 3503-3510
- Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008; 26 (21): 3511-3516
- 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
- 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
- Parikh AA, Maiga A, Brentner D, et al. Adjuvant therapy in pancreas cancer: Does it influence patterns of recurrence? *J Am Coll Surg* 2016; 222 (4): 448-456
- 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
- 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 (21): 2541-2556

16. Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, Mao AW. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (42): 7461-7471
17. 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
18. Cloyd 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
19. Cloyd 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. Palta M, Godfrey D, Goodman K, et al. Radiation therapy for pancreatic cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline Practical Radiation Oncology, 2019, 2-55

## 8 Най-добри поддържащи грижи



8

НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ

### 8.1. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

*Димитър Калев*

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

**PICO 1.** При панкреасна карциномна болка невролиза на слънчевото сплетение (plexus coeliacus) и спланхникови нерви (nn. splanchnici), сравнена със самостоятелен прием на опиоиди, демонстрира ли ефективност за контрол на симптома?

**PICO 2.** При карцином-свързана умора физически упражнения (аеробни и силови), сравнени с психологични, комбинирани (упражнения плюс психологични) или фармакологични интервенции, демонстрират ли ефективност за контрол на симптома?

**PICO 3.** При паранеопластичен пруритус (със или без холестаза) кои фармакологични интервенции демонстрират ефективност за контрол на симптома?

**PICO 4.** При пациенти с карцином фармакологични и психотерапевтични интервенции демонстрират ли сравнима ефективност за превенция на карцином-свързана депресия?

**PICO 5.** При карцином-свързана депресия и тревожност приложение на антидепресанти, натурални психоделни продукти и психотерапевтични интервенции демонстрират ли сравнима ефективност за контрол на състоянията?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**PICO 1.** Систематичен обзор върху различни варианти на невролиза на слънчевото сплетение и спланхникови нерви описва, дискутира и об-

общава доказателства за терапевтична ефективност на метода при болка от панкреасен карцином (ПК), предлагайки оптимален интервенционален алгоритъм.<sup>1</sup> Като класическа процедура се описва заден (транскрурален) целиачен подход, навигиран флуороскопски; той се визира като вариант с най-големи научни доказателства поради своята простота и бързина. Ехоендоскопски насочената невролиза е показана при невъзможност за легнало положение и като алтернатива на заден подход. Конвенционална радиофреквентна аблация на спланхнични нерви се приема за алтернатива на целиачно блокиране, когато са налице туморна инфилтрация на чревното сплетение, сериозни анатомични промени или неуспех на целиачна невролиза. Липсват данни, подкрепящи хипотеза за комбинация между двата подхода. Най-често използвани агента за химическа невролиза са алкохол (50-70%) и фенол (6-10%). Като основна индикация за невролиза се дефинира болка, оценена по скалата на Световна здравна организация (WHO) с VAS > 7, и пациенти, предварително лекувани с морфинова еквивалентна дневна доза (MEDD) над 90 mg или със значими странични ефекти от опиоиди. Повечето проучвания отчитат достоверно намаляване на болката и консумацията на опиоиди в сравнение с подгрупа, третирана само с опиоиди. По-отдавнашен систематичен и метаанализ на ултразвук-навигирана невролиза на чревно сплетение по повод ПК обхваща 8

проучвания с 283 пациенти и демонстрира облекчаване на болката в 80.12% (95%CI 74.47-85.22).<sup>2</sup>

**PICO 2.** Всички анализи са неспецифични по карциномна локализация. В систематичен и метаанализ на 16 проучвания с 3254 участници продължителността на физическите упражнения е от 3 до 52 седмици (средно  $\pm$  SD 14.6  $\pm$  3.1, медиана 14), с честота от 1 до 10 пъти седмично (средно  $\pm$  SD 3.4  $\pm$  0.8, медиана 3) и продължителност от 10 до 120 минути на сесия (средно  $\pm$  SD 44.3  $\pm$  5.5, медиана 45).<sup>3</sup> Резултатите се отчитат чрез показател за стандартизирани средни разлики (SMD), а методологичното качество – чрез инструмент за оценка на множество систематични обзори (AMSTAR). Коригираните резултати на AMSTAR варират от 44.4% до 80.0% (средно  $\pm$  SD 68.8%  $\pm$  12.0%, медиана 72.5%). Като цяло, средните подобрения на карцином-свързаната умора, изразена чрез показател за условни случайни полета (CRF), варира от – 1,05 до – 0,01, като 22 от 55 резултата (52.7%) са статистически значими (с неприпокриващи се 95%CI) и само 3 от 25 (12%) демонстрират благоприятно намаляване на симптома. Авторите заключават, че липсват сигурни ползи от физически упражнения при карцином-свързана умора. В друг метаанализ на 113 публикации върху 11525 участници е сравнен ефектът върху карцином-свързаната умора на физически упражнения срещу психологични, комбинирани (психологич-

ни плюс упражнения) или фармакологични интервенции.<sup>4</sup> Използван е показател за средни измерения на ефекта (WES). Резултатите показват, че упражнения (WES 0,30; 95%CI 0.25-0.36,  $p < 0.001$ ), психологически интервенции (WES 0.27; 95%CI 0.21-0.33,  $p < 0.001$ ) и упражнения плюс психологически интервенции (WES 0.26; 95%CI 0.13-0.38,  $p < 0.001$ ) подобряват симптома по време и след начално лечение, докато фармацевтичните интервенции са неефективни (WES 0.09; 95%CI 0.00-0.19,  $p = 0.05$ ). Анализът предполага, че ефективността е свързана със стадия на болестта, изходния пърформанс статус (PS), формата и режима на лечение, психологическата интервенция и типа на използван контрол (WES – 0.91 до 0.99). Допълнително резултатите показват, че ефективността на поведенческите интервенции не се дължи на време, внимание и образование, а специфичните режими могат да бъдат по-ефективни в различни точки от траекторията на анти tumorно лечение (WES 0.09 до – 0,22). Заключениеето на авторите е, че упражнения и психологически интервенции са ефективни за намаляване на карцином-свързана умора по време и след анти tumorно лечение и са достоверно по-добри от наличните фармацевтични възможности. Трети систематичен и метаанализ, интерпретиращ нефармакологични интервенции от 245 публикации, намира сериозни доказателства, че няколко интервенции намаляват карцином-свързаната умора достоверно

повече от обичайните грижи.<sup>5</sup> Класирането на ефективността на различните видове интервенции чрез подхода на *Bayes* може да помогне на здравните специалисти в процеса на клинично вземане на решения, например различни физически упражнения или други нефармацевтични интервенции като релаксация, йога, когнитивно-поведеческа терапия, съчетани с физическа активност или съпротива, или аеробни тренировки. Друг важен резултат на този метаанализ е, че релаксацията е ефективна интервенция по време на анти tumorно лечение, но става по-малко надеждна след лечение; авторите заключават, че свен персонализирани упражнения или други нефармацевтични интервенции, стратегията за карцином-свързана умора по време на лечение трябва да включва релаксиращи сесии, а след анти tumorно лечение трябва да се отдели повече време за интервенции за повишаване на физическата активност. От друга страна се констатира, че йога е полезна както по време на лечение, така и след него. Същото се отнася и за аеробни, съпротивни и комбинирани тренировки за аеробна устойчивост, но с малко по-ниско ниво на ефективност. Четвърти систематичен анализ претендира за качествен синтез на 15 рандомизирани клинични изпитвания, оценяващи ефекти върху карцином-свързана умора на различни интервенции (аеробни, съпротивни, издръжливост и комбинирани упражнения) срещу контрола или срещу различна група упражнения.<sup>6</sup>

Констатациите показват, че упражненията подобряват карцином-свързаната умора, особено при аеробни или комбинирани програми. Според авторите резултатите биха могли да помогнат на трениращите професионалисти да планират правилно сесиите чрез дозиране на обем и интензивност.

**PICO 3.** Липсват систематични и/или метаанализи. В експертно становище на Група за специален интерес на Международния форум за изследване на пруритус (IFSI, 2015) се дефинира терминът *паранеопластичен пруритус*, а понятието *холестатичен пруритус* се определя като паранеопластична проява на механична обструкция (например на жлъчни пътища), причинена от карцином, или от токсична или медикаментозна холестаза.<sup>7</sup> За фармакологичен контрол на симптома експертите предлагат следните пет групи медикаменти: (i) инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) (*paroxetine* – 5-20 mg дневно, *fluvoxamine* – 5-20 mg дневно и *sertraline* – 25-50 mg дневно); (ii) тетрациклични антидепресанти (*mirtazapine* – 15-45 mg дневно; *amitriptyline* – 25-100 mg дневно и *doxepine* – 50 mg дневно могат да се използват през нощта); (iii) антагонисти на блокери на калциевите  $\alpha(2)$ - $\delta$ -канални (*gabapentin* – 300 mg до 3.6 g дневно и *pregabalin* – 75-600 mg дневно); (iv) *thalidomide* – 50-200 mg дневно; (v) антагонисти на опиоидни рецептори (*naloxone* – 0.8-2 mg интравенозно или 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  интравенозно за 24 часа,

*naltrexone* – 50-100 mg дневно или *nalmefene* – 20-120 mg дневно).

**PICO 4.** Систематичен и метаанализ на 18 рандомизирани контролирани проучвания интерпретира възможността за превенция на карцином-свързана депресия чрез три категории интервенции.<sup>8</sup> Всички включени публикации са неспецифични по карциномна локализация. Седем от проучванията съобщават за статистически значим профилактичен ефект. Метаанализът показва достоверна разлика в полза на фармакотерапия (RR 0.34, 95%CI 0.18-0.63), психотерапия (SMD – 0.23, 95%CI – 0.46-0.00) и други интервенции (SMD – 0.17, 95%CI – 0.31 – – 0.03). Липсват убедителни доказателства за някакъв конкретен подход. Фармакологичните интервенции използват *melatonin* (6 mg дневно, 12 седмици) или инхибитори на обратното захващане на серотонин (*escitalopram* и *citalopram*), а психологичните включват групова терапия, музикотерапия, прогресивна мускулна релаксация, телефонна комуникация и др. Седемнадесет от проучванията показват висок риск от отклонение (RoB) главно поради заслепяване, непълни данни или прикриване на разпределението. Авторите заключават, че депресията при пациенти с карцином може да бъде превантирана, затова по време на онкологично лечение трябва да се провежда профилактично третиране.

**PICO 5.** Всички анализи са неспецифични по карциномна локализация. Систематичен анализ на 7 рандомизирани контролирани проучвания



интерпретира ефективността на антидепресанти, психотерапия и комбинация от двата подхода при онкологични пациенти.<sup>9</sup> Резултатите демонстрират, че антидепресант, прилаган самостоятелно или в комбинация с психотерапевтични интервенции, може да бъде ефективен. Липсват доказателства за самостоятелно психологично лечение или за други форми на лечение. Друг систематичен и метаанализ, включващ 10 рандомизирани проучвания върху карцином-свързана депресия, сравнява антидепресанти пряко или срещу плацебо.<sup>10</sup> За острофазов терапевтичен отговор (6 до 12 седмици) не се открива достоверна разлика между различни класове антидепресанти и срещу плацебо (SMD – 0.45, 95%CI – 1.01-0.11). Липсва разлика и за дела от пациенти, които имат депресия в края на проучването (RR 0.82, 95%CI 0.62-1.08). Нито едно изпитване не съобщава данни за последващ отговор (повече от 12 седмици). Преките сравнения визират само инхибитори на обратен захват на серотонин (SSRI) спрямо трициклични антидепресанти, без разлика между двата класа (SMD – 0.08, 95%CI – 0.34-0.18). При анализ на вторични резултати за ефикасност (дихотомен резултат, отговор на 6 до 12 седмици) няма ясни доказателства за благоприятен ефект

на антидепресанти спрямо плацебо или други антидепресанти. Не се откриват разлики между класовете антидепресанти срещу плацебо по отношение на отпадане от проучване поради каквато и да е причина (RR 0.85, 95%CI 0.52-1.38) и между SSRIs и трициклични антидепресанти (RR 0.83, 95%CI 0.53-1.30). Като цяло, отчита се ниско качество на доказателства поради неясен или висок RoB, свързан с лошо докладване, малки размери на извадка, широки доверителни интервали и статистическа или клинична хетерогенност. Според авторите анализът открива много ниски доказателства за сигурност на ефектите на антидепресанти, сравнени с плацебо, не позволяващи да бъдат изведени ясни практични послания. Трети систематичен и метаанализ на 4 публикации със 105 пациенти интерпретира контрол на карцином-свързана депресия и тревожност чрез натуралния серотонинергичен халюциноген *psilocybin*.<sup>11</sup> Резултатите показват достоверно превъзходство на веществото срещу плацебо; допълнително се лансират хипотези за изненадващи психологически механизми при амбулаторни онкологични пациенти.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<p><b>СИЛНА</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RICO 1. За контрол на болка от панкреасен карцином (WHO VAS &gt; 7 и/или опиоидна резистентност) клиницистите трябва да обсъждат невролиза (химическа или радиофреквентна) на слънчевото сплетение и спланхникови нерви [умерено качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 2. За контрол на карцином-свързана умора клиницистите трябва да обсъждат физически упражнения, съчетани с когнитивно-поведечески интервенции [умерено качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 4. За превенция на карцином-свързана депресия по време на онкологична терапия клиницистите трябва да обсъждат фармакологични и/или психотерапевтични интервенции [умерено качество на доказателства].</li> </ul>
<p><b>СЛАБА</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RICO 3. За контрол на паранеопластичен пруритус (със или без холестаза) клиницистите биха могли да обсъждат фармакологични интервенции с инхибитори на обратното захващане на серотонин, тетрациклични антидепресанти, антиконвулсанти, антагонисти на опиоидните рецептори и др. [много ниско качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 5. За контрол на карцином-свързана депресия и тревожност клиницистите биха могли да обсъждат комбинация от антидепресанти и психотерапевтични интервенции [много ниско качество на доказателства].</li> </ul>



*Контролът на соматични и психични симптоми при пациенти с панкреасен карцином трябва да се осъществява от мултидисциплинарни екипи, включващи специалисти по интервенционална гастроентерология, кинезитерапевти и онкопсихолози с оптимална експертиза.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Trujillano MH, de la Osa AM, Valdivia JI, et al. Neurolytic procedures for pancreatic cancer pain: A systematic review and a proposal for an algorithm treatment. *Rev Soc Esp Dolor* 2019; 26 (6): 342-357
2. Puli SR, Reddy JBK, 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. *Digest Dis Sci* 2009; 54: 2330-2337
3. Kelley GA, Kelley KS. Exercise and cancer-related fatigue in adults: A systematic review of previous systematic reviews with meta-analyses. *BMC Cancer* 2017; 17: 693
4. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: A meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3 (7): 961-968
5. Hilfiker R, Meichtry A, Eicher M, et al. *Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: A systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis*. *Br J Sports Med* 2018; 52: 651-658
6. Cataldi S, Greco G, Mauro M, et al. Effect of exercise on cancer-related fatigue: A systematic review. *J Hum Sport & Exer* 2020; doi: <https://doi.org/10.14198/jhse.2021.163.01>
7. Weisshaar E, Weiss M, Mettang T, et al. Paraneoplastic itch: An expert position statement from the Special Interest Group (SIG) of the International Forum on the Study of Itch (IFSI). *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 261-265
8. Zahid JA, Grummedal O, Madsen MT, et al. Prevention of depression in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psych Res* 2020; 120: 113-123
9. Walker J, Sawhney A, Hansen CH, et al. Treatment of depression in adults with cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Psychol Med* 2014; 44: 897-907
10. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, et al. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011006.pub3>
11. Bahi C. Psilocybin based therapy for cancer related distress: A systematic review and meta analysis. *University of Franche-Comté* 2019; Available at: [www.researchgate.net/publication/336553757\\_](http://www.researchgate.net/publication/336553757_)

## 8.2. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ТРОМБОЕМБОЛИЧНА БОЛЕСТ

Милена Станева

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

**PICO 1.** При хоспитализирани пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) прилагане на фармакологична тромбoproфилактика (стандартна или продължителна) редуцира ли честотата на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ)?

**PICO 2.** При амбулаторни пациенти с ПДАК по време на системна химиотерапия прилагане на антикоагулант редуцира ли риска от ВТЕ?

**PICO 3.** При резектабилен ПДАК периперативна тромбoproфилактика редуцира ли риска от ВТЕ?

**PICO 4.** При ПДАК без ВТЕ прилагане на антикоагуланти демонстрира ли онкологична полза за преживяемост?

**PICO 5.** При пациенти с ПДАК и централен венозен катетър първична антикоагулантна профилактика редуцира ли честотата на ВТЕ?

**PICO 6.** При пациенти с ПДАК и карцином-свързан ВТЕ антикоагулантна терапия (АКТ) с нискомолекулен *heparin* (НМХ), нефракциониран *heparin* (НФХ), директни орални антикоагуланти (ДОАК) и *vit. К* антагонисти (ВКА) демонстрират ли сравнима клинична полза?

**PICO 7.** При пациенти с ПДАК и карцином-свързан ВТЕ приложение на филтър за долна куха вена (ФДКВ) демонстрира ли клинична полза за редукция на смъртност и тромбоемболични рецидиви?

**PICO 8.** При ПДАК и ВТЕ удължена (над 6 месеца), сравнена с продължителна (до 6 месеца) АКТ, демонстрира ли превъзходство за редукция на смъртност и тромбоемболични рецидиви?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**PICO 1.** Три рандомизирани контролирани проучвания и метаанализ показват, че профилактика с 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>1</sup>

В систематичен и метаанализ са идентифицирани подгрупи на карцином, включени в рандомизирани контролирани проучвания, които оценяват разширена тромбoproфилактика след хоспитализация.<sup>2</sup> Четири рандомизирани контролирани проучвания съобщават за резултати от разширената 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>2</sup>.

**PICO 2.** В систематичен и метаанализ на 5 рандомизирани контролирани проучвания с 1003 пациенти се оценява ефикасност и безопасност на първична тромбoproфилактика при пациенти с амбулаторен ПДАК, получаващи химиотерапия.<sup>3</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 в сравнение с плацебо, тромбoproфилактиката достоверно снижава риска от ВТЕ (RR 0.31, 95%CI 0.19-0.51,  $p < 0.00001$ , I<sup>2</sup> 8%; RD -0.08, 95%CI -0.12-0.05,  $p < 0.00001$ , I<sup>2</sup> 0%) с прогнозен брой, необходим за лечение на 11.9 пациенти, за да се предотврати едно събитие на ВТЕ. Подобна редуция 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<sup>2</sup> 0%), а абсолютният RD е 0.00 (95%CI -0.02-0.03,  $p = 0.85$ , I<sup>2</sup> 0%). Според авторите доказателствата подкрепят нетна клинична полза от тромбoproфилактика при пациенти с амбулаторен ПДАК, получаващи химиотерапия. Друг метаанализ<sup>4</sup>, включващ 738 пациенти, получаващи химиотерапия, обединява резултати от проучвания FRAGEM<sup>5</sup> и PROSPECT-CONKO 004<sup>6</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 редуция 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>7</sup> и SAVE-ONCO<sup>8</sup>, *dalteparin* е прилаган в терапевтична доза в проучване FRAGEM<sup>5</sup>, а *enoxaparin* в междинна доза – в проучване PROSPECT-CONKO 004<sup>6</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>9</sup> са оценени 1013 пациенти с авансирал ПДАК, обединявайки резултати от 5 проучвания.<sup>5-8</sup> Паци-

ентите с ПАК, 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>9</sup> От друга страна баче, 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.

**РІСО 3.** 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>10</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>11</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;  $I^2$  28%). От всички ДВТ продължителната тромбoproфилактика с НМХ показва статистически значимо снижение на честотата им (OR 0.39; 95%CI 0.27-0.55;  $I^2$  28%). Подобно снижение се установява, когато анализът е ограничен до честота на проксимален ДВТ (OR 0.22; 95%CI 0.10-0.47;  $I^2$  0%). Честотата на симптоматичните ВТЕ също е редуцирана съотв. от 1.0% до 0.1% (OR 0.30, 95%CI 0.08-1.11;  $I^2$  0%). Не се установява разлика в честотата на кървене – съотв. 2.8% и 3.4% (OR 1.10; 95%CI 0.67-1.81;  $I^2$  0%). Оценките за хетерогенност варират между 0% и 28% според анализа, което предполага ниска или маловажна хетерогенност. В трети 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 тромбоцитопения.<sup>12</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), безсимптомен 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 тромбоцитопения (RR 3.07; 95%CI 0.32-29.33). Приложение на НМХ се свързва с по-ниска честота на ранен 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 кървене (RR 0.7; 95%CI 0.45-1.23), незначително кървене (RR 0.83; 95%CI 0.34-2.05), тромбоцитопения (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).

**РІСО 4.** Два метаанализа интерпретират приложение на антикоагуланти във връзка с преживяемост при пациенти с карцином, които нямат индикация за антикоагулация.<sup>13, 14</sup> В обзора на Cochrane за орални антикоагуланти са включени 1486 пациенти.<sup>14</sup> Резултатите показват, че нито ВКА, нито ДОАК корелират достоверно със смъртност, въпреки че анализът на ДОАК се базира само на едно малко проучване. Метаанализът на проучвания, сравняващи ВКА с 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 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). Парентерални антикоагуланти са оценени в отделен обзор на Cochrane, включващ 9575 пациенти, които не съобщава за значими корелации между приложение на *heparin* (НФХ или НМХ) и смъртност за 12 или 24 месеца.<sup>13</sup> Като цяло изглежда, че *heparin* няма ефект върху смъртност на 12-и (RR 0.98; 95%CI 0.93-1,03) и 24-ти месец (RR 0.99; 95%CI 0.96-1.01), но 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).

**РІСО 5.** В метаанализ, включващ 13 рандомизирани контролирани проучвания с 3420 участници, се интерпретира ефекта на антикоагулация върху катетър-свързани ВТЕ.<sup>15</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 тромбоцитопения (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 липса 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 тромбцитопения в сравнение с ВКА при 3-месечно проследяване (RR 1.69; 95%CI 1.20-2.39).

**РІСО 6.** 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>16</sup> Друг метаанализ оценява влияние на първите 5-10 дни от антикоагулантна терапия при пациенти с карцином и смъртност на 3-ти месец (5 проучвания върху 418 пациенти) и рецидивиращ ВТЕ (в 3 проучвания върху 422 пациенти).<sup>17</sup> Резултатите показват, че в сравнение с НФХ приложението 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 месеца (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>18</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-свързана ВТЕ приложението 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>19</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,  $I^2$  30%).<sup>20</sup> Голямо кървене е регистрирано съотв. при 4.3% от пациентите, получаващи орални инхибитори на фактор Ха, и при 3.3% от тези, получаващи НМХ (RR 1.31; 95%CI 0.83-2.08,  $I^2$  23%).



**PICO 7.** Липсват систематичен и/или метаанализ. В кохортно проучване, включващо 17005 пациенти с карцином-свързана тромбоза (КСТ), при 270 е имплантиран ФДКВ, а 247 са третирани без филтър.<sup>21</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.

**PICO 8.** Липсват систематичен и/или метаанализ. В проучване DALTECAN е установено, че ефектът на удължена 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>22</sup> Дългосрочна антикоагулация може достоверно да увеличи честотата на голямо кървене (RR 1.25; 95%CI 0.68-2.30). Авторите заключават, че удължена антикоагулация (> 6 месеца) не оказва влияние върху смъртността и може да редуцира рецидивиращи ВТЕ, БТЕ и всички ДВТ.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- **PICO 1.** При хоспитализирани пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да прилагат фармакологична тромбoproфилактика с нискомолекулен *heparin* в профилактични дози или с нефракциониран *heparin* (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 G/L) [високо качество на доказателства]. След дехоспитализация не се препоръчва удължена тромбoproфилактика [умерено качество на доказателства].

СИЛНА

- RICO 2. При всички пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином, провеждащи системна химиотерапия, клиницистите трябва да обсъждат тромبوпрофилактика с нискомолекулен *heparin* или директни орални антикоагуланти. При локално авансирала или метастатична болест се препоръчва първична профилактика с нискомолекулен *heparin* за пациенти с нисък риск от кървене. При амбулаторни пациенти трябва да се обсъжда и тромبوпрофилактика с *apixaban* или *rivaroxaban* за болни с нисък риск от кървене и отсъствие на нежелани лекарствени взаимодействия [умерено качество на доказателства].
- RICO 3. При пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином, третиран с голяма хирургия, клиницистите трябва да прилагат тромبوпрофилактика с профилактична доза нискомолекулен *heparin* или ниска доза от нефракциониран *heparin* (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 [високо качество на доказателства].
- RICO 4. При панкреасен дуктален аденокарцином без венозен тромбоемболизъм не се препоръчва употреба на антикоагуланти с цел подобряване на преживяемост [високо качество на доказателства].
- RICO 6. При панкреасен дуктален аденокарцином с новодиагностициран венозен тромбоемболизъм клиницистите трябва да прилагат първоначална антикоагулантна терапия с нискомолекулен *heparin* или с нефракциониран *heparin* в терапевтични дози; алтернативен избор са *fondaparinux*, *rivaroxaban* и *apixaban*. При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), телесно тегло под 60 kg или затлъстяване дозата на антикоагулантна терапия трябва да се коригира [високо качество на доказателства].
- RICO 8. При панкреасен дуктален аденокарцином с венозен тромбоемболизъм клиницистите трябва да обсъждат вторична профилактика чрез удължена (> 6 месеца) антикоагулантна терапия с нискомолекулен *heparin*, а като алтернатива – с директни орални антикоагуланти [много ниско качество на доказателства].

СЛАБА

- RICO 5. При пациенти с централен венозен катетър не се препоръчва парентерална или перорална тромбoproфилактика [умерено качество на доказателства].
- RICO 7. При пациенти с остър венозен тромбоемболизъм при панкреасен дуктален аденокарцином и с абсолютни противопоказания за антикоагулантна терапия клиницистите биха могли да обсъждат 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 [ниско качество на доказателства].



Панкреасният дуктален аденокарцином е тумор с най-висок риск от венозен тромбоемболизъм, поради което изисква стриктно спазване на индикациите за профилактика на венозен тромбоемболизъм.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Francis CW. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4874-4880
2. Osatphan 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
3. Frere C, Cricchi B, Bournet B, et al. Primary thromboprophylaxis in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancers* 2020; 12 (8): 2028
4. 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
5. Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1283-1292
6. 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: 2028-2034
7. 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

8. 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
9. 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
10. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrmiuc 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
11. 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
12. Matar CF, Kahale LA, Hakoum MB, et al. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7: CD009447
13. Akl EA, Kahale LA, Hakoum MB, et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; Rev 9: CD006652
14. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian 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
15. Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (6): CD006468
16. 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
17. Hakoum MB, Kahale LA, Tsolakian IG, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD006649
18. 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
19. Brunetti ND, Tricarico L, Correale M, et al. Direct oral anticoagulants more effective than low-molecular-weight heparin for venous thrombo-embolism in cancer: An updated meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50 (2): 305-310
20. 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
21. Quezada A, Jiménez D, Bikkeli 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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): 1289303
26. 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): 439-457
27. 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): e566-81

**8.3. ИНТЕРВЕНЦИОНАЛЕН КОНТРОЛ НА БИЛИАРНА И СТОМАШНА/ДУОДЕНАЛНА ОБСТРУКЦИЯ***Петко Карагьозов***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** При билиарна обструкция от панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) ендоскопски и перкутанен билиарен дренаж демонстрират ли сравнима ефективност и честота на дисеминиране?

**PICO 2.** При билиарна обструкция от ПДАК ранна хирургия, ендоскопски пластмасови и ендоскопски метални стентове демонстрират ли сравнима ефективност за контрол на симптоми, усложнения и смъртност?

**PICO 3.** При стомашна/дуоденална обструкция от ПДАК хирургична гастроеюностомия и покрити и непокрити метални стентове демонстрират ли сравнима ефективност за контрол на симптоми, усложнения и преживяемост?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** Стентването на жлъчните пътища чрез ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХПГ) и перкутанен трансхепатален билиарен дренаж (ПТБД) са утвърдени миниинвазивни техники, алтернативи на хирургична билиодигестивна анастомоза.<sup>1,2</sup> В систематичен и метаанализ, включващ 3 рандомизирани и 11 ретроспективни клинични проучвания (2246 пациенти с ПТБД и 8100 с ЕРХПГ), авторите не откриват разлика в терапевтичен успех, усложнения и 30-дневна смъртност между двете методи.<sup>3</sup> При пациенти с ПТБД се наблюдава повишена честота на кървене

и дислокация на дрена, докато в групата с ЕРХПГ и транспапиларен дренаж е повишена честота на остър панкреатит и холангит. И двете интервенции демонстрират предимства, а изборът им се основава основно на опита на центъра. В друг систематичен анализ, включващ 10 проучвания (1379 случая на ендоскопски дренаж и 1089 случая на перкутанен билиарен дренаж), се установява по-висока честота на перитонеални метастази и свързано с дрена „посяване“ на метастази в групата с ПТБД.<sup>4</sup> Три ретроспективни проучвания също докладват по-добра преживяемост и по-ниска честота

на перитонеални и чернодробни метастази при пациенти с ендоскопски билиарен дренаж.<sup>5-7</sup> Особено в случаи, когато е необходим предоперативен дренаж, ендоскопската техника е за предпочитане пред перкутанна. Сравняване на стентирание на жлъчни пътища с ендоскопски и перкутанен достъп е докладвано и в анализ на база-данни на САЩ, включващ 9135 пациенти.<sup>8</sup> Установена е по-ниска честота на усложнения (8.6% срещу 12.3%), по-къс болничен престой и по-ниска цена на ендоскопски билиарен дренаж в сравнение с перкутанен.

**РІСО 2.** Обструкцията на жлъчни пътища при ПДАК е причина за иктер при възрастни с честота до 70-90%. В повечето случаи се касае за нерезектабилен процес с индикация единствено за палиативна билиарна декомпресия (хирургична, ендоскопска или перкутанна). В систематичен и метаанализ, включващ 24 проучвания (2436 пациенти), се установява, че ендоскопско протезиране с пластмасов стент е свързано с по-нисък риск от усложнения, но с повишен риск от рекурентна билиарна обструкция, сравнено с класически хирургичен байпас.<sup>9</sup> Саморазширяващите се метални стентове (СРМС) са със значимо по-нисък риск от рекурентна обструкция, но липсва разлика по отношение на технически и клиничен успех, смъртност и усложнения, сравнено с ендоскопско поставени пластмасови стентове. Според тези резултати ендоскопско стентирание със СРМС е интервенция на избор при пациенти с малигнена дистална билиарна обструкция,

демонстрираща спрямо пластмасови стентове сходни резултати, но по-продължителна проходимост. Друг систематичен и метаанализ сравнява пластмасови и метални стентове за предоперативен ендоскопски билиарен дренаж при резектабилен ПДАК.<sup>10</sup> Включено е едно рандомизирано и 4 нерандомизирани клинични проучвания (704 пациенти). Необходимостта от ендоскопски реинтервенции е достоверно по-ниска при СРМС, заедно с честота на постоперативни панкреасни фистули. Липсва разлика в честотата на хирургични усложнения и смъртност. Заключениеето на авторите е, че СРМС се оказва по-ефективен в сравнение с пластмасов стент за предоперативен билиарен дренаж при резектабилен ПДАК, но са необходими рандомизирани проучвания за повишаване нивото на доказателственост. Трети систематичен и метаанализ, сравняващ пластмасови и метални стентове за предоперативен дренаж при резектабилни и гранично резектабилни периампуларни тумори (3 рандомизирани и едно проспективно клинични проучвания с 392 пациенти), доказва по-ниска честота на реинтервенции и холангит при използване на метални стентове, но достоверно по-висока честота на постпроцедурен остър панкреатит.<sup>11</sup> Пластмасовите и металните стентове за палиативна ендоскопска билиарна декомпресия са сравнявани в още два метаанализа със сходни резултати: по-продължителна проходимост, по-нисък процент усложнения и необходимост от реинтервенции при СРМС.<sup>12, 13</sup> Дискутабилен е въпросът за избор между покрити и непокрити

метални стентове за палиативна дезобструкция. Метаанализ, включващ 14 проучвания с 1417 пациенти, сравнява двата модела СРМС и не открива разлика по отношение на проходимост, усложнения, промени в стойности на билирубин и преживяемост.<sup>14</sup> Съществуват разлики единствено в причините за обструкция на стентовете: туморно прорастване е най-честа причина при непокрит СРМС, докато при покрити най-чести са туморна компресия, образуване на утайка (слъдж) и миграция.

**РІСО 3.** Стомашно-дуоденална обструкция се наблюдава в около 10-20% от случаите с ПДАК, а дуоденалното стентирание е с 97% технически и с 92% клиничен успех (осигуряване на възможност за хранене).<sup>15</sup> В систематичен и метаанализ, включващ 3 рандомизирани и 14 нерандомизирани клинични проучвания, се сравнява ендоскопско дуоденално стентирание с отворена гастроеюностомия и се демонстрират по-добри краткосрочни резултати от дуоденално стентирание (ранно захранване, къс болничен престой, по-нисък морталитет) при сходен процент на усложнения и липса на

разлика в средна преживяемост.<sup>16</sup> Дискутабилен е въпросът за избор между покрит и непокрит метален стент за ендоскопски контрол на малигна стомашна/дуоденална обструкция. Систематичен и метаанализ сравнява двата модела стентове, включвайки 9 проучвания с 942 пациенти.<sup>17</sup> Анализът не открива статистически значими разлики в технически и клиничен успех, в подобряване на дисфагия, усложнения, нужда от реинтервенции и преживяемост. Покритите стентове демонстрират по-ниска честота на рестеноза, но по-висока честота на дистална миграция. Сходни са данните и от друг систематичен и метаанализ, включващ 13 проучвания с 1624 пациенти.<sup>18</sup> При покрити стентове авторите установяват по-висока честота на нежелани реакции, по-висока честота на дистална миграция, но нисък риск от оклузия. Литературен обзор от 2009 г. заключава, че липсват достатъчно данни за клинични резултати от ендоскопско дуоденално стентирание и са необходими бъдещи рандомизирани клинични проучвания.<sup>19</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- **РІСО 1.** При дистална билиарна обструкция от нерезектабилен панкреасен дуктален аденокарцином клиницистите трябва да предпочитат ендоскопски пред перкутанен трансхепатален билиарен дренаж с цел по-ниска честота на усложнения, включително хепатални и перитонеални метастази, по-къс болничен престой и по-добра преживяемост [високо качество на доказателства].

СИЛНА

- RICO 2. При малигна билиарна обструкция клиницистите трябва да предпочитат ендоскопска билиарна декомпресия със саморазширяващ се метален стент пред пластмасова протеза или хирургичен дренаж с цел по-добри клинични резултати [високо качество на доказателства].
- RICO 3. При малигна стомашна/дуоденална обструкция клиницистите трябва да обсъждат с еднаква ефективност ендоскопско дуоденално стентирание и хирургичен гастроентеричен байпас според техническите възможности и предпочитания на пациента [умерено качество на доказателства].



Пациенти с нерезектабилен панкреасен дуктален аденокарцином и налична билиарна/стомашна/дуоденална обструкция трябва да бъдат консултирани в център с експертиза в интервенционалната ендоскопия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pereiras RV, Rheingold OJ, Huston D, et al. Relief of malignant obstructive jaundice by percutaneous insertion of a permanent prosthesis in the biliary tree. *Ann Intern Med* 1978; 89: 589-583
2. Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative bile duct drainage – a new endoscopic method of introducing transpapillary drain. *Endoscopy* 1980; 12: 8-11
3. Duan F, Cui L, Li X, et al. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: A systematic review and meta-analysis. *Cancer imaging* 2017; 17: 27
4. Wang L, Lin N, Xin F, et al. A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 116
5. Miura F, Sano K, Wada K, et al. Prognostic impact of type of preoperative biliary drainage in patients with distal cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2017; 214: 256-261
6. Strom TJ, Klapman JB, Springett GM, et al. Comparative long term outcomes of upfront resected pancreatic cancer after preoperative biliary drainage. *Surg Endosc* 2015; 29: 3273-3281
7. Uemura K, Murakami Y, Sato S, et al. Impact of preoperative biliary drainage on long term survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: A multicenter observational study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (Suppl. 03): 1238-1246



8. Inamdar S, Slattery E, Bhalla R, et al. Comparison of adverse events for endoscopic vs percutaneous biliary drainage in the treatment of malignant biliary tract obstruction in an inpatient national cohort. *JAMA Oncol* 2016; 2: 112-117
9. Moss AC, Morris E, Leyden J, et al. Malignant distal biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass result. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33: 213-221
10. Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, et al. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42 (9): 1278-1285
11. Liu P, Lin H, Chen Y, et al. Comparison of metal and plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable and borderline resectable periampullary cancer: A meta-analysis and system review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2018; 28 (9): 1074-1082
12. Almadhi M, Barkun A, Martel M. Plastic vs. self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: A series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 260-273
13. Sawas T, Al Halabi S, Parsi M, et al. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 256-267
14. Li J, Li T, Sun P, et al. Covered versus uncovered self-expandable metal stents for managing malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: 0149066
16. Nagaraja V, Eslick G, Cox M. 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
17. Pan Ym, Pan J, Guo Lk, et al. Covered versus uncovered self-expandable metallic stents for palliation of malignant gastric outlet obstruction: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 170
18. Hamada T, Hakuta R, Takahara N, et al. Covered versus uncovered metal stents for malignant gastric outlet obstruction: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2017; 29 (3): 259-271
19. 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

**8.4. КОНТРОЛ НА АНОРЕКСИЯ/КАХЕКСИЯ***Николай Йорданов***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** При болни с авансирала онкологична болест и кахексия хранителни интервенции демонстрират ли клинична ефективност по отношение на апетит, редукция на телесно тегло и/или чиста телесна маса (ЧТМ), физическа годност, мускулна сила и качество на живот (КнЖ)?

**PICO 2.** При болни с авансирала онкологична болест и кахексия фармакологични интервенции демонстрират ли клинична ефективност по отношение на апетит, редукция на телесно тегло и/или ЧТМ, физическа годност, мускулна сила и КнЖ?

**PICO 3.** При болни с авансирала онкологична болест и малнутриция семейно ориентирани психосоциални нутритивни интервенции, сравнени със стандартни подкрепящи грижи, демонстрират ли предимства за снижение на дистрес от прием на храна, за повишаване на удоволствието от хранене и КнЖ?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА**

**PICO 1.** В метаанализ на 9 рандомизирани клинични проучвания, включващи болни с авансирала (предимно онкологични) болести (без лимитиране за нутритивен статус или стадий), третирани с химио/лъчелечение, 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>1</sup> В друг систематичен анализ, фокусиран върху загуба на тегло и увеличен прием на енергия при болни с авансирала онкологична болест и кахексия, авторите заключават, че не е възможен категоричен извод за ефективност на хранител-

ни интервенции.<sup>2</sup> Трети метаанализ оценява ефекта върху възрастни с онкологична болест, страдащи от недохранване или изложени на риск от такова, без значение от стадий, на които е приложено диетологично консултиране, орални хранителни добавки или комбинация от двете.<sup>3</sup> Авторите заключават, че оралните хранителни интервенции не повлияват смъртността и могат да подобрят КнЖ, докато промените в телесно тегло или енергия не са статистически значими. Друг метаанализ на проучвания за тотално парентерално хранене (ТПХ) при пациенти, провеждащи химиотерапия, показва, че под-

ходът корелира с намалена преживяемост и повишен риск от инфекциозни усложнения.<sup>4</sup> Авторите заключават, че рутинното му прилагане при пациенти на химиотерапия трябва да бъде силно ограничено. Публикуван е систематичен анализ на данни за пациенти с авансирала онкологична болест, включващ наблюдателни и 2 рандомизирани проучвания.<sup>5</sup> Резултатите показват, че парентерално хранене не подобрява преживяемостта, но общото ниво на доказателства са оценени като слаби.<sup>6</sup> Едно рандомизирано контролирано проучване включва повече от 300 пациенти с онкологична болест и загуба на телесна маса, при които е осъществена специализирана хранителна подкрепа с допълнително орално и домашно парентерално хранене, когато приемът през устата е намален до предварително определено ниво.<sup>7</sup> Резултатите показват, че намеса за осигуряване на по-висок калориен прием не подобрява нито преживяемостта, нито тъканния състав на тялото. Пореден систематичен анализ, оценяващ ефективност на омега-3 мастни киселини при авансирала онкологична болест и кахексия, включва други 3 систематични анализа и 9 рандомизирани контролирани проучвания.<sup>8</sup> Авторите заключават, че в проучвания с по-добро методологично качество не са установени ясни доказателства за полза от прием на омега-3 мастни киселини. Като нежелани ефекти са описани лек коремен дискомфорт, метеоризъм, гадене/повръщане, преходна диария/стеаторея, вкус на риба или оригване. Друг метаанализ извършва оценка на 11 рандомизирани контролирани проучвания върху

1367 пациенти с неоперабилен панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК); резултатите предполагат, че консумацията на омега-3 мазнини киселини е безопасна и може да подобри тегло, ЧТМ и преживяемост.<sup>9</sup> Включените в анализа рандомизирани проучвания са относително малки и със значима хетерогенност на резултатите. Пореден метаанализ, оценяващ 11 проучвания с 1350 пациенти, дискутира дали орални хранителни интервенции повлияват нутритивни и клинични резултати при болни, провеждащи химио/лъчелечение.<sup>10</sup> Авторите заключават, че интервенциите оказват положителен ефект върху телесното тегло, а подгрупов анализ от 4 рандомизирани проучвания подкрепя прилагане на омега-3 мастни киселини, което подобрява телесното тегло с приблизително 2 kg. Систематичен анализ оценява ефект върху карциномна кахексия на прием на витамини, минерали и други хранителни добавки.<sup>11</sup> Анализирани са прием на магнезий, витамин Е в комбинация с омега-3 мастни киселини, витамин D, витамин С, комбинация от β-хидрокси-β-метилбутират (НМВ), аргинин и глутамин и L-карнитин. Въпреки че някои проучвания съобщават за ползи върху ЧТМ или ВМІ, авторите заключават, че доказателствата са недостатъчни, за да се направи конкретна препоръка в ползата на някои от изброените добавки, и липсват сериозни нежелани странични ефекти. В едно рандомизирано контролирано проучване се сравнява ефект на креатин срещу плацебо при 263 пациенти (134 приемат креатин и 129 плацебо) с нелечима онкологична болест и карциномна кахексия.<sup>12</sup> Авто-

рите заключават, че прием на креатин няма ефект за контрол на анорексия, тегло и преживяемост.<sup>13, 14</sup>

**PICO 2.** Метаанализ, оценяващ ефект на *megestrol acetate* (MA) за лечение на анорексия-кахексия синдром, включва 23 рандомизирани контролирани проучвания при 3428 пациенти с онкологични болести.<sup>15</sup> Резултатите показват, че болни с MA, сравнени с плацебо група, по-често демонстрират подобряване на апетита (RR 2.57; 95%CI 1.48-4.49), покачване на телесното тегло (RR 1.55; 95%CI 1.06-2.26) и подобрене на КнЖ (RR 1.91; 95%CI 1.02-3.59). Липсват категорични доказателства за препоръчвана доза и оптимална продължителност на лечение, но по-високи дози корелират с по-добри резултати. Няма докладвани нежелани събития, но като цяло, прилагане на MA корелира 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 и в по-ранен метаанализ.<sup>16</sup> Едно рандомизирано контролирано проучване оценява ефективност от прибавяне на *olanzapin* към лечение с MA при 80 пациенти с авансирала онкологична болест на бели дробове или гастроинтестинален тракт.<sup>17</sup> Болни с MA + *olanzapin* показват повишение на теглото с повече от 5% за 8 седмици (85% срещу 41%) в сравнение с получавали само MA. Не са докладвани тежки нежелани странични реакции. В публикувани резултати върху 30 болни с авансирала болест, страдащи от гадене и повръщане, при които не е провеждано химио – или

лъчелечение, но са третирани с *olanzapin* или плацебо, е оценен апетита при започване на лечение (NRS<sub>10</sub> 1-2 начално и при двете групи) и една седмица след започване на изследването.<sup>18</sup> Наблюдавано е статистически значимо подобрене в групата с *olanzapin* (NRS<sub>10</sub> 6-8;  $p < 0.001$ ). Двойно сляпо, плацебо контролирано проучване върху 29 болни с авансирала онкологична болест и ниско ниво на тестостерон, проведено за оценка на ефективност на заместителна терапия с тестостерон по отношение на карциномна умора и КнЖ, не установява промени в телесно тегло и в ЧТМ.<sup>19</sup> Проучвания при болни от СПИН с анорексия-кахексия синдром показват, че синтетични тестостеронов деривати (*oxandrolone* и *nandrolone*) демонстрират добър анаболен ефект при загуба на мускулна маса.<sup>20, 21</sup> Липсват рандомизирани клинични проучвания за прилагане на рекомбинантен растежен хормон (GH) при онкологично болни пациенти. Двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване за безопасност и ефикасност 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, отчита увеличение на телесно тегло с повишаване на ЧТМ.<sup>22</sup> Резултати от фаза II клинично проучване върху 641 болни, които приемат *enobosarm*, показва повишаване на ЧТМ в сравнение с плацебо.<sup>23</sup> Два метаанализа, интерпретиращи роля на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) за лечение на карциномна кахексия, съобщават положителни резултати за

телесно тегло и КнЖ, но доказателствата са недостатъчни, за да се направят препоръки.<sup>6</sup> Проучване показва, че прибавяне на *celecoxib* към МА не превъзхожда монотерапия с МА.<sup>24</sup> Едно проспективно проучване рандомизира 243 болни за стандартизиран екстракт от канабис (2.5 mg THC + 1 mg CBD) срещу 2.5 mg THC и срещу плацебо (съотношение 2:2:1) за период от 6 седмици; оценяват се подобряване на апетита (VAS), промени в телесно тегло и КнЖ (EORTC QLQ – C30); не се отчитат достоверни разлики между отделните групи.<sup>25</sup> Друго проучване оценява ефективност на *dorabinol* 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 апетит и КнЖ в сравнение с *dorabinol*, а комбиниране на *dorabinol* с МА не демонстрира предимства.<sup>26</sup> Трето проучване сравнява ефект на *nabilone* (0.5 mg/2 седмици, последвано от 1.0 mg/6 седмици) срещу плацебо при болни с белодробен карцином и неволева загуба на тегло > 5% за последните 6 месеца; не са установени значими различия в тегло, апетит или КнЖ.<sup>27</sup> Едно проучване сравнява ефект на *melatonin* срещу плацебо при авансирал белодробен карцином или карцином на гастроинтестинален тракт и кахексия (> 5% загуба на телесно тегло) за период от 28 дни; анализ на междинни резултати показва липса на статистически значими разлики между двете групи за КнЖ, нива на умора, стойности на С-реактивен протеин (CRP) и преживяемост като цяло.<sup>28</sup>

**PICO 3.** Липсват систематичен и/или метаанализ. В рандомизирано,

контролирано, мултицентрово (мултикултурно) пилотно проучване, проведено сред болни и техни болногледачи от Австралия и Хонконг, се сравняват семейно ориентирани психосоциални нутритивни интервенции срещу стандартни грижи.<sup>29</sup> Семейно ориентирани нутритивни интервенции включват 2-3 часа директен контакт между диетолог и пациент или член на семейството му в рамките на 4-6-седмичен период. Чрез консултации по хранене по време на интервенцията специално е разглеждано влиянието, което симптоми, свързани с храна и хранене, оказват, включително и породени от това психосоциални проблеми. Специален акцент е поставен върху подобряване на свързаната с хранене комуникация между участниците и най-вече при определяне на нутритивните цели. Резултатите показват снижение на дистреса, свързан с храненето ( $p = 0.046$  в Австралийската група и  $p = 0.07$  в групата от Хонконг), повишаване на удоволствието от храненето ( $p = 0.024$  в групата от Хонконг) и подобряване на КнЖ ( $p = 0.045$  в Австралийската група). Данните демонстрират и клинично подобряване на енергийния и протеинов прием на болните, но без никаква промяна, свързана със страдание, тревожност, депресия и товар сред болногледачи. Въпреки това, авторите заключават, че приложените интервенции демонстрират потенциал за оказване на положителен ефект върху нутритивния статус и за намаляване на свързания с храненето дистрес при болни с авансирала онкологична болест и малнурития.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

**PICO 1.** При болни с авансирала онкологична болест и кахексия не се препоръчва рутинно прилагане на сондово ентéralно хранене или парентерално хранене извън контекста на клинично изпитване. Кратък курс на парентерално хранене трябва да се провежда при строго селектирана група (с добър пърформанс статус) с обратима чревна непроходимост, синдром на късото черво или с други патологични състояния, предизвикващи малабсорбция. При терминални болни се препоръчва прекратяване на започнато ентéralно или парентерално хранене [високо качество на доказателства].

**СЛАБА**

- **PICO 2.** При авансирала онкологична болест със загуба на апетит и/или телесно тегло клиницистите биха могли да обсъждат кратък курс с прогестеронов аналог или кортикостероид. Изборът на медикамент и продължителност на лечението зависи от целите и оценката на съотношението полза-риск [ниско качество на доказателства].
- **PICO 3.** При болни с авансирала онкологична болест и малнутриция клиницистите биха могли да обсъждат насочване към диетолог за оценка и консултиране с цел обучение на болни и техни семейства относно прилагане на различни научно доказани диети и за предоставяне на практически съвети за безопасно хранене [ниско качество на доказателства].



- *Анорексия-кахексия синдром обединява две отделни физиологични явления, които се развиват при болни с авансирала онкологична болест почти едновременно, въпреки че не споделят общ патофизиологичен механизъм. Водеща роля в развитието на синдрома има кахексията, но ролята на анорексията не трябва да бъде пренебрегвана.*
- *Анорексия е липсата на желание за хранене, което води до намален прием на храна, докато кахексия е мултифакторен синдром с прогресивна загуба на скелетна мускулна маса (със или без загуба на мастна тъкан), която не може да бъде напълно възстановена чрез конвенционална хранителна подкрепа, както и посредством агресивни хранителни интервенции, и води до прогресивно функционално увреждане.*



- *Всеки един от компонентите, водещи до анорексия (гадене, нарушен вкус, промени в обонянието, трудности при преглъщане, тежест и болка при хранене, бързо насищане, тревожност и депресия) трябва бъде оценен самостоятелно и лекуван според правилата за добра клинична практика.*
- *При болни с авансирала онкологична болест и очаквана преживяемост под три месеца теоретично не може да се очаква ефект от интервенции за нутритивна подкрепа, затова грижите трябва да се обсъдят с пациента и семейството и да се променят целите – от поддържане на нутритивния статус към осигуряване на комфорт.*
- *За целите на оптимална комуникация интервенциите трябва да включват не само пациента и лекуващия екип, но и членове на неговото семейство. Близките на пациента изпитват страдание, наблюдавайки последиците от развиващата се кахексия, и не рядко са по-разтревожени дори от самия болен. Не рядко членовете на семейството са склонни погрешно да тълкуват липсата на апетит у болния като провал на оказваните от тях грижи, особено когато разочарованието им е свързано със семейни и културни вярвания и традиции. Ключовите въпроси, които трябва да бъдат обсъдени с болните и техните семейства, включват: (1) загубата на апетит е обичайна за болни с авансирала онкологична болест и е в резултат на прогресията ѝ; (2) принуждаването на болния да се храни най-често е контрапродуктивно и може да доведе до поява на нежелани симптоми като гадене, повръщане или задавяне; (3) при повечето болни с карциномна кахексия осигуряването на допълнителни калории чрез парентерално или сондово хранене не подобрява изхода и не променя прогнозата; (4) опитите болният да бъде принуден да яде при изявена загуба на апетит може да влоши социалните взаимодействия в семейството и да доведе до нарастване на страданието на пациента; (5) за членовете на семейството е най-добре да се вслушват и да подкрепят болния, избирайки друг начин да показват любовта си, вместо да се опитват да го принудят да се храни; (6) консултирането с диетолог е още една възможност за болните и членовете на техните семейства да обсъдят своите тревоги и притенсения, свързани с храненето, апетита и плана на хранене.*

## ЛИТЕРАТУРА

- De van der Schueren M, Laviano A, Blanchard H, et 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 trial. *Ann Oncol* 2018; 9: 1141-1153
- Balstad TR, Solheim TS, Strasser F, et al. Dietary treatment of weight loss in patients with advanced cancer and cachexia: A systematic literature review. *Crit Review Oncol/Hematol* 2014; 91: 210-221
- Baldwin C, Spiro A, Aherd R. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Nati Cancer Inst* 2012; 104 (5): 371-385
- McGeer A, Detsky AS, O'Rourke K. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: A meta-analysis. *Nutrition* 1990; 6 (3): 233-240
- 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 review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 139& 96-107
- Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38 (21): 2438-2453
- 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
- 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
- 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
- De van der Schueren M, Laviano A, Blanchard H, et 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
- Mochamat, Cuhls H, Marinova M, 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 Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 25-39
- 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
- Zick SM, Snyder D, Abrams DI. Pros, cons of dietary strategies popular among cancer patients. *Oncology* 2018; 32 (11): 542-547
- Luo Q, Asher GN. Use of dietary supplements at a comprehensive cancer center. *J Altern Complement Med* 2018; 24 (9-10): 981-987
- Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013 (3): CD004310
- López A, Figuls M, Cuchi G. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27 (4): 360-369
- 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
- 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
- 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



20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. Turcott JG, del Rocio 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
28. 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
29. Molassiotis A, Brown T, Cheng HL, et al. The effects of a family-centered psychosocial-based nutrition intervention in patients with advanced cancer: The PiCNIC2 pilot randomised controlled trial. *Nutr J* 2021; 20: 2



© Александър Кацаров, Александър Юлианов, Асен Дудов, Ася Консулова, Васил Михайлов, Веселина Колева, Димитър Калев, Драга Тончева, Желязко Арабаджиев, Захари Захариев, Иван Василевски, Ивелин Такоров, Ирена Костадинова, Камен Недев, Марчела Колева, Милена Станева, Милка Георгиева, Надя Димитрова, Никола Владов, Николай Белев, Николай Йорданов, Павел Бочев, Петко Карагъзов, Радослав Мангалджиев, Радослав Петков, Росица Кръстева, Савелина Поповска, Светлана Христова, Соня Сергиева, Татяна Хаджиева – *автори, 2021*

© Димитър КАЛЕВ – *редактор, 2021*

© Арт Трейсър ООД – *издател, 2021*

© [www.more-conference.com](http://www.more-conference.com) – *официален сайт, МОРЕ 2021*

## **ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАНКРЕАСЕН ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ**

клинично ръководство, основано на доказателства

Графично оформление: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД, Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2021

ISBN 978-619-7094-60-2





Сканирай, за да прочетеш  
на мобилното си устройство

