

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

клинично ръководство, основано на доказателства
Варна, 2022



**СОНМ
МОРЕ
2022**



НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2022

д-р Албена ФАКИРОВА

ВМА – София

доц. д-р Александър КАЦАРОВ

ВМА – София

проф. д-р Александър ЮЛИЯНОВ

ВМА – София

доц. д-р Ася КОНСУЛОВА

КОЦ – Бургас

доц. д-р Васил МИХАЙЛОВ

ВМА – София

д-р Веселина КОЛЕВА

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

проф. д-р Галина КИРОВА

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

проф. д-р Георги БАЛАЦЕНКО

НСБАЛХЗ – София

проф. д-р Даниел КОСТОВ

ВМА МБАЛ – Варна

д-р Димитрия ВЪЛЧЕВА

ВМА – София

доц. д-р Димитър КАЛЕВ

СБАЛОЗ – Варна

акад. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА

Медицински университет – София

проф. д-р Елена ПИПЕРКОВА

УСБАЛО – София

д-р Захари ЗАХАРИЕВ

МБАЛ Унихоспитал – Панагюрище

доц. д-р Ивелин ТАКОРОВ

ВМА – София

д-р Иво ГЕРГОВ

УСБАЛО – София

проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА

Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Калоян ЙОРДАНОВ

Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Лидия ЧАВДАРОВА

УСБАЛО – София

проф. д-р Маргарита ГЕНОВА

НСБАЛХЗ – София

д-р Марчела КОЛЕВА

МБАЛ Св. София – София

доц. Милка ГЕОРГИЕВА

Българско дружество по патология

д-р Наталия МЛАДЕНОВА

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

доц. д-р Наталия ЧИЛИНГИРОВА

МБАЛ Сърце и мозък – Плевен

проф. д-р Никола ВЛАДОВ

ВМА – София

доц. д-р Николай БЕЛЕВ

УМБАЛ Еврехоспитал – Пловдив

доц. д-р Петко КАРАГЪЗОВ

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Радослав МАНГАЛДЖИЕВ

СБАЛОЗ – София

д-р Росица КРЪСТЕВА

МБАЛ Унихоспитал – Панагюрище

проф. д-р Светлана ХРИСТОВА

УМБАЛ Александровска – София

доц. д-р Свитлана БАЧУРСКА

УСБАЛО – София

проф. д-р Соня СЕРГИЕВА

СБАЛОЗ – София

проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

д-р Христина ИВАНОВСКА

СБАЛОЗ – Варна

д-р Цветан ТРИЧКОВ

ВМА – София

СЪДЪРЖАНИЕ

1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА.....	11
1. 1. Симптоми и признаци	11
1. 2. Редукция на риск и превенция	15
1. 3. Оценка на генетичен риск	26
1. 4. Скрининг на стомашен карцином.....	33
1. 5. Мониторинг на серумни туморни маркери.....	42
2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	49
2. 1. Ендоскопски изследвания	49
2. 1. 1. Горна гастроинтестинална ендоскопия.....	49
2. 1. 2. Ендоскопска мукозна резекция и субмукозна дисекция	54
2. 1. 3. Диагностична/стадираща лапароскопия.....	57
2. 2. Образни изследвания	60

2. 2. 1. Ендоскопско ултразвуково изследване	60
2. 2. 2. Компютър-томографско изследване	64
2. 2. 3. Хибридно функционално ПЕТ/КТ-изследване.....	72
2. 2. 4. Картографиране на сентинелни лимфни възли.....	77
2. 3. Морфологични изследвания	84
2. 3. 1. Ендоскопска множествена биопсия	84
2. 3. 2. Ехоендоскопска тънкоиглена биопсия.....	87
2. 3. 3. Патологично изследване	90
2. 3. 3. 1. Патологична класификация	90
2. 3. 3. 2. Принципи на патологично и имунохистохимично изследване.....	99
2. 3. 3. 3. Перитонеална цитология	113
2. 3. 3. 4. Тестване на биомаркери.....	117

3. СТАДИРАНЕ	125
3. 1. Стадиране.....	125
3. 2. Оценка на функционален пърформанс статус.....	131
4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ	135
4. 1. Оценка на резектабилност	135
4. 2. Проксимална гастректомия.....	139
4. 3. Субтотална гастректомия	142
4. 4. Тотална гастректомия	146
4. 5. Мултивисцерална резекция	153
4. 6. D1/D2 лимфна дисекция	157
4. 7. Миниинвазивна хирургия	164
4. 8. Палиативна хирургия	176
4. 9. Хипертермична интраперитонеална химиотерапия (HIPEC).....	182

5. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ	185
5. 1. Периоперативна химиотерапия	185
5. 2. Първа линия системна терапия при локално авансирала или метастатична болест	190
5. 3. Втора и последващи линии системна терапия при локално авансирала или метастатична болест	203
5. 4. Имунно- и таргетна терапия, базирана на предиктивни биомаркери	209
6. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ	215
6. 1. Лъчехимиолечение при нерезектабилна болест.....	215
6. 2. Предоперативно лъчехимиолечение	218
6. 3. Следоперативно лъчехимиолечение	220
6. 4. Лъчелечение при рецидивна и метастатична болест.....	225
7. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ.....	229
7. 1. Контрол на симптоми.....	229
7. 2. Поведение при анемии, свързани със стомашен карцином и/или гастректомия	234

ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусното становище на Национален експертен борд *СОИМ-МОРЕ 2022*. Дело е на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на стомашен карцином (СК) от следните медицински специалности и техни национални браншови организации: Българско дружество по гастроентерология, гастроинтестинална ендоскопия и абдоминална ехография, Българско хирургическо дружество, Българска асоциация по медицинска онкология, 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 медицинско сдружение по хематология.

Нуждата от национално ръководство за поведение при СК е обусловена от клиничната му актуалност за световната и българската онкология. Прогнозни данни за Европейски съюз (27 държави) показват, че през 2020 г. СК представлява 2.8% от всички случаи на карциноми и заболяемостта при мъже

е по-висока отколкото при жени – съотв. 22.4/100 000 и 10.6/100 000. Данните за заболяемост при двата пола в България са съотв. 25.0/100 000 за мъже и 10.5/100 000 за жени. Смъртността в България е по-висока от средната за Европейски съюз: съотв. при мъже е 20.8/100 000 срещу 15.7/100 000, а при жени е 10.1/100 000 срещу 7.2/100 000.¹

Цел на ръководството е да представи съвременно системно разработено становище за подпомагане на здравните практики при СК, адаптирана за специфичните клинични обстоятелства в България. Документът не включва стомашни невроендокринни тумори (ПНЕТ-и).

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

МЕТОДОЛОГИЯ

Ръководството за клинично поведение при СК е основано на доказателства и е структурирано в седем раздела. Всеки от тях съдържа резюмиран литературен обзор върху определен клиничен подход, формулиран като клинични въпроси според подхода GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation).⁶

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.²

Първа стъпка. Включва дефиниране и рамкиране на въпрос(и), оценка

на относителната важност на резултатите и събиране (обзор) на доказателства.³ Свързана е с формулиране на клинични въпроси, отнасящи се до алтернативни стратегии за дизайн (при систематични обзори и определяне на пациентски популации), подходи и резултати.

Формулирането на клинични въпроси се обозначава с 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.⁵

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

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

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



Таблица 1. Критерии за качество (сигурност) на доказателства⁴

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

Трета стъпка. Включва степенуване на препоръчителността по сила.³ Детерминира се от баланса между желани и нежелани резултати, към който се добавя стойността от оценката на предпочитанията на пациентите, заедно с качеството на доказателства.⁴ Тази стъпка представя крайната цел, резюмирайки процеса чрез профил на доказателствата (ПД) и резюме на констатациите (РК-и).⁶ 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 класи-

фицира в 2 категории – силна и слаба.² 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 балансиранни, а стойността, предпочитанията и ресурсите са неизвестни или твърде променливи, което силно затруднява избор на посока за препоръка.³

Четвърта стъпка. Включва представяне на препоръки с определена сигнификантност.² 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 СК представянето на препоръки е структурирано по следния начин:

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

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА



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

Модификация на метода

Редица експертни панели и институции приемат системата GRADE (Cochrane Collaboration, WHO, NICE [Англия], СТФРНС [Канада], НКСНС [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.¹ Експертният борд на *МОРЕ 2021* използва модифицирана версия на GRADE, замествайки изработването на оригинални СА-и/МА-и с търсене и използване на вече готови и публикува-

ни референции. GRADE-модификацията, практикувана от българските панели, може да се дефинира като “реципрочен подход”, при който публикуваните готови СА-и/МА-и детерминират рамкирането на РИСО, а не обратно, както е в оригиналния алгоритъм. Нерядко модифицираният подход въвежда в обобщението на доказателствата повече от един СА/МА, затруднявайки точната оценка на качеството на доказателствата. От друга страна, обаче, предоставя на потребителите на ръководството по-богато и нееднозначно литературно съдържание.

ИЗТОЧНИЦИ

1. European Cancer Information System (ECIS), European Commission 2020, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>, accessed 04/01/2022
2. Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, et al. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-394
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 395-400
4. Balshem H, Helfant M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-406
5. Andrews J, Guyatt GH, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 719-725
6. Andrews J, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendations – determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 726-735
7. Rehfues EA, Akl EA. Current experience with applying the GRADE approach to public health interventions: An empirical study. *BMC Public Health* 2013; 13; doi: 10.1186/1471-2458-13-9

1 Клинично представяне и маршрут на пациента

1

КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА

1. 1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ

Марчела КОЛЕВА

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

PICO 1. Кои симптоми са алармиращи за стомашен карцином (СК) и са селективни критерии за ендоскопия?

PICO 2. Кои измерителни скали за симптоми притежават валидирана прогностична стойност за СК?

PICO 3. Кои са основни фактори в първичната медицинска помощ, свързани с лекар или с пациент, корелиращи със забавено диагностициране на СК?

ОБОВЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

В метаанализ на 26 публикации (17 случаи и 9 кохортни проучвания) средното разпространение на стомашночревни злокачествени болести е 2.8% от 16161 пациенти; пет кохортни проучвания показват, че 25% от пациентите, диагностицирани със злокачествена болест на горна част на стомашно-чревния тракт, нямат алармиращи симптоми.¹ В 16 ендоскопски проучвания (2238 пациенти) разграничават ранни и напреднали стадии на

злокачествена болест на горна част на стомашно-чревния тракт: 710 пациенти са с карцином в ранен стадий и 743 са с карцином в напреднал стадий. Рискът от злокачествена болест при всеки индивид без алармиращи симптоми е много нисък, но приблизително един на всеки четирима пациенти няма такива по време на диагнозата. Обобщената чувствителност за дисфагия, анемия/кървене, гадене/повръщане, загуба на тегло и „всеки алармиращ симптом“ е съотв. 25%, 17%, 27%, 24% и 75%.¹ Проучвания, които

оценяват въздействието на алармиращи симптоми върху преживяемостта при СК, показват, че наличие на поне един такъв симптом може да намали 5-годишната преживяемост средно с 26%. *Stephens and Bowrey* съобщават, че средната преживяемост при пациенти с алармиращи симптоми варира от 7 до 11 месеца, спрямо 24 до 39 месеца за пациенти без симптоми. Едно кохортно проучване показва чувствителност от 91% и специфичност от 77%, когато се използва комбинация от възраст над 45 години, мъжки пол и анемия или кървене.² Това дава основание да се мисли, че едновременно наличие на алармиращи симптоми, особено в комбинация с други фактори като възраст, пол или тютюнопушене, могат да бъдат по-добър инструмент за подбор на високорискови пациенти.

РІСО 2

Систематичен анализ на 36 проучвания за валидиране на измерителни скали идентифицира 26 инструмента за оценка на симптоми от гастроинтестинален карцином.³ От тях 13 отговарят на критериите за препоръчителност, а 6 показват по-специални психометрични свойства. Като най-изчерпателни и най-добре валидирани скали се идентифицират Функционалната оценка на терапия на колоректален карцином (FACT-C), модулът на EORTC (QLQ-STO22) за СК и EORTC модулът за хранопровод, езофаго-гастрална връзка и стомах (QLQ OG-25). Авторите заключават, че подмодулите за

гастроинтестинален карцином на въпросника за качество на живот FACT представляват в повечето случаи подходящ избор на инструменти и като цяло са по-добре валидирани от съответните инструменти на EORTC.

РІСО 3

Систематичен анализ на 25 проучвания между 1970 и 2003 г. оценява фактори, свързани с интервал от време, когато пациента за първи път забелязва симптом на карцином и търси първична помощ, и интервал от първо явяване за първична консултация до насочване към специализирана помощ.⁴ Резултатите показват три фази на забавяне: (1) интервал между забелязване на симптоми от пациента и първична консултация с лекар (забавяне на пациента); (2) интервал между първа консултация с лекар и насочване към специализирана помощ (закъснение на общопрактикуващ лекар); (3) време между насочването към специалист и поставяне на диагнозата (закъснение в болница). Проучванията, отчитащи интервали на забавяне, показват, че фазата на забавяне при пациента е по-голяма от фазата на общопрактикуващия лекар, докато изследванията, свързани с пациентите, предполагат, че разпознаването на сериозността на симптома е по-важно от разпознаването на наличието на симптома. Основни фактори, свързани със забавянето на общопрактикуващия лекар, са погрешна диагноза, прилагане и тълкуване на тестове и объркващи ефект на съществуващи придружаващи болести. Като

основна тема в проучванията се очертават симптомите, тълкуването им от страна на пациента и свързаното с тях въздействие върху забавянето. Ранно осъзнаване на симптомите провокира по-бързо представяне пред общопрактикуващия лекар, т.е. възприеманото значение на симптомите е ключов фак-

тор, но точният характер на неговия ефект върху забавянето е неубедителен.

Авторите заключават, че основните проблеми са свързани с разпознаване и тълкуване на симптоми, медицинската култура на пациента, характеристиките на пациента и ефектът на коморбидността.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При начален преглед на пациенти, suspectни за неоплазма на горен гастроинтестинален тракт, клиницистите трябва да търсят алармиращи симптоми (дисфагия, анемия/кървене, гадене/повръщане, загуба на тегло) с цел селекция на кандидати за горна ендоскопия [ниско качество на доказателства].

РІСО 2

За оценка на симптоми от горен гастроинтестинален тракт клиницистите трябва да използват валидираните измервателни и прогностични скали FACT-C, QLQ-STO22 и QLQ OG-25 [ниско качество на доказателства].

РІСО 3

За своевременно осъществяване на специализирана помощ и диагностика на стомашен карцином клиницистите трябва да приемат за критични разпознаването и тълкуването на симптомите от пациента [много ниско качество на доказателства].



Клиницистите не трябва да negliжират алармиращите симптоми от горен гастроинтестинален тракт и трябва своевременно да насочват пациентите за консулт с гастроентеролог.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Francen GAJ, Janssen MJR, Muris JWM, et al. Meta-analysis: The diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (10): 1045-1052. DOI: 10.1111/j.1365 – 2036.2004.02251.x
2. Pullmer R, Linden W, Rnik K, Vodrmaier A. Measuring symptoms in gastrointestinal cancer: A systematic review of assessment instruments. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2941-2955. doi: 10.1007/s00520-014-2250-z.
3. Maconi G, Manes G, Porro G-B. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (8): 1149-1155. doi: 10.3748/wjg.14.1149.
4. MacDonald S, Macleod U, Campbell NC, et al. Systematic review of factors influencing patient and practitioner delay in diagnosis of upper gastrointestinal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 1272-1280. DOI:10.1038/sj.bjc.6603089

1. 2. РЕДУКЦИЯ НА РИСК И ПРЕВЕНЦИЯ

Димитър КАЛЕВ

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

PICO 1. При индивиди в обща популация кои са главни рискови фактори за стомашен карцином (СК)?

PICO 2. При индивиди в обща популация приемът на сол с храна корелира ли с повишена заболяемост и смъртност от СК?

PICO 3. При пациенти с данни за *Helicobacter pylori* (HP)-инфектирана стомашна мукоза ерадикация на HP редуцира ли достоверно заболяемост и смъртност от СК?

PICO 4. При пациенти с атрофичен гастрит (АГ) ендоскопска оценка на степен на атрофия и серумни нива на пепсиноген притежават ли прогностична стойност за риск от СК?

PICO 5. При индивиди в обща популация ендоскопско изследване или наблюдение на преканцерози (АГ и интестинална метаплазия, ИМ) редуцират ли достоверно смъртността от СК?

PICO 6. При индивиди в обща популация употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) редуцират ли достоверно риска от СК?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Систематичен и метаанализ на 43 публикации, визиращи 52 рискови фактори за СК, селектира 9 важни категории: диета, стил на живот, генетични заложи, фамиленост, медицинско състояние и лечебни интервенции, инфекции, демографски характеристики, професионални експозиции и йо-

низираща радиация.¹ Липса или недостатъчен прием на пресни плодове и зеленчуците са рисков фактор, докладван в 6 проучвания. Прекомерен прием на сол, като рисков фактор, е анализиран в 11 публикации. Цитират се данни, според които консуматори на над 50 g алкохол дневно имат с 24% по-висок риск за СК в сравнение с други, които не консумират или консумират

по-малко. В 12 публикации се анализира ролята на тютюнопушенето; оценките показват, че 22% от случаите на СК в Обединеното кралство са свързани с този рисков фактор. За основни компоненти на генетичния риск се изтъкват мутации и полиморфизми, които влияят чрез промяна на експресията и/или функцията на протеини. Анализираните публикации установяват връзка между СК и различни цитокинови генни полиморфизми, агенти на имунната система. Сигнификантен риск за предракови лезии корелира главно с IL1RN VNTR, CYP19A (особено rs1004982, rs16964228 и rs1902580), CYP1B1, NAT2 M1, NAT2 и XRCC1 194. Разпространението на карцинома е 2-10 пъти по-високо при хора, чиито кръвни роднини (от първа степен) имат СК. Зависимостите с медицинското състояние и лечебните интервенции включват анамнеза за гастректомия, стомашна хирургия, атрофия, полипи, язва, езофагиален карцином, интестинална метаплазия и някои менструални и репродуктивни фактори. Кръвните групи A+ и A- са съответно най-често и най-рядко срещаните при пациенти със СК. При жени се изтъкват обратни корелации с възрастта на менархе и първо раждане, продължителността на фертилитет, годините след менопауза и употребата на интраутеринни устройства. На инфекцията от *Helicobacter pylori* се отдават около 32% от случаите със СК в Обединеното кралство. От демографските фактори в две публикации се посочват корелации с възрастовата група над 72 години. В някои от съобщенията стандартизираната по възраст честота на СК е два пъти повече при мъже, отколкото при жени (12.8% срещу 5.7%).

Мъжкият пол корелира с по-висока честота на кардиален и проксимален СК. Десет проучвания анализират социоекономическия статус и нивото на образование; засега социоекономическият статус сам по себе си не може да бъде свързан с риска от КС, но в едно Иранско проучване се визират релации с по-нисък годишен доход, по-ниски годишни разходи за храна, плодове и зеленчуци, по-високи нива на безработица и по-висок процент на заетост в земеделието и строителните сектори. За по-висок риск от СК при нисък социоекономически статус съобщава и друг метаанализ от 2013 г.², докато трети метаанализ показва, че високото ниво на образование е свързано с умерен спад в честотата на заболяемост³. Релации с професионални експозиции показват, че работници на ръчен труд и фермери са изложени на по-висок риск. Най-високи са корелациите с експозиция на цимент и минерален прах, хром (27% по-висока честота) и калай. Специално се селектират рискови професии като дърводелци, стоманени работници и миньори. Дискутира се йонизиращото гама-лъчение като потенциален фактор и се подчертава, че около 1% от съобщените случаи със СК в Обединеното кралство се свързват с радиация. Глобалната, регионална и национална тежест на СК е оценена в 195 държави чрез систематичен анализ от 2020 г.⁴ В световен мащаб 38.2% (21.1-57.8) от стандартизираните по възраст случаи се дължат на диета с високо съдържание на натрий и при двата пола, взети заедно, а 24.5% (20.0 – 28.9) се дължат на тютюнопушене при мъже. Авторите заключават, че специфичните местни стратегии за пре-

венция на СК трябва да бъдат съобразени с профила на рисковите фактори на всяка страна и снижението на абсолютните епидемиологични показатели ще бъде възможно, ако тежестта в Източна Азия, където в момента се случват почти половината от случаите на заболяемост и смъртност, бъде допълнително намалена. Съвременните поведенчески и диетични рискови фактори са обект на интерпретация от метаанализ на 232 проучвания с 33 831 063 участници.⁵ Резултатите дефинират честота на следните категории: инфекция с *Helicobacter pylori* – 2.56 (95%CI 2.18-3.00), настоящо тютюнопушене – 1.61 (95%CI 1.49-1.75), бивши пушачи – 1.43 (95%CI 1.29-1.59), настояща употреба на алкохол – 1.19 (95%CI 1.10-1.29), бивш етилизъм – 1.73 (95%CI 1.17-2.56), наднормено тегло/затлъстяване – 0.89 (95%CI 0.74-1.08), достатъчна физическа активност – 0.83 (95%CI 0.68-1.02), консумация на плодове ≥ 3 пъти/седмично – 0.48 (95%CI 0.37-0.63), консумация на зеленчуци ≥ 3 пъти/седмично – 0.62 (95%CI 0.49-0.79), консумация на Мариновани зеленчуци – 1.28 (95%CI 1.09-1.51), употреба на черен чай – 1.00 (95%CI 0.84-1.20), употреба на зелен чай – 0.88 (95%CI 0.80-0.97), употреба на кафе – 0.99 (95%CI 0.88-1.11), консумация на риба ≥ 1 път/седмица – 0.79 (95%CI 0.61-1.03), консумация на червено месо ≥ 4 пъти/седмично – 1.31 (95%CI 0.87-1.96) и висок прием на сол (в две проучвания) – 3.78 (95%CI 1.74 – 5.44) и 1.34 (95%CI 0.88-2.03). Според авторите тези резултати могат да се използват за класиране и приоритизиране на предотвратими рискови фактори и за ефективни програми за превенция.

РІСО 2

Систематичен и метаанализ на 26 проспективни кохортни проучвания, включващи 4956350 индивиди, съобщава, че висок [релативен риск (RR) 1.25; 95%CI 1.10-1.41, $p = 0.001$] или умерен (RR 1.20; 95%CI 1.04-1.38, $p = 0.012$) прием на сол достоверно корелира с по-голям риск от СК. ⁶ Висок прием на Мариновани храни е свързан с повишен риск (RR 1.28; 95%CI 1.05-1.57, $p = 0.017$), докато умереният им прием няма значим ефект (RR 1.10; 95%CI 0.88-1.37, $p = 0.390$). Висок и умерен прием на осолена риба не корелира с риск от СК (съотв. RR 1.14; 95%CI 0.95-1.36, $p = 0.161$ и RR 1.10; 95%CI 0.87 – 1.40, $p = 0.436$). Висока консумация на преработено месо е достоверно свързана с по-висок риск (RR 1.24; 95%CI 1.03 – 1.49, $p = 0.023$), докато умереният му прием няма значим ефект (RR 1.01; 95%CI 0.92-1.11, $p = 0.844$). Висока (RR 1.04; 95%CI 0.90-1.19, $p = 0.626$) и умерена (RR 1.02; 95%CI 0.94-1.11, $p = 0.594$) консумация на традиционната японска мисо – супа няма ефект върху риска от СК. Авторите акцентират, че високият прием на сол в Маринована храна и преработено месо са свързани с достоверно повишен риск, дори когато участниците консумират умерени количества сол.

РІСО 3

Систематичен и метаанализ на 26 проучвания (10 рандомизирани контролирани и 16 кохортни проучвания) с 52363 индивиди констатира, че рискът за СК при пациенти с успешна ерадикация на НР е достоверно по-нисък спрямо контроли [95%CI 0.56 (0.48-0.66); Z -7.27, $p = 0.00001$].⁷ Тази конста-

тация е приложена поотделно за рандомизирани контролирани [95%CI 0.65 (0.51-0.84); $Z = 3.33$, $p = 0.0009$] и за кохортни проучвания [95%CI 0.51 (0.42-0.62); $Z = 6.63$, $p = 0.00001$]. Подгрупов анализ при преканцерозни лезии показва, че ползата от ерадикация за превенция на СК е налице при пациенти с неатрофичен или атрофичен гастрит и липсва при случаи с ИМ или дисплазия. Метаанализът не отчита сигнификантна хетерогенност във включените проучвания ($Q 23.09$, $df(Q) 25$, $I^2 0\%$; $p = 0.57$); не се открива и риск от отклонение ($p = 0.11$ по коригиран рангов корелационен тест и 0.14 по регресионен тест на Egger). Авторите заключават, че ерадикацията на НР корелира с достоверно по-нисък риск от СК и ползата е максимална, когато се прилага в ранни етапи на инфекция. От друга страна обаче, се подчертава, че тези резултати идват главно от източноевропейски държави и трябва да се тълкуват с повишено внимание за страни от Европа и Северна Америка. Друг систематичен и метаанализ интерпретира 10 рандомизирани контролирани проучвания (7 с 8323 здрави индивиди и 3 с 1841 пациенти със стомашна неоплазия).⁸ Резултатите показват, че при здрави индивиди ерадикационна терапия снижава честотата (RR 0.54; 95%CI 0.40-0.72, NNT 72) и намалява смъртността от СК (RR 0.61; 95%CI 0.40-0.92, NNT 135), но не повлиява смъртността от всички причини. Тези данните показват, че при скрининг на популация в световен мащаб и ерадикация при пациенти със стомашна неоплазия биха се получили 8743815 години на живот, коригирани с увреждания (DALYs) (95%CI 5646173-11847456), и заболяемостта ще бъде достоверно редуцирана (RR 0.49; 95%CI

0.34 – 0.70, NNT 21). В подгрупа със стомашна неоплазия, подложена на ендоскопска мукозна резекция, са анализирани 910 пациенти, рандомизирани на ерадикационна терапия, срещу 931 случая, получаващи плацебо или не-лекувани; оценката RR за бъдещ СК е 0.49 (95%CI 0.34-0.70), без хетерогенност между изследванията ($I^2 0\%$, $p = 0.73$). Авторите заключават, че са налице умерени доказателства, предполагащи, че ерадикационната терапия на НР намалява заболяемостта от СК при здрави индивиди и при пациенти със стомашна неоплазия в източноевропейските страни.

Ефектът на ерадикацията на НР при здрави и безсимптомни пациенти е предмет на дискусия в систематичен и метаанализ на 7 проучвания, 5 от които са многоцентрови.⁹ Резултатите демонстрират снижение на риска от първичен СК, като разликите с липса на лечение по отношение на общо RR и разлика на риска (RD) са съотв. 0.67 (95%CI 0.48 – 0.95) и – 0.00 (95%CI – 0.01-0.00). Нито един от статистическите тестове не разкрива значим риск за отклонение (съотв. $p = 0.348$, $p = 0.610$). Авторите заключават, че превантивният ефект на ерадикацията на НР за поява на първичен СК е статистически значима и сравнима с предишни проучвания по отношение на RR, но по отношение на RD ефектът е несигнификантен. Систематичен и метаанализ от 2019 г. интерпретира корелации между ерадикация на НР и метакхронен СК в 13 проучвания с 3863 пациенти.¹⁰ От 2480 индивиди, при които инфекцията е успешно ликвидирана, 163 (6.57%) развиват метакхронен СК срещу 176 (12.73%) от 1383 постоянно заразени лица. Съотношението на риска от

метахронен СК за тези проучвания е 0.46 (95%CI 0.37-0.57, $p < 0.001$), което подкрепя ефективността на терапевтичното елиминиране на НР. Подобни са резултатите и в подгруповия анализ. Не е регистриран значим риск от отклонение, потвърдено чрез тест на *Egger* и тест на *Begg*; анализ на чувствителността показва, че нито едно проучване не допринася сигнификантно за хетерогенност. Заключението на авторите е, че ерадикацията на НР чрез лечение може ефективно да снижи процента на метахронен СК и трябва да се прилага при инфектирани индивиди, третирани наскоро с ендоскопска резекция за СК в ранен стадий. В едноцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с 3100 роднини от първа степен на пациенти със СК общо 1838 участници с инфекция с НР получават или ерадикационна терапия (*lansoprazole* [60 mg], *amoxicillin* [2000 mg] и *clarithromycin* [1000 mg] в продължение на 7 дни) или плацебо.¹¹ По време на средно проследяване от 9.2 години СК е регистриран при 10 участници (1.2%) в групата на лечение и при 23 (2.7%) в групата на плацебо (RR 0.45; 95%CI 0.21-0.94, $p = 0.03$). От 10 участници в терапевтичната група, при които се развива СК, 5 (50.0%) имат персистираща инфекция с НР. От друга страна, СК се регистрира при 0.8% от участниците (5 от 608), при които инфекцията е ликвидирана, и при 2.9% (28 от 979) при тези с персистираща инфекция (RR 0.27; 95%CI 0.10-0.70). Авторите заключават, че сред индивиди с фамилна анамнеза за СК при роднини от първа степен и с инфекция от НР ерадикационната терапия снижава риска за заболяемост.

PICO 4

Метаанализ на 68 оригинални статии докладва обща честота на СК при пациенти с АГ в 1.24 (95%CI 0.80-1.76; I^2 83.6%) случая на 1000 човекогодина.¹³ Честотата на по-късна диагноза на ИМ и стомашна дисплазия при пациенти със СК се оценява съотв. на 41.42 (95%CI 3.11-64.45; I^2 95.6%) и 6.23 (95%CI 2.34-11.46; I^2 83.0%) на 1000 човекогодина. Общият регресионен дял е 32.23 (95%CI 18.07-48.02; I^2 94.0%), а пропорцията на персистиране е 38.83 (95%CI 20.20-59.13; I^2 97.0%) при 100 наблюдения на пациенти. В проучванията с ИМ сборната честота на СК е 3.38 (95%CI 2.13-4.85; I^2 93.4%) случая на 1000 човекогодина. Показателят SRR за еволюция на ИМ до дисплазия е оценена на 12.51 (95%CI 5.45-22.03; I^2 95.1%) случая на 1000 човекогодина. Като цяло, честотата на СК при пациенти с ИМ и АГ е ниска, но е налице хетерогенност в данните с най-висок процент в азиатската популация и при мъже. Авторите заключават, че съществува вероятност от регресия или персистиране без прогресия при пациенти с ИМ и АГ, които получават подходящо лечение. По-нов систематичен и метаанализ на 13 кохортни и тип „случай-контрола“ проучвания, включващ 655937 участници и 2794 пациенти със СК, предполага, че АГ корелира с повишен риск за карцином (RR 2.91; 95%CI 2.58-3.27).¹⁴ Показателят RR (3.10; 95%CI 2.58-3.73) от проучвания, използващи нива на серумен пепсиноген (СПГ), е подобен на този при ендоскопски диагностициран АГ (RR 2.79; 95%CI 2.37-3.27). Наличието на АГ позитивно корелира с риск от СК както в проспективни, така и в ретроспективни проучвания,

но RR варира значимо според популациите (Азия и Европа) или туморната локализация (кардия и различно от кардия). Авторите заключават, че АГ е свързана с повишен риск от СК, а ендоскопията и нивата на СПГ могат да се използват за прогнозиране на риска.

Валидността на прогностичната стойност на серумния пепсиноген е предмет на специален систематичен и метаанализ на 31 проучвания, включващи 1520 пациенти със СК и 2265 пациенти с АГ.¹⁵ За скрининг с помощта на СПГ резултатите показват чувствителност, специфичност, позитивен диагностичен коефициент (DLR+), негативен диагностичен коефициент (DLR-), площ под кривата (AUC) и диагностично съотношение на шансовете (DOR) съотв. 0.69 (95%CI 0.60 – 0.76), 0.73 (95%CI 0.62-0.82), 2.57 (95%CI 1.82-3.62), 0.43 (95%CI 0.34-0.54), 0.76 (95%CI 0.72-0.80) и 6.01 (95%CI 3.69-9.79).

В подгрупов анализ използването на комбинация от концентрация на СПГ и съотношение СПГ:СПГII демонстрира чувствителност – 0.70 (95%CI 0.66-0.75), специфичност – 0.79 (95%CI 0.79-0.80), DOR – 6.92 (95%CI 4.36-11.00) и AUC – 0.78 (95%CI 0.72-0.81), докато използването на СПГII показва чувствителност – 0.55 (95%CI 0.51-0.60), специфичност – 0.79 (95%CI 0.76-0.82), DOR – 6.88 (95%CI 2.30-20.60) и AUC – 0.77 (95%CI 0.73-0.92). Използването на съотношението СПГ:СПГII е с чувствителност – 0.69 (95%CI 0.52-0.83), специфичност – 0.84 (95%CI 0.68-0.93), DOR – 11.51 (95%CI 6.14-21.56) и AUC – 0.83 (95%CI 0.80-0.86), а използването на комбинация от СПГII и съотношение СПГ:СПГII реализира чувствителност – 0.79 (95%CI 0.72-0.85), специфичност – 0.89 (95%CI

0.85-0.93), DOR – 24.64 (95%CI 6.95-87.37) и AUC – 0.87 (95%CI 0.81-0.92). Дискутира се потенциалният риск от отклонение и високата хетерогенност на включените проучвания. Заключението на авторите е, че СПГ притежава голям потенциал за неинвазивен популационен скринингов инструмент за СК и АГ. Прогностичната стойност на ендоскопската степен на атрофия на стомашната лигавица, класирана според *Kimura-Takemoto*, е интерпретирана в систематичен и метаанализ на 14 ретроспективни проучвания.¹⁶ Показателят RR за развитие на СК сред общата популация с тежка ендоскопска атрофия е 3.89 (95%CI 2.92-5.17). При пациенти, подложени на ендоскопска резекция за ранна стомашна неоплазма, се регистрира почти двукратно повишен риск за синхронни или метахронни неоплазми (RR 1.96; 95%CI 1.39-2.75). Според вида на ендоскопска атрофия отвореният тип има по-висок риск за СК в сравнение с открит тип (RR 7.27; 95%CI 1.64-32.33). Авторите заключават, че степенуването на ендоскопската атрофия може да оцени риска от СК, а пациенти с начална ендоскопска тежка или открита стомашна атрофия трябва да бъдат подложени на стриктно наблюдение за ранно откриване на премалигнени лезии и карцином.

PICO 5

Систематичен и метаанализ на 6 кохортни и 4 тип „случай-контрол“ проучвания върху 342013 индивиди от Азия, включени в ендоскопски скрининг, показва комбиниран RR от 0.60 (95%CI 0.49-0.73) и снижение на смъртността от СК с 40%.¹⁶ Не се наблюдава корелация между скрининг и честотата на заболяемост (RR 1.14; 95%CI 0.93-1.40). Подгрупов анализ демонстрира дос-

товерно снижение на смъртността след ендоскопски скрининг в сравнение с липса (RR 0.58; 95%CI 0.48-0.70) или с рентгенографски скрининг (RR 0.33; 95%CI 0.12-0.91), но не повлиява сигнификантно смъртността в сравнение с очакваните смъртни случаи (RR 0.67; 95%CI 0.38-1.16). Авторите заключават, че ендоскопският скрининг може да снижи риска от смърт от СК, без да повлиява заболяемостта в азиатските страни. Друг систематичен анализ интерпретира модела на решения, фокусиран върху ендоскопски скрининг или проследяване на преканцерози.¹⁷ Резултати от 17 проучвания (8 скринингови, 4 проследяващи и 5 със скрининг плюс проследяване) показват, че ендоскопски скрининг в страни с висока честота на СК е рентабилен. Като цяло, скрининг чрез проследяване на стомашни преанцерози (АГ или ИМ), също е рентабилен. Повечето проучвания цитират високи оценки, като 4 (24%) от тях постигат перфектни резултати по скалата на *Drummond*. Заключениеето на авторите е, че горната ендоскопия и проследяването на стомашни преанцерози може да бъде рентабилна в зависимост от популацията и протокола. Подчертава се необходимост от целенасочени усилия за определяне не само на оптимален подход, но и за дефиниране на популации в държави/региони с междинна честота на заболяемост. Японски микросимуляционен модел оценява 15 сценария за ендоскопски скрининг в различна начална възраст, възраст на преустановяване и интервали на скриниране.¹⁸ Стратегиите за цена-полза са определени въз основа на праг на готовност за плащане от \$50000 за година живот, адаптирана към качество (QALY). Резултатите демонстрират рентабилност на тригодишна

програма за скрининг на лица на възраст от 50 до 75, с нарастващо съотношение на цена-полза от \$45665. Сравнена с липса на ендоскопски скрининг, тази стратегия предвижда да предотврати 63% от смъртността от СК и да реализира 27.2 QALY на 1000 индивиди през целия живот. Авторите заключават, че програмата за ендоскопски скрининг в Япония е рентабилна, когато се прилага между 50 и 75 години, а изследването се повтаря на всеки 3 години.

РІСО 6

Метаанализ на 47 проучвания открива обща полза заснижение на риск от СК, свързана с употреба на НСПВС (RR 0.78; 95%CI 0.71-0.85) и коригирана RR 0.74; 95%CI 0.71-0.77).¹⁹ Ползата за превенция от прием на *Aspirin*/е ограничена до тези пациенти с къс или средносрочен (≤ 5 години), високочестотен (> 30 пъти на месец) режим и ниска доза (< 200 mg на ден). Резултатите предполагат, че употреба на COX-2 инхибитори е по-ефективен подход за превенция на СК (RR 0.45; 95%CI 0.29-0.70). Авторите заключават, че прием на *Aspirin*/е добър метод за превенция на СК и потвърждава обратната връзка между употреба на *Aspirin*/НСПВС и риск от СК. Друг по-ранен метаанализ на 15 проучвания открива 29% снижение на риск от СК, съответстващ на употреба на *Aspirin* (RR 0.71; 95%CI 0.60-0.82).²⁰ Съществуват нелинейни връзки за честота-риск и линейна за продължителност-риск между употреба на *aspirin* и СК. Монотонно намаляваща връзка се наблюдава само при нискокостотен (≤ 4.5 пъти/седмично) прием на *Aspirin* (10% снижен риск за веднъж/седмично, 19% за два пъти седмично и 29% за 4.5 пъти/седмично) и праг на честота на употреба 4.5

пъти седмично. При тези с продължителна употреба на *aspirin* се наблюдава тенденция за по-силно снижение на риск при по – продължителна употреба (10% намален риск за 4 години, 19% за 8 години и 28% за 12 години), без праг за продължителност. Заключениеето на авторите е, че продължителна (≥ 4 години) и нискочестотна (1-4.5 пъти седмично) употреба на *Aspirin* е свързана със статистически значимо, доза-зависимо намаляване на риск от СК. Сходни са заключенията на автори на систематичен и метаанализ от 2020 г.: *Aspirin* достоверно намалява риска от СК (OR 0.64; 95%CI 0.54-0.76), но със значителна хетерогенност (I^2 96%).²¹ Ефектът за снижение на риска при ниска доза (OR 0.80; 95%CI 0.59-1.09) е малко по-голям от този при висока доза (OR 1.08; 95%CI 0.77-1.52). Превантивният ефект от употреба на *Aspirin* над 5 години (OR 0.67; 95%CI 0.34-1.31) е по-голям от този под 5 години (OR 1.01; 95%CI 0.72-1.43).

Заключениеето на авторите е, че ниски дози *aspirin* с по-дълга продължителност от повече от 5 години корелират със статистически значимо намаля-

ване на риска от СК. Въпреки това, поради възможни объркващи променливи и отклонения тези резултати трябва да се третират внимателно. Друг метаанализ на 33 проучвания с 1927971 пациенти съобщава за заболяемост от СК със стойности на показателя RR в модели с фиксирани и произволни ефекти съотв. 0.890 (95%CI 0.871-0.909) и 0.826 (95%CI 0.740-0.922).²² В Азия и Северна Америка максималната превантивна полза от *Aspirin* се наблюдава при седмична или ежедневна употреба. Приемът на *Aspirin* е най-ефективен при некардиален СК. Показателите RR за смърт от СК в модели с фиксирани и произволни ефекти са съотв. 0.798 (95%CI 0.749-0.850) и 0.894 (95%CI 0.780-1.024). Наблюдава се значима хетерогенност сред проучванията за заболяемост, но не и за смъртност от СК. Авторите заключават, че употреба на *Aspirin* може да снижи риска от заболяемост и смъртност от СК, обаче корелацията може да бъде ограничена до конкретна честота и продължителност на употреба и до географско местоположение.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

За оценка и редукция на риск от стомашен карцином клиницистите трябва да анализират следните рискови категории: диета (сол, пресни плодове и зеленчуци), стил на живот (тютюнопушене при мъже, алкохол, затлъстяване, физическа активност), генетични заложи, фамилност, медицинско състояние и лечебни интервенции (гастректомия, атрофичен гастрит, кръвна група, параметри на женския фертилитет), инфекции (*Helicobacter pylori*), демографски характеристики (социалноикономически статус, образование), професионални експозиции (цимент, минерален прах, хром, калай) и йонизираща радиация [ниско качество на доказателства].

СИЛНА	<p>PICO 2 За оценка и редуция на риск от стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат с пациентите контрол на приема на сол чрез консумация на мариновани храни и преработено месо [ниско качество на доказателства].</p> <p>PICO 3 При всички пациенти с диагностицирана инфекция на стомашна мукоза с <i>Helicobacter pylori</i> клиницистите трябва да обсъждат ерадикационна терапия с цел превенция на стомашен карцином [умерено качество на доказателства].</p> <p>PICO 5 Гастроентеролозите трябва да провеждат редовно проследяване на преканцерози (атрофичен гастрит и интестинална метаплазия) с цел достоверно снижение на смъртността [умерено качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>PICO 4 При пациенти с хроничен атрофичен гастрит клиницистите биха могли да обсъждат серумни нива на пепсиноген и ендоскопска разпространеност на мукозна атрофия като прогностични биомаркери за риск от стомашен карцином [ниско качество на доказателства].</p> <p>PICO 6 За снижение на риска от заболяемост и смъртност от стомашен карцином клиницистите биха могли да обсъждат със здрави и безсимптомни индивиди продължителна (над 4-5 години) превенция с ниски еднократни дози <i>Aspirin</i> (под 200 mg) 4-5 пъти седмично [ниско качество на доказателства].</p>



- Специфичните местни стратегии за превенция на стомашен карцином трябва да бъдат съобразени с националния профил на рисковите фактори в България.
- Начална лекарствената ерадикация на *Helicobacter pylori* трябва да се осъществява със 10-14 – дневен троен режим, включващ инхибитор на протонната помпа, *clarithromycin* (2 x 500 mg) и *amoxicillin* (2 x 1000 mg). При резистентност към *clarithromycin* се препоръчва *metronidazole* или бисмут-съдържаща терапия.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Zhang X, Li M, Chen S, et al. Endoscopic screening in asian countries is associated with reduced gastric cancer mortality: A meta-analysis and systematic review. *Gastroenterology* 2018; 155 (2): 347-354
2. Canakis A, Pani E, Saumoy M, et al. Decision model analyses of upper endoscopy for gastric cancer screening and preneoplasia surveillance: A systematic review. *Ther Adv Gastroenterol* 2020, 13: 1-22
3. Huang H-L, Leung CY, Saito E, et al. Effect and cost-effectiveness of national gastric cancer screening in Japan: A microsimulation modeling study. *BMC Medicine* 2020; 18: 257
4. Kong P, Wu R, Liu X, et al. The effects of anti-inflammatory drug treatment in gastric cancer prevention: An update of a meta-analysis. *J Cancer* 2016; 7 (15): 2247-2257
5. Ye X, Fu J, Yang Y, et al. Frequency-risk and duration-risk relationships between aspirin use and gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013; 8 (7): e71522
6. Win TT, Aye SN, Fern JCh, Fei ChO. Aspirin and reducing risk of gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of the observational studies. *J Gastrointest & Liver Dis* 2020; 29 (2): 191-198
7. Niikura R, Hirata Y, Haykawa Y, et al. Effect of aspirin use on gastric cancer incidence and survival: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open* 2020; 117-125
8. Yusefi AR, Lankarani KB, Bastani P, et al. Risk factors for gastric cancer: A systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 19 (3): 591-603
9. Uthman OA, Jadidi E, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: A systematic review and meta – analysis. *J Epidemiol Community Health* 2013; 67: 854-860
10. Bonequi P, Meneses-González F, Correa P, et al. Risk factors for gastric cancer in Latin-America: A meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 217-231
11. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 42-54
12. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, et al. Risk factors for stomach cancer: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health* 2020; 42: e2020004
13. Wu B, Yang D, Yang Sh, Zhang G. Dietary salt intake and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2021; 8: 80122
14. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2017; 30 (4): 414-423

15. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gut* 2020; 0: 1-9
16. Seta T, Takahashi Y, Noguchi Y, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy asymptomatic people: A systematic review and meta-analysis comparing risk ratio with risk difference. *PLoS ONE* 2017; 12 (8): e0183321
17. Fan F, Fellow R, Wang Z, et al. Effects of eradicating *Helicobacter pylori* on metachronous gastric cancer prevention: A systematic review and meta-analysis. *J Eval Clin Pract* 2019; 1-8
18. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *N Engl J Med* 2020; 382: 427-436
19. Akbari M, Tabrizi R, Kardeh S, Lankarani KB. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2019; 14 (7): e0219865
20. Sui Z, Chen J, Li P, et al. Risk for gastric cancer in patients with gastric atrophy: A systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res* 2020; 9 (3): 1618-1624
21. Huang Y-k, Yu J-c, Kang W-m, et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10 (11): e0142080
22. Xiao S, Fan Y, Yin Z, et al. Endoscopic grading of gastric atrophy on risk assessment of gastric neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; doi:10.1111/jgh.15177

1. 3. ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК

Драга ТОНЧЕВА

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

PICO 1. Пациенти с дифузен стомашен карцином (ДСК) притежават ли сигнификантен риск за наследствен синдром и имат ли индикация за генетично тестване и консултиране?

PICO 2. Пациенти с наследствени ракови синдроми, асоциирани с моногенни дефекти, притежават ли сигнификантен риск за СК и имат ли индикация за генетично тестване и консултиране?

PICO 3. Здрави индивиди от семейства с фамилна история за СК имат ли сигнификантен риск за заболяемост, който е индикация за генетично изследване?

ОБОВЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

В систематични прегледи на литературата наследственият дифузен СК (НДСК) е дефиниран като рядка злокачествена болест с автозомно-доминантно наследяване на патологични варианти в гени *CDH1* и *CTNNA1* (кодиращи съответно адхезионни молекули E-cadherin и α -catenin)¹, създаващи доживотен риск СК от 70% (95%CI 59-80%) при мъже и 56% (95%CI 44-69%) при жени². Международните консенсусни критерии за наследствена предразположеност на лица с ДСК еволюираха значително през последните 20

години.³⁻⁶ При ДСК клиничните индикации за изследване на наследствена предразположеност включват: пациенти с ДСК < 50-годишна възраст; ДСК на всяка възраст на индивиди от етнос Маор; ДСК на всяка възраст на индивиди с лична или фамилна история на родственици от първа степен с цепки на устните/лицето; история на ДСК и лобуларен карцином на гърда (ЛКГ), диагностицирани < 70-годишна възраст; билатерален ЛКГ/ВКГ *in situ*, диагностициран < 70-годишна възраст; ≥ 2 фамилни случая с КС на всяка възраст, единият от които е ДКС при кръвни роднини от първа или втора степен един

на друг; ≥ 2 фамилни случаи с АКГ < 50 години; ≥ 1 случай с ДСК на всяка възраст и ≥ 1 случай с АКГ, диагностициран < 70-годишна възраст в различни индивиди от една фамилия. Според актуализирани критерии на NCCN Guidelines V. 1.2021⁷ индикациите за генетично тестване за герминативни мутации в ген *CDH1* при СК включват: (1) пациенти с ранно начало на СК преди 40-годишна възраст; (2) пациенти с КС, диагностициран < 50-годишна възраст, които имат един родственик от първа степен и един родственик от втора степен със СК; (3) пациенти със СК на всяка възраст, които имат двама или повече родственици от първа или втора степен на родство със СК; (4) пациенти със СК и КГ, от които единият карцином е диагностициран преди 50-годишна възраст; (5) пациенти със СК на всяка възраст и фамилна история за КГ в родственик от първи или втора степен, диагностициран преди 50-годишна възраст. Честотата на герминативни мутации в ген *CDH1* при СК е изследвана чрез систематичен и метаанализ в райони с висок и нисък риск. В райони с ниска честота на СК са идентифицирани общо 122 герминативни мутации на Е-кадхерин, а в райони с висока честота – 16 мутации, предимно мисенс мутации (68.8%).⁸ Всистематичен и метаанализ на данни от 14 проучвания с 1079 пациенти със СК е доказано, че нивото на хиперметиране на *CDH1*-ген (кадхерин 1) в тумора е достоверно по-високо в сравнение с нормална стомашна лигавица (OR 8.55; 95%CI 2.39-33.51, Z 5.47, $p < 0.00001$). Данните доказват, че рискът от СК нараства значително при хипермети-

ране на *CDH1*, водещо до инактивиране на гена. Хиперметиране на *CDH1* корелира със статуса на *Helicobacter pylori* (HP) и може да бъде интересна мишена за терапия на пациенти със СК.⁹ Резултати от метаанализ на данни за Arg72Pro полиморфизъм в *p53* тумор-супресорен ген (17 проучвания на 5118 случаи със СК и 5897 контроли) предполагат, че този е свързан с повишен риск за СК в азиатски популации (кумулятивен модел: OR 1.149; 95%CI 1.045-1.263, $p = 0.004$; доминантен модел: OR 1.18; 95%CI 1.049-1.328, $p = 0.006$; рецесивен модел: OR 1.202; 95%CI 1.013-1.427, $p = 0.035$), но не в бялата раса.¹⁰ Четири ключови гена (*TP53*, *PIK3CA*, *APC* и *ARID1A*) са изследвани за патогенни мутации в метаанализ на пациенти със СК. Резултатите показват, че два гена – *TP53* (OR 1.39; 95%CI 1.12-1.72) и *APC*-мутации (OR 0.58; 95%CI 0.38-0.89) са свързани с метастази в лимфни възли и далечени метастази при СК. В подгрупи, формирани на базата на етническа принадлежност, е доказано, че мутации на *TP53* (OR 1.65; 95%CI 1.25-2.18) са достоверно свързани с метастази на СК в азиатска популация, а *APC*-мутациите (OR 0.54; 95%CI 0.29-1.00) – с метастази в европейска и американска популация. Мутации на *TP53* и *APC* могат да бъдат потенциално важни биомаркери за прогресия и терапевтични цели. Тези наблюдения трябва да бъдат допълнително проверени проспективно.¹¹ При систематичен анализ на връзка на *BRCA 1* и *BRCA 2* с различни видове карцином, базиран на 12 проучвания в PubMed, Medline (EBSCOhost) и подходящи статии, направени до 2021 г., е доказано,

че патогенни мутации в *BRCA2* повишават специфичния риск за СК (RR 2.15; 95%CI 1.98-2.33). Асоциации на полиморфизми в гени на интерлевкин със СК са анализирани в метаанализ на данни от 63 проучвания; установен е повишен риск за СК при носителство на два варианта на IL-6 rs1800796 и IL-8 rs4073. Подгрупи, базирани на етническа принадлежност, показват различен риск за СК: полиморфизми на IL-4 rs2243250, IL-6 rs1800796 и IL-8 rs4073 са с повишен риск при азиатци, а полиморфизъм IL-8 rs4073 – при африканци.¹³ Данните от друг метаанализ на полиморфизми в микро-РНК-и, основан на 11 проучвания, установява миР-146а (C>G) при 4690 пациенти със СК и 6066 контроли и за миР-196а-2 (T>C) при 1911 пациенти и 2484 контроли; данните предполагат, че полиморфизъм rs2910164 в миР-146а е свързан с риска от СК при азиатци, но не и при бялата раса.¹⁴ Проведен е метаанализ за оценка на корелация между полиморфизми в микрогени (миР-146а G>C, миР-196а-2 C>T, миР-499 T>C, миР-27а A>G и миР-149 T>C) и предразположеност към СК. Проучването е базирано на данни от 19 проучвания с 8285 пациенти и 10716 контроли, публикувани преди 2014 г. и отразени в PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Cochrane Library и CNKI. Обединените резултати показват, че нито един от петте изследвани полиморфизма не е статистически свързан със СК.¹⁵ Метаанализ на публикувани проучвания (общо 436 проби от стомашен аденокарцином и 1882 анализирани миРНК-и във всяка проба), проведен за оценка клинична значимост на миР-17 за СК, е установено, че

миР-17 е свърхрегулирана в тъкани от СК и има диагностична стойност. Тя регулира активността на 288 целеви гена и участва в основните молекулни пътища на СК.¹⁶ Направена е оценка на корелация между ниво на метилиране на тумор-супресорен ген *RASSF2* и СК чрез метаанализ на резултати от изследвания, отразени в международни бази данни в PUBMED, EMBASE, CNKI, Wanfang и CNVIP, публикувани до май 2019 г. Данните показват, че *RASSF2* има достоверно по-високо ниво на метилиране при СК (OR 17.56; 95%CI 7.1-43.35, $p = 0.009$) и предполагат, че метилиране на *RASSF2* може да предскаже риска от СК, но не доказва връзка с туморни метастази ($p > 0.1$).¹⁷ Изследвана е връзката между метилационен статус на гена за убиквин лигаза (*CHFR*) и СК в метаанализ на данни от 13 проучвания на 1399 проби от 758 случая на СК и 641 контроли; доказано е, че метилиране на *CHFR* асоциира в достоверна степен с повишен риск от СК (OR 9.08; 95%CI 6.40 – 12.88, $p = 0.001$) в сравнение с контроли без карцином.¹⁸ Данните предполагат, че *CHFR*-метилиране може да бъде обещаващ биомаркер за диагностициране на СК. Връзката между *GSTM1* нулев генотип и предразположеност към СК е изследвана метаанализ на 46 източника с 8138 случая с СК и 13867 контроли; резултати показват, че нулевият генотип *GSTM1* е свързан със сигнификантно повишен риск от СК (OR 1.217; 95%CI 1.113-1.331, $p < 0,001$). Подгрупов анализ предполага, че само при азиатци се наблюдава значима асоциация (OR 1.273; 95%CI 1.137-1.426, $p = 0.002$), но не и сред бялата раса.¹⁹ Проведено

е проучване с цел да бъде определена връзката между пет TNF- α полиморфизми и риска от СК чрез метаанализ на данни от 46 публикации с 16715 случая със СК и 27 998 контроли; резултатите разкриват значима асоциация на полиморфизми TNF- α 308 (рецесивен модел: OR 0.646; $p = 0.035$), TNF- α -1031 (хомозиготен модел: OR 1.584; $p = 0.027$) и TNF- α -857 (хомозиготен модел: OR 1,760; $p = 0.001$) с риск от СК. При формиране на подгрупи на етническа основа е установено, че TNF- α -857 асоциира с достоверен риск от СК в бялата раса ($p = 0.005$), а TNF- α -1031 – при азиатци ($p = 0.018$).

PICO 2

В систематични и метаанализи на известни наследствени синдроми на предразположеност към ракови заболявания е определен риск за СК в носители на патогенна мутация.^{7,21} При синдром на *Peutz-Jeghers* (PJS) у индивиди с гастроинтестинални хамартоматозни полипи и патогенна мутация в *STK11*-ген (419 пациенти с PJS; 297 имат мутация в *STK11*) рискът за СК е 29%.^{22, 23} При синдром на ювенилна полипоза, асоциирани с мутация в *SMAD4*-ген, рискът за СК е 21%, определен в систематичен и метаанализ.^{22,24} При имунохистохимично изследване на *SMAD4* при 7570 пациенти от 26 проучвания липсва оцветяване при СК и лимфни метастази (OR 2.11; 95%CI 1.03-4.34; I^2 0.038).²⁵ При фамилна аденоматозна полипоза, свързана с *APC*-мутация, има достоверен доживотен риск за аденокарцином на и проксимална полипоза на стомах (GAPPS) (1%).^{22,26} Метаанализ на 985 проби от 8 проучвания по-

казва, че метилиране на промотора на *APC*-ген е достоверно по-често при пациенти със СК в сравнение с ракови пациенти без СК (NGCPS) (OR 3.86; 95%CI 1.71-8.74, $p = 0.001$).²⁷ Присиндром на *Li-Fraumeni*, свързан с мутация в *TP53*-ген и проявен с разнообразен спектър от злокачествени болести при деца и възрастни, рискът за СК е 1-4%.²⁸ Метаанализ на данни от 30 проучвания с 2674 случая на пациенти със СК показва мутации на *P53* в 884 случая (33.06%).²⁹ При синдром на *Lynch*, известен като наследствен неполипозен колоректален карцином (HNPCC), дължащ се на патогенна мутация в един от гените *MLH1*, *MSH2* (включително делеция в *EPCAM*), *MSH6*, *PMS2*, група от европейски експерти определя генетичен риск за СК от 1-13%.³⁰

PICO 3

Според критериите на NCCN Guidelines V. 1.2021⁷ здрави индивиди имат сигнификантен генетичен риск за СК в семейства с фамилна история за: (1) носителство на мутация в *CDH1*-ген в близък болен родственик; (2) СК в родственик от първа или втора степен, диагностициран преди 40-годишна възраст; (3) КС в двама роственици от първа или втора степен, от които единият е диагностициран преди 50-годишна възраст; (4) СК в трима родственици от първа или втора степен, независимо от възраст; (5) СК и КГ в един пациент, от които единият карцином е диагностициран преди 50-годишна възраст; (6) ювенилна илигастроинтестинална полипоза в близък родственик.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При пациенти, отговарящи на актуализирани критерии за наследствен стомашен карцином (NCCN Guidelines), клиницистите трябва да препоръчват генетична консултация с цел определяне на генетичен риск и изследване за носителство на патогенна герминативна мутация в ген *CDH1* [високо качество на доказателства].

PICO 2

При пациенти с клинични данни за моногенни наследствени ракови синдроми (*Peutz-Jeghers*, ювенилна полипоза, фамилна аденоматозна полипоза, *Li-Fraumeni*) клиницистите трябва да препоръчват генетична консултация с цел определяне на генетичен риск за стомашен карцином и изследване за носителство на специфични герминативни мутации [високо качество на доказателства].

PICO 3

При здрави индивиди с история за фамилен стомашен карцином според критерии на NCCN Guidelines клиницистите трябва да препоръчват медикогенетично консултиране с цел определяне на генетичен риск за карцином [високо качество на доказателства].



Здрави или болни индивиди със стомашен карцином от семейства, които отговарят на критерии за фамилен карцином или за наследствени ракови синдроми, трябва да се насочват за генетично тестване на патогенни мутации за оценка на генетичен риск за стомашен карцином.

ИЗТОЧНИЦИ

1. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52: 361–374. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103094
2. Lee Y-C, Lee Y-L, Li C-Y. BRCA genes and related cancers: A meta-analysis from epidemiological cohort studies. *Medicina* 2021; 57: 905. <https://doi.org/10.3390/medicina57090905>

- Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020; 21 (8): e386-97. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9
- Maryam gholamalazadeh, samaneh mirzaei dahka, hadi sedigh ebrahim-saraie3 et al. the role of tumor necrosis factor- α (TNF- α) polymorphisms in gastric cancer: A meta-analysis. *J Gastrointest Cancer* 2021; doi: 10.1007/s12029-021 – 00688-w
- Liu Y, Xu Y, Wang Y, et al. Associations between interleukin gene polymorphisms and the risk of gastric cancer: A meta – analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018; 45 (12): 1236-1244. doi: 10.1111/1440-1681.13021
- Obermair F, Rammer M, Burghofer J, et al. Cleft lip/palate and hereditary diffuse gastric cancer: Report of a family harbouring a CDH1 c.687 + 1 G>A germline mutation and review of the literature. *Fam Cancer* 2019; 18: 253–60. doi: 10.1007/s10689-018-0111-5
- NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer 2018. Available at: <https://www.nccn.org>
- Dinarvant P, Davaro EP, Doan JV, et al. Familial adenomatous polyposis syndrome: an update and review of extraintestinal manifestations. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143 (11): 1382-1398. doi: 10.5858/arpa.2018-0570-RA
- Chen ZF, Ma LL, Xue HB. Common polymorphisms of the microRNA genes (miR-146a and miR-196a-2) and gastric cancer risk: an updated meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015; 14 (3): 8589-8601. doi <http://dx.doi.org/10.4238/2015>
- Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: Updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010; 47 (7): 436-44. doi: 10.1136/jmg.2009.074237C
- Gu YP, Yuan QY, Zhang H, et al. Association between five common polymorphisms in microRNA genes and the risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015; 14 (3): 8375-8387. doi <http://dx.doi.org/10.4238/2015.July.28.4>
- Zhou X, Jiao D, Dou M, et al. Association of APC gene promoter methylation and the risk of gastric cancer: A meta – analysis and bioinformatics study. *Medicine* 2020; 99 (16): e19828. doi: 10.1097/md.00000000000019828
- NCCN clinical practice guidelines in oncology V.1.2017: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. NCCN Clinical Practice Guidelines, 2017
- NCCN. NCCN Guidelines Version 1.2021 – February 9, 2021. Gastric cancer. Available at: www.nccn.org/patients
- Schneider K, Zellek K, Nichols KE, et al. Li-Fraumeni Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. editors. GeneReviews [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle, 1993-2016
- Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, et al. Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59 (7): 975-86. doi: 10.1136/gut.2009.198499
- Hu GF, Lv QW, Yan JX, et al. MicroRNA-17 as a promising diagnostic biomarker of gastric cancer: An investigation combining TCGA, GEO, meta-analysis, and bioinformatics. *FEBS Open Bio* 2018; 8: 1508-1523. doi:10.1002/2211 – 5463.12496
- Taja-Chayeb L, Vidal-Millan S, Trejo-Becerril C, et al. Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC). An overview. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022; 46: 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.1018200>
- Corso G, Marrelli D, Pascale V, et al. Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high – and low-risk areas: Metanalysis and systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2012; 12: 8. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/8>
- Zhong Xu. Meta-analysis of P53 gene mutations and gastric cancer clinicopathological characteristics as well as study on the transcriptional regulation of iASPP in gastric cancer cell lines. Dissertation 2011
- Zeng W, Zhu J, Shan L, et al. The clinicopathological significance of CDH1 in gastric cancer: A meta-analysis and systematic review. *Drug Design Develop Therapy* 2015; 9: 2149–2157

22. Singh A, Gupta A, Bhatt A, Burke CA. Occurrence of gastric cancer in patients with juvenile polyposis syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroent* 2021; 116 (1): S655-S655 doi:10.14309/01.ajg.0000779244.97980.35
23. Zhou K, Cai C, He Y, et al. Association between RASSF2 methylation and gastric cancer: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *DNA and Cell Biology* 2019; 38 (10): 1-8. doi: 10.1089/dna.2019.4922
24. Shi H, Wang X, Wang J, et al. Association between CHFR gene hypermethylation and gastric cancer risk: A meta – analysis. *OncoTargets Therapy* 2016; 9: 7409-7414
25. Du Y, Zhou X, Huang Z, et al. Meta-analysis of the prognostic value of smad4 immunohistochemistry in various cancers. *PLoS One* 2014; 9 (10): e110182. doi: 10.1371/journal.pone.011018
26. Pilonis ND, Tischkowitz M, Fitzgerald RC, di Pietro M. Hereditary diffuse gastric cancer: Approaches to screening, surveillance, and treatment. *Annu Rev Med* 2021; 72: 12.1-12.18
27. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): Recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812-23
28. Tang W, Zhou X, Nie Sh, et al. Association of p53 Arg72Pro polymorphism with gastric cancer: A meta-analysis. *Biomarkers* 2012; Early Online: 1–7. doi: 10.3109/1354750X.2012.704646
29. Wang J, Shao X, Liu Y, et al. Mutations of key driver genes in gastric cancer metastasis risk: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn* 2021; 21 (9): 963-972. doi: 10.1080/14737159.2021.1946394
30. Zhao Y, Deng X, Song G, et al. The GSTM1 Null genotype increased risk of gastric cancer: A meta-analysis based on 46 studies. *PLoS One* 2013; 8 (11): e81403

1. 4. СКРИНИНГ НА СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

Наталия ЧИЛИНГИРОВА, Петко КАРАГЪОЗОВ

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

PICO 1. При индивиди в обща популация какви са възможните методи за скрининг на стомашен карцином (СК)?

PICO 2. При индивиди в обща популация кои са най-рентабилни модели за скрининг на СК с оглед интервал, ефективност и разходи?

PICO 3. При индивиди в обща популация скрининг чрез ендоскопско изследване или наблюдение на преканцерози (атрофичен гастрит и интестинална метаплазия, ИМ) редуцират ли достоверно смъртността от СК?

PICO 4. При индивиди в обща популация скрининг за *Helicobacter pylori* (HP)-инфекция и ерадикация редуцира ли достоверно заболяемост и смъртност от СК?

PICO 5. При индивиди в обща популация неинвазивен скрининг за СК чрез анализ на дишането демонстрира ли оптимална чувствителност и специфичност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Двата основни метода за скрининг за СК са горна ендоскопия (ГЕС) и контрастна рентгенография (КРГ). Горната ендоскопия позволява директна визуализация на стомашната лигавица и получаване на биопсии за диагностициране на преканцерози, като стомашна атрофия, интестинално метаплазия или стомашна дисплазия в допълнение към СК. Въпреки че е по-ин-

вазивна и има по-висока цена, ГЕС е по-чувствителна за диагностициране на различни стомашни лезии в сравнение с алтернативните диагностични стратегии. Контрастна рентгенография (горни гастроинтестинални серии) — двойноконтрастните бариери рентгенографии с фотофлуорография или дигитална радиография могат да идентифицират злокачествени стомашни язви, инфилтриращи лезии и някои ранни неопластични заболявания на

стомаха. Въпреки това, фалшиво-негативни изследвания с барий могат да се отчетат в до 50% от случаите.¹ При ранен СК чувствителността на изследването с барий може да бъде само 14%.² Единственият сценарий, при който изследването с барий може да бъде по-добро от ГЕС, е при пациенти с линитис пластика. Въпреки че са предложени и редица други тестове за скрининг при СК или негови прекурсори, необходими са допълнителни проучвания в подкрепа на тяхното рутинно използване. Сред тези потенциални изследвания се включват: серумен пепсиноген³, срумен трилистен фактор (ТФФЗ)⁴, микро-РНК⁵ и мултианалитични кръвни тестове⁶.

РІСО 2

Скринингът за СК е дискусативен и препоръките се различават според заболяемостта. Универсалният или популационен скрининг за СК се прилага в някои страни с висока заболяемост (Япония, Корея, Венецуела и Чили).⁷⁻⁹ Препоръчителната модалност и интервали на скрининг варират. В Япония се препоръчва популационен скрининг за СК при индивиди на възраст над 50 години с конвенционална бариева рентгенография с двоен контраст с фотофлуорография всяка година или горна ендоскопия на всеки две до три години.¹⁰ В Корея горната ендоскопия се препоръчва на всеки две години за лица на възраст от 40 до 75 години. Оптималният интервал за скрининг не е установен от рандомизирани проучвания. Двугодишен интервал се подкрепя от едно проучване, което оценява средното време на престой (MST)

при СК (т.е. безсимптомен период, през който туморът може да бъде открит чрез скринингови тестове преди да се развият типични симптоми) в кохорта от 61000 корейски мъже, посещаващи доброволно програма за скрининг за СК и при които за потвърждение е проведена ендоскопия. 12 Общо 91 случая са открити в хода на проследяване от 19 598 598 човекогодини, а MST е 2.4 години (95%CI 1.9-3.0). Показателят MST е по-кратък при възраст от 40 до 49 години (1.3 години, 95%CI 1.0-1.7), отколкото при възраст от 50 до 59 или от 60 до 69 години (съотв. 3.2 и 3.7 години). Има данни, че интервалът на скрининг може да бъде разширен до три години, без значително да се намали делът на стомашни неоплазми, адекватно лекувани с ендоскопски методи.¹³ Въпреки това, интервали, по-дълги от три години, могат да бъдат свързани с по-голям риск от диагностициране на по-напреднал стадий. В ретроспективно кохортно проучване на 2485 пациенти със СК в Корея, сравнени с лица, подложени на годишен скрининг, рискът от напреднал стадий е по-висок при лица с интервали от четири или пет години (четиригодишен OR 2.5, 95%CI 1.4-4.5; петгодишен OR 2.2, 95%CI 1.3-3.7), но не и при индивиди с интервали от две или три години.¹⁴ При индивиди с фамилна анамнеза за СК и лица на 60-годишна възраст вероятността да бъдат диагностицирани с по-висок стадий е по – голяма, ако горните ендоскопии се извършват на всеки три години в сравнение с годишно (OR 2.68, 95%CI 1.3-5.7 и OR 2.09, 95%CI 1.0-4.3). Селективен скрининг на високорискови подгрупи е характе-

рен и за райони с ниска честота на СК, но процедурите с горна ендоскопия трябва да бъде запазен за специфични високорискови подгрупи.¹⁴ Индивиди, попадащи във високорискови групи за СК, са тези със стомашни аденоми, пернициозна анемия, стомашна интестинална метаплазия, фамилна аденоматозна полипоза, синдром на *Lynch*, синдром на *Peutz-Jeghers* и синдром на ювенилна полипоза. Високорискови пациенти от семейства с наследствен дифузен СК не са добри кандидати за скрининг поради склонност на тези тумори да възникват под незасегнатата, макроскопски интактна лигавица и по този начин да избягват рентгенологично и ендоскопско откриване. При тези индивиди трябва своевременно да се обмисли профилактична гастректомия. Анализ на ефективността на разходите установява, че във високорискова група от китайски мъже на възраст от 50 до 70 години (стандартизирана честота на СК от 25.9 на 100 000 души от населението) скринингът с горна ендоскопия на всеки две години е много ефективен от гледна точка на разходите (\$28 836 за качество-коригирани спестени години живот).¹⁵ За разлика от това, предотвратяването на една смърт от СК при мъже в САЩ, ако се приеме, че заболяемостта е < 10 на 100 000 души от населението, ще струва приблизително \$247 600, което не е потенциално надвишаващо спрямо други общоприети интервенции за раков скрининг.

РІСО 3

Липсват рандомизирани проучвания за ефект от скрининга върху

смъртността от СК. Няколко проучвания случай-контрола са проведени в Корея, Япония и Китай. В метаанализ от 10 азиатски проучвания с 34000 индивиди се докладва редуциране на смъртността от СК с 40%. Не се доказва връзка между ендоскопския скрининг и промяна в заболяемостта от СК.¹⁹ Няколко японски проучвания докладват редукция в смъртността с 31% до 79% при скринирани индивиди.^{16,17} Най-голямото проучване е проведено в Корея и докладва редукция на смъртността с 47% при хора, някога скринирани за СК, в сравнение с нескринирани.¹⁶ Проучване на 2362 пациенти, оценяващо ефект от ендоскопски скрининг върху преживяемост, доказва, че ендоскопска оценка с интервал от една до три години преди диагностициране на СК е свързана с най-голяма рдукция на смъртността.²⁰ Приема се, че интервал от 32 месеца между скрининговите ендоскопии е свързан с най-ниска смъртност.²⁰ Липсват данни от големи рандомизирани проучвания, показващи по-ниска смъртност, свързана със СК при скринирани популации. В ретроспективно кохортно проучване на 19168 пациенти със СК в Корея лицата с ендоскопски скрининг и пациентите, скринирани с горна гастроинтестинална серия, са със значимо по-голяма вероятност да бъдат диагностицирани с локализиран СК в сравнение с никога не скринирани (съотв. OR 2.1, 95%CI 1.9-2.3 и OR 1.2, 95%CI 1.1-1.4).²¹ Това проучване не включва данни кои пациенти са симптоматични или са подложени на оценка извън програмата за скрининг за оценка на симптоми. Проследява-

нето на преканцерози е препоръчително за профилактика на вторичен СК. Интестиналната метаплазия (ИМ) се приема за преканцерозна лезия за СК, увеличавайки риска 6 пъти. Въпреки това, действителната честота на СК при пациенти с ИМ все още не е категорично дефинирана поради широк интервал на заболяемост, докладван в проучванията. Преанцерозата е силно разпространена в общата популация, като се открива при почти 1 от всеки 4 пациенти, провели горна ендоскопия. Процентът на разпространение на ИМ е значително по-висок при пациенти с инфекция с *Helicobacter pylori* (НР), при роднини по първа линия на пациенти със СК и при пушачи и се увеличава с възрастта на пациента.

Приема се, че ИМ е „преломна точка“ в каскадата на стомашната карциногенеза и няма данни за обратно развитие (регресия) след ерадикация на НР, въпреки че лечението на инфекцията може да забави нейното развитие, а възможната химиопрофилактика с добавяне на аскорбинова киселина и потенциалната роля на *celecoxib* заслужават допълнителни изследвания. Рискът от СК е по-висок при пациенти с непълен тип ИМ, при засягане на антрума и на тяло на стомаха, като рискът значително се увеличава с разширяване на ИМ в над 20% от стомашната лигавица. Планираният ендоскопски контрол може да бъде рентабилен при пациенти с ИМ според честотата на СК, стадия, диагностициран в хода на наблюдението, и цената на ендоскопията. Погледна прагматично, годишният ендоскопски контрол

би изглеждал оправдан при всички пациенти с ИМ с поне едно от тези състояния: (1) увеличаване на ИМ > 20%; (2) наличие на непълен тип ИМ; (3) роднина от първа степен на пациенти със СК и (4) пушачи. При останалите пациенти с ИМ може да се предложи по-малко интензивно проследяване на 2-3 години.

Приема се, че годишните и двегодишните контроли изглеждат еднакво ефективни, но в тази насока са необходими още по-специфични проучвания.²² Следователно в областите с висока заболяемост от СК клиниците биха могли да разчитат на скрининг с ендоскопско изследване с цел откриване на злокачествен процес в ранни стадии, проследяване на преанцерози и цялостен спад в смъртността, но липсват данни от големи рандомизирани проучвания, доказващи по-ниска смъртност, свързана със СК при скринирани популации.

РІСО 4

Два метаанализа на кохортни и проучвания случай-контрола, изследващи връзка между серопозитивност за НР и СК, установяват, че инфекцията с НР е свързана с двойно повишен риск.^{23, 24} Относителният риск за СК е най-голям при по – млади пациенти (OR 9.29 на възраст под 29 години), при които абсолютният риск все още е доста нисък.²³ Голямо проспективно проучване включва 1526 японски пациенти, от които 1246 са с НР-инфекция. 25 Пациентите са претърпели изходни ендоскопия с биопсия и след

това – на интервал между една и три години. По време на проследяване от средно 7.8 години 36 пациенти са развили СК (2.9%), всички от които са с инфекция от НР. Според метаанализ на 27 проучвания, включващ 48606 индивиди, инфектирани с НР, и 715 случая със СК 26, случаите с ерадикация на НР демонстрират по-ниска честота на СК в сравнение с тези без терапия (HR 0.53; 95%CI 0.44-0.64). Сравнени с индивиди от най-ниската група на изходна заболяемост от СК, тези в междинния и най-високия клъстер на заболяемост показват по-голямо снижение на показателя след ерадикация на НР (съотношение на честота на заболяемост съотв. 44% и 38%). Големината на ползата не се различава достоверно между безсимптомни и претърпели ендоскопска резекция за СК. Проучване, което икономически моделира разходите за скрининг за една година спасен живот, изчислява, че в избрани популации, като американци с японски произход, серологичният скрининг за НР, започващ на 50-годишна възраст, има повече ползи от скрининг за карцином на гърда. ²⁷ Друг анализ на ефективност на разходи заключава, че скринингът и лечението могат да бъдат икономически ефективни и обусловани, ако рискът от СК след ерадикация може да бъде възстановен до този на популация, която никога не е била заразена. ²⁸ В няколко региона с висока заболяемост от СК се прилага рутинен скрининг и ерадикация на НР и съответно се оценява за намаляване на честотата на СК. Има ограничени данни, предполагащи, че скрининг за НР при безсимптомни здрави индиви-

ди в райони с висока честота на СК може да намали риска от заболяемост. ²⁹ В рандомизирано проучване в Южна Корея, в което 1838 индивиди с НР-инфекция и роднини от първа линия със СК са рандомизирани за ерадикационна терапия или плацебо, по време на средно проследяване от 9.2 години СК се развива при достоверно по – малко пациенти в групата на лечение в сравнение с плацебо (1.2% срещу 2.7%; HR 0.45). Необходими са допълнителни проучвания преди подходът да се препоръча при всяка безсимптомна популация.

РІСО 5

Анализът на дишането е експериментален метод за неинвазивен скрининг за СК и идентифициране на индивиди, подходящи за допълнителна диагностична горна ендоскопия с цел верифициране на първичните suspectни резултати. Систематичен анализ на 24 проучвания оценява точност и приложимост на анализа на дишането за откриване на СК при възрастни пациенти. ³⁰ Включени са оригинални проучвания, анализиращи издишания въздух за откриване на СК. Обобщени анализи за чувствителност и специфичност са получени чрез използване на йерархичен двумерен метод, а количествените резултати са обобщени описателно. Рискът от отклонение е оценен с помощта на инструмента QUADAS-2, а протоколът на изследване е предварително регистриран в PROSPERO (CRD42020139422). Най-често използвани технологии за анализ на дишането са базирани на маспектро-

метрия (MS); други методи включват сензори за летливи органични съединения и силициеви нанопроводникови поледи транзистори. Четиринадесет проучвания (общо 3028 пациенти), включващи всички технологии, съобщават за количествени резултати с чувствителност, варираща от 67% до 100% и специфичност от 71% до 98%. Обобщената чувствителност в 6 проучвания, използващи методи, базирани на MS, е 82.4% (95%CI 0.78-0.86), а обобщената специфичност е 91.3% (95%CI 0.83-0.96). Въз основа на тези стойности е изчислено, че скринингът чрез анализ на дишането, базиран на MS, може да намали броя на показаните за скрининг (NNS) пациенти повече от осем

пъти в 15 страни с най-високо разпространение на СК. Заключениеето на авторите е, че анализът на дишането е обещаващ метод за откриване на СК с добра диагностична ефективност и потенциал за прецизиране на таргетна популация и на финансовите разходи. Подчертава се хетерогенността на аналитичните технологии и нуждата от строги проучвания със стандартизирани и възпроизводими методи, за да се оцени клиничната приложимост на тези технологии.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

За скрининг на стомашен карцином при индивиди в общата популация клиницистите трябва да обсъждат горна ендоскопия и контрастна рентгенография [ниско качество на доказателства].

РІСО 4

При безсимптомни индивиди (със или без фамилна анамнеза за родственици от първа степен за стомашен карцином) и при пациенти, третирани с ендоскопска резекция за ранен стадий на стомашен карцином, при които е диагностицирана инфекция с *Helicobacter pylori*, клиницистите трябва да обсъждат ерадикационна терапия с цел превенция на бъдещ или метакхронен стомашен карцином [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

РІСО 2

Клиницистите биха могли да обсъждат селективен скрининг с горна ендоскопия при специфични високорискови подгрупи, възраст от 40 до 75 години и интервал през три години [ниско качество на доказателства].

РІСО 3

При пациенти с преканцерози (атрофичен гастрит и интестинална метаплазия) клиницистите биха могли да обсъждат скрининг с ендоскопско изследване с цел детекция на стомашен карцином в ранен стадий [ниско качество на доказателства].

РІСО 5

Клиницистите биха могли да обсъждат и предлагат на бессимптомни индивиди различни варианти на неинвазивен скрининг за стомашен карцином чрез анализ на дишането, но само в рамките на клинични проучвания [ниско качество на доказателства].



- *Скринингът е противоречив подход, оправдан за високорискови популации. Препоръките за скрининг се различават според ендемичната честота на стомашен карцином.*
- *Двата основни подхода за популационен и опортюнистичен скрининг при стомашен карцином са контраст усилената радиография и горна ендоскопия.*
- *Въпреки че скринингът за стомашен карцином може да бъде рентабилен при високорискови популации, не е ясно дали той подобрява клиничните резултати.*
- *Популацията с повишен риск от стомашен карцином включва индивиди със стомашни аденоми, пернициозна анемия, стомашно-чревна метаплазия, фамилна аденоматозна полипоза и синдром на Lynch.*
- *В перспектива в съображение влиза ролята на скрининга за Helicobacter pylori при избрани бессимптомни индивиди.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Longo WE, Zucker KA, Zdon MJ, Modlin IM. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am Surg* 1989; 55: 100
2. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014; 348: g3174
3. Park HA, Nam SY, Lee SK, et al. The Korean guideline for gastric cancer screening. *J Korean Med Assoc* 2015; 58: 373
4. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006; 9: 245
5. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169
6. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373
7. Nam JH, Choi IJ, Cho SJ, et al. Association of the interval between endoscopies with gastric cancer stage at diagnosis in a region of high prevalence. *Cancer* 2012; 118: 4953
8. Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, et al. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS ONE* 2013; 8: e79088
9. Haddad G, Schouwenburg S, Altesha A, Xu W, Liu G. Using breath analysis as a screening tool to detect gastric cancer: a systematic review. *J Breath Res.* 2020; 15 (1). doi: 10.1088/1752-7163/abc4d5
10. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 570
11. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169
12. Jun JK, Choi KS, Lee HY, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer screening program in reducing gastric cancer mortality. *Gastroenterology* 2017; 152 (6): 1319-1328
13. Kaise M, Miwa J, Tashiro J, et al. The combination of serum trefoil factor 3 and pepsinogen testing is a valid non – endoscopic biomarker for predicting the presence of gastric cancer: A new marker for gastric cancer risk. *J Gastroenterol* 2011; 46: 736
14. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784
15. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101: 538.
16. Hamashima C, Shabana M, Okada K, et al. Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic and radiographic screening. *Cancer Sci* 2015; 106 (12): 1744-1749
17. Wang R, Wen H, Xu Y, et al. Circulating microRNAs as a novel class of diagnostic biomarkers in gastrointestinal tumors detection: A meta-analysis based on 42 articles. *PLoS ONE* 2014; 9: e113401
18. Hamashima C, Ogoshi K, Narisawa R, et al. Impact of endoscopic screening on mortality reduction from gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (8): 2460-2466
19. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018; 359: 926
20. Mizoue T, Yoshimura T, Tokui N, et al. Prospective study of screening for stomach cancer in Japan. *Int J Cancer* 2003; 106: 103
21. Zhang X, Li M, Chen ST, et al. Endoscopic Screening in Asian Countries is associated with reduced gastric cancer mortality: A meta-analysis and systematic review. *Gastroenterology* 2018; 155 (2): 347-354

22. Llorens P. Gastric cancer mass survey in Chile. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 339
23. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between Helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 150: 1113
24. Pisani P, Oliver WE, Parkin DM, et al. Case-control study of gastric cancer screening in Venezuela. *Br J Cancer* 1994; 69: 1102
25. Choi SI, Park B, Joo J, et al. Three-year interval for endoscopic screening may reduce the mortality in patients with gastric cancer. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2019; 33 (3): 861-869
26. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: A mandate for clinical trials. *Lancet* 1996; 348: 150
27. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 259
28. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, et al. Clinical and economic effects of population-based Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer. *Arch Intern Med* 1999; 159: 142
29. Choi KS, Jun JK, Suh M, et al. Effect of endoscopy screening on stage at gastric cancer diagnosis: results of the National Cancer Screening Programme in Korea. *Br J Cancer* 2015; 112:608.
30. Zullo A, Hassan C, Romiti A et al. Follow up of intestinal metaplasia in the stomach: when, how and why, *World J Gastrointest Oncology*, 2012 Mar 15;4(3): 30-6

1. 5. МОНИТОРИНГ НА СЕРУМНИ ТУМОРНИ МАРКЕРИ

Веселина КОЛЕВА

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

PICO 1. При пациенти със стомашен карцином (СК) комбинирано изследване на серумни туморни маркери СА19-9, СА 72-4 и СЕА, сравнено със самостоятелно тестване на СА 72-4, демонстрира ли диагностично предимство?

PICO 2. При пациенти със suspekten СК определяне на серумен интерлевкин-6 притежава ли стойност на диагностичен биомаркер?

PICO 3. При пациенти със СК положителен статус за *Helicobacter pylori* (HP) демонстрира ли прогностична стойност за обща преживяемост (ОП)?

PICO 4. При пациенти с локално авансирал СК комбинирано изследване на серумни СА19-9, СЕА, СА 125 и СА 72-4 преди и след неoadювантна химиотерапия (НХТ) притежава ли прогностична стойност за преживяемост без прогресия (ПБП), метастазиране и хистологичен отговор?

PICO 5. При пациенти със СК изследване на панели от серумни биомаркери, сравнено с конвенционални серумни туморни маркери, демонстрира ли предимство по отношение на прогноза?

PICO 6. При пациенти със СК плазмени концентрации на D-димер и фибрин-деградационни продукти (ФДП), сравнени с конвенционални серумни туморни маркери СА 72-4, СА 19-9 и СЕА, демонстрират ли по-надеждна предсказваща стойност за поява на метастази?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Публикуван през 2022 г. систематичен и метаанализ обобщава данни от 10 проучвания с общо 6574 пациенти.¹ При 3077 от тях е потвърдена хистологично диагнозата СК, а останалите 3497 са без карцином. Резултатите

показват, че диагностичната чувствителност на комбинирано изследване на три серумни туморни маркера – СА 72-4, СА 19-9 и СЕА – е 0.67 (95%CI 0.54-0.77), специфичността е 0.89 (95%CI 0.82-0.93), положителното съотношение на вероятност е 5.9 (95%CI 3.5-9.8), отрицателното съотношение

на вероятност е 0.38 (95%CI 0.27-0.53) и диагностичното съотношение на шансове (DOR) е 16 (95%CI 8.32). Изчислената диагностична чувствителност на самостоятелно измерване на СА 72-4 е 0.58 (95%CI 0.40-0.73), диагностичната специфичност е 0.86 (95%CI 0.80-0.90), положителното съотношение на вероятност е 4.0 (95%CI 3.1-5.1), отрицателното съотношение на вероятност е 0.49 (95%CI 0.34-0.71) и DOR е 8 (95%CI 5.14). Площта под ROC кривите (AUC) за диагностично значение на комбинирано изследване на трите маркера и на самостоятелен СА 72-4 са съответно 0.87 (95%CI 0.83-0.89) и 0.84 (95%CI 0.81-0.87), като разликата е статистически значима (Z 4.86, $p < 0.05$). Използване на фуниен тест за диаграмна асиметрия на *Deeks* дава резултати $p = 0.54$ и $p = 0.14$ съответно за комбинирана употреба на трите маркера и самостоятелно използване на СА 72-4. И двете стойности за p са > 0.01 , което означава, че не се наблюдава значимо отклонение в публикациите. Ограничения на метаанализа са малък брой включени проучвания, липса на мултицентрово диагностично тестване с голям брой проби, липса на диагностична цел в някои от проучванията, липса на описание на използван референтен стандарт, неунифициране на прилаганата отрязваща диагностична стойност за всички проучвания. В заключение при диагностика на пациенти със съмнение за СК авторите препоръчват комбинирано изследване на трите серумни туморни маркера пред самостоятелно тестване на СА 72-4 поради по-висока диагностична чувствителност и специфичност.

Друг систематичен анализ на публикации представя данни за приложимост на СА 72-4 за диагностика, прогноза и лечение на пациенти със СК.² Сравнен със самостоятелно определяне на СА19-9, СА 125, СЕА, пепсиноген и др., СА 72-4 демонстрира най-добра чувствителност и специфичност по отношение на диагноза и прогноза на пациенти със СК. Трети систематичен анализ, публикуван от експерти на Японската асоциация за стомашен карцином, представя данни, че ниската чувствителност на СА 72-4 в стадий I е причина той да не бъде препоръчан като диагностичен маркер за ранно откриване на СК, а за преодоляване на тази ниска чувствителност се препоръчва комбинирането му с СА 19-9 и СЕА.³ Едноцентрово проспективно проучване представя резултати от комбиниранетна СА 72-4 с СА 19-9, СЕА, СА 125, СА 15-3 и АФП.⁴ Макар изследването на панел от серумни маркери да повишава диагностичната чувствителност, без да намалява значимо специфичността, тя все още не е достатъчна, за да се препоръча употреба на комбинация като скрининг при високорискови пациенти за ранно откриване на СК. Проспективно едноцентрово проучване с 187 пациенти (87 с хистологично доказан СК, 60 с други гастроентерологични заболявания и 40 здрави контроли) докладва най-висока диагностична стойност на комбинацията от СА72-4, СА 19-9, СЕА и СА 125 с положителна предсказваща стойност – 60.9% и препоръчва използването ѝ като важен инструмент за ранна диагностика на СК.⁵

РІСО 2

Систематичен и метаанализ от 2021 г., обхващащ 4 проучвания с 390 хистологично доказани случая на СК и 404 здрави контроли, оценява диагностичното значение на начална серумна концентрация на интерлевкин-6 като диагностичен биомаркер за СК.⁶ Резултати показват чувствителност – 0.80 (95%CI 0.57-0.92), специфичност – 0.86 (95%CI 0.74-0.93), положително съотношение на вероятност – 5.76 (95%CI 3.49-9.49), отрицателно съотношение на вероятност 0.23 (95%CI 0.11-0.51) и диагностично съотношение на шансове – 24.58 (95%CI 14.14-42.73). Обобщената площ под кривата е 0.90 (95%CI 0.87-0.93). Тези резултати показват, че пациенти със СК имат 5.8 пъти по-голяма вероятност да са интерлевкин-6 позитивни спрямо здрави контроли. Заключениеето на този систематичен анализ е, че специфичността, чувствителността и диагностичната точност на интерлевкин-6 са толкова добри, колкото и на предходно изследвани други биомаркери, като СА 19-9, т.е. интерлевкин-6 може да бъде надежден диагностичен биомаркер за СК. Недостатъци на метаанализа са голяма хетерогенност на включени проучвания, малък брой проучвания, отговарящи на включващи критерии, малък брой пациенти и липса на подгрупов анализ и метарегресия за интерпретация на хетерогенност. Препоръчва се провеждането на големи проспективни проучвания за оценка на диагностичното значение на интерлевкин-6 като биомаркер за доказване на СК, особено в комбинация с други

маркери с цел подобрене на специфичността му.

РІСО 3

Едноцентрово проспективно клинично проучване, включващо 743 пациенти с хистологично доказан СК и радикална туморектомия, сравнява следхирургично лечение и ОП между серологично НР-положителни (516 пациенти, 69.4%) и НР-отрицателни пациенти. Резултатите показват по-дълга ОП в групата на серологично позитивни пациенти (HR 0.92; 95%CI 0.74-1.15), макар и без статистически значима разлика. Данните от това проучване са включени в метаанализ от 2022 г., обхващащ 59 проучвания с общ брой 18315 пациенти.⁷ Процентът на НР-позитивни пациенти е с медиана 55.4% (8.96-91.3%) и максимален период на проследяване от 2.5 до 18.33 години. От всички проучвания, включени в метаанализа, 57 (17728 пациенти) оценяват прогностично значение на НР-позитивен серологичен резултат за ОП, 10 проучвания обследват прогностично значение на НР-позитивен серологичен резултат за преживяемост без болест (ПББ), а 5 – преживяемост без рецидив (ПБР). Обобщени резултати потвърждават по-добри ОП (HR 0.81; 95%CI 0.72-0.90) и ПББ (HR 0.83; 95%CI 0.67-0.99) в групата на серологично НР-позитивни пациенти със СК. Авторите не установяват значимо отклонение в данните от отделните проучвания както за прогноза на ОП ($p = 0.734$), така и за прогноза на ПББ ($p = 0.960$). Проспективно едноцентрово проучване с 200 млади пациенти със СК, 206 пациенти с гастрит

и 204 здрави контроли сравнява комбиниране на СА 72-4, СА 19-9, СЕА и серологичен тест за НР.⁸ Резултатите показват статистически значима разлика ($p < 0.05$) между младите пациенти със СК и останалите две групи. Докладва се също достоверна позитивна корелация със стадий на болестта, големина на туморна формация и наличие на лимфни метастази ($p < 0.05$). Изработеният предиктивен модел идентифицира млади пациенти с ранен СК с площ под кривата от 0.918 и изчислена вероятност от 0.806, показвайки сигнификантно прогностично значение за честота на постоперативни рецидиви, на метастазиране и смъртност в групата с НР-положителен резултат и повишени туморни маркери.

PICO 4

Очакват се резултати от публикуван през 2020 г. протокол за систематичен и метаанализ, който трябва да установи има ли корелация между стойности на СА 72-4 и прогноза при пациенти с хистологично доказан СК.⁹ В обработката на данни са включени всички достъпни публикувани проучвания на английски и китайски до октомври 2020 г.

Ретроспективен анализ на 290 локално авансирани пациенти с хистологично доказан СК сравнява прогностичното значение на 6 туморни маркера (AFU, AFP, СЕА, СА 19-9, СА 125 и СА 72-4) преди и след НХТ.¹⁰ Резултатите показват, че концентрации на СА 19-9, СА 125 и СА 72-4 преди и след НХТ имат прогностично значение за ОП (за всички $p < 0.05$),

за метастазиране в лимфни възли и за хистологичен стадий (I-II срещу III). Само пост-неоадювантна концентрация на СА 72-4 има прогностична стойност за съдова или лимфна инвазия ($p = 0.082$). Друго ретроспективно проучване, обхващащо 141 пациенти с локално авансирал СК, които подлежат на НХТ и последваща радикална хирургия, изследва зависимостта между степен на туморна регресия (СТР) и концентрация на СА 19-9, СА 125 и СА 72-4. Предлечебната стойност на СА 72-4 ($p = 0.029$) и постлечебната стойност на СА 19-9 ($p = 0.038$) корелират с ОП. В мултивариационен анализ предлечебен СА 72-4 ($p = 0.015$) и постлечебен СА 19-9 ($p = 0.007$) са независими прогностични фактори за ОП. Промяната (делта) в концентрациите на който и да е от туморните маркери не е свързана с ОП. От всички клинични характеристики предлечебен СА 72-4 ($p = 0.047$) и големина на тумора ($p = 0.012$) са свързани със СТР, докато предлечебен СА 19-9 ($p = 0.377$) и предлечебен СА 125 ($p = 0.856$) не са. При логистичен анализ предлечебен СА 72-4 ($p = 0.032$), големина на тумора ($p = 0.011$) и туморна локализация ($p = 0.047$) са независими прогностични фактори за хистологичен отговор. Заключениеето на авторите е, че СА 72-4 е независим прогностичен фактор за ОП и може да се използва за предсказване на хистологичен отговор.

PICO 5

Систематичен анализ, обхващащ 120 различни асоциации между про-

гностични биомаркери и преживяемост на пациенти със СК, с повече от 79000 пациентг и над 1000 проучвания, сред които данни от предходни 74 систематични и метаанализи, показва резултати с високо качество на доказателства за преживяемост само за една от асоциациите – брой тромбоцити и ОП.¹² Асоциациите между свободни интраперитонеални туморни клетки (СИПТК), СЕА, съотношение неутрофили:лимфоцити (NLR), foxp3+ Treg лимфоцити, СА 19-9 или VEGF са подкрепени от умерено качество на доказателства. За четири асоциации се приема, че са с ниско качество на доказателства, а останалите 108 са подкрепени от много ниско или не са подкрепени от доказателства. Въпреки тези изводи, препоръката на авторите е резултатите да се интерпретират с особено внимание поради неадекватно методологично качество на отделните проучвания.

РІСО 6

Липсват систематичен и/или метаанализ. Многоцентрово ретроспективно проучване, публикувано 2022 г., анализира резултати от изследване

на маркери на хиперкоагулабилитет и фибринолиза заедно с конвенционални туморни маркери (СА 72-4, СА 19-9 и СЕА) при 3447 пациенти с хистологично доказан СК, от които 1398 са с метастатичен СК. Резултати от сравнение на площ под кривата показват, че ФДП (гранична стойност – 1.915) има значимо по-висока диагностична ефективност от фибриноген ($p < 0.001$), СЕА ($p < 0.001$), СА19-9 ($p < 0.001$) и СА72-4 ($p < 0.001$). Не се наблюдава достоверна разлика между D-димер (гранична стойност – 0.905) и ФДП ($p = 0.158$). Площта под кривата за туморни маркери, комбинирани с коагулационни индекси, е значимо по-голяма спрямо тази без коагулационни индекси ($p < 0.001$). Множествен логистичен регресионен анализ показва, че възраст, тютюнопушене, D-димер, ФДП, СЕА, СА19-9 и СА72-4 корелират достоверно с метастази от СК (за всички $p < 0.001$, с изключение на тютюнопушене $p = 0.004$). Анализ на подгрупи според локализация на метастазиране показва сходни резултати с тези от общата група при перитонеални, костни и метастази в лимфни възли.¹⁴

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 3

При пациенти с хистологично доказан стомашен карцином клиницистите трябва да провеждат предоперативно серологично изследване за *Helicobacter pylori* като прогностичен маркер за обща преживяемост и за преживяемост без болест [високо качество на доказателства].

СИЛНА	<p>РICO 4 При пациенти със стомашен карцином клиницистите трябва да изследват начална серумна концентрация на СА 72-4, самостоятелно или в комбинация с СА 19-9 и СА 125, като прогностичен маркер за обща преживяемост, лимфна инвазия и хистологичен отговор [ниско качество на доказателства].</p> <p>РICO 5 За прогноза на преживяемост при стомашен карцином не се препоръчва използване на асоциации от потенциални биомаркери [ниско качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>РICO 1 При диагностика на пациенти със суспекция за стомашен карцином клиницистите биха могли да предпочитат комбинирано изследване на серумни туморни маркери СА 72-4, СА 19-9 и СЕА пред самостоятелното тестване на СА 72-4 [умерено качество на доказателства].</p> <p>РICO 2 За откриване на пациенти със стомашен карцином клиницистите биха могли да обсъждат изследване на серумен интерлевкин-6 като диагностичен маркер [ниско качество на доказателства].</p> <p>РICO 6 За ранно откриване на метастатична болест от стомашен карцином клиницистите биха могли да обсъждат изследване на фибрин-деградационни продукти или D-димер съвместно с СА 72-4, СА 19-9 и СЕА [ниско качество на доказателства].</p>



- При пациенти със съпътстваща подагра се препоръчва маркерът СА72-4 да се изследва поне 4 седмици след постигане на ремисия от подагрозен пристъп, за да се избегне фалшиво високи резултати.
- При интерпретация на резултати за D-димер е необходимо да се вземе предвид възрастта на пациента.

ИЗТОЧНИЦИ

- Feng F, Tian Y, Xu G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer. *BMC Cancer* 2017; 17 (1): 737. doi: 10.1186/s12885-017-3738-y.
- Chen C, Chen Q, Zhao Q, et al. Value of combined detection of serum CEA, CA72-4, CA19-9, CA15-3 and CA125 in the diagnosis of gastric cancer. *Ann Clin Lab Sci* 2017; 47 (3): 260-263.
- Wang X, Li J, Liu W, et al. The diagnostic value of interleukin 6 as a biomarker for gastric cancer: A meta-analysis and systematic review. *Medicine* (Baltimore) 2021; 100 (47): e27945. doi: 10.1097/MD.00000000000027945.
- Jia Z, Zheng M, Jiang J, et al. Positive H. pylori status predicts better prognosis of non-cardiac gastric cancer patients: Results from cohort study and meta-analysis. *BMC Cancer* 2022; 22 (1): 155. doi: 10.1186/s12885-022-09222-y.
- Gong X, Zhang H. Diagnostic and prognostic values of anti-helicobacter pylori antibody combined with serum CA724, CA19-9, and CEA for young patients with early gastric cancer. *J Clin Lab Anal* 2020; 34 (7): e23268. doi: 10.1002/jcla.23268.
- Li M, Xue F, Yang J, et al. Correlation between tumor marker CA72-4 and prognosis of patients with gastric cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2020; 99 (52): e23723. doi: 10.1097/MD.00000000000023723.
- Tong Y, Zhao Y, Shan Z, Zhang J. CA72-4 predicts overall survival in locally advanced gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2021; 21 (1): 4. doi: 10.1186/s12885-020-07666-8.
- Tong Y, Zhu Y, Zhao Y, et al. CA72-4 predicts tumor regression grade in locally advanced gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *J Cancer* 2021; 12 (21): 6465-6472. doi: 10.7150/jca.60694.
- Zhou C, Zhong X, Song Y, et al. Prognostic biomarkers for gastric cancer: An umbrella review of the evidence. *Front Oncol* 2019; 9: 1321. doi:10.3389/fonc.2019.01321
- Liu Z, Wang Y, Shan F, et al. Combination of tumor markers predicts progression and pathological response in patients with locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy treatment. *BMC Gastroenterol* 2021; 21 (1): 283. doi: 10.1186/s12876-021-01785-7.
- Zhang X, Wang X, Li W, et al. Effectiveness of managing suspected metastasis using plasma D-dimer testing in gastric cancer patients. *Am J Cancer Res* 2022; 12 (3): 1169-1178. PMID: 35411224; PMCID: PMC8984896
- Wang H, Jin W, Wan Ch, et al. Diagnostic value of combined detection of CA72-4, CA19-9, and carcinoembryonic antigen comparing to CA72-4 alone in gastric cancer: A systematic review and meta – analysis. *Transl Cancer Res* 2022; 11 (4): 848-856. <https://dx.doi.org/10.21037/tcr-22-537>
- Xu Y, Zhang P, Zhang K, et al. The application of CA72-4 in the diagnosis, prognosis, and treatment of gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2021; 1876 (2): 188634. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188634.
- Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: A systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2014; 17 (1): 26-33. doi: 10.1007/s10120-013-0259-5.

2 Диагностични изследвания

2

ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 1. ЕНДОСКОПСКИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 1. 1. ГОРНА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНА ЕНДОСКОПИЯ

Петко КАРАГЪЗОВ

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

PICO 1. Премедикация с муколитичи и средства против пяна подобрява ли визуализация на лигавицата и детекция на ранен стомашен карцином (СК)?

PICO 2. При горна ендоскопия продължителността и систематичното обследване на цялата стомашна лигавица подобряват ли детекцията на ранен СК?

PICO 3. Ендоскопия с подобро изображение, сравнена с конвенционална високоразделителна ендоскопия с бяла светлина, притежава ли предимства за детекция и качествена оценка на пренеопластични лезии и ранен СК?

ОБОВЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Стомашният карцином се дефинира като ранен, ако е отграничен в мукоза или преминава в субмукозен слой, без значение дали има, или не лимфогенни метастази.¹ Дали детекцията на ранен СК води до намаляване на смъртността, или не, се съди само по обсервационни проучвания, поради

което е невъзможно провеждане на рандомизирани контролирани изпитвания, сравняващи използване или не на ендоскопия. Мукус и пяна, фиксирани за лигавичната повърхност, интерферира с ендоскопското изследване и могат да доведат до пропускане на малки лезии.

Премедикация с муколитици и средства против пяна води до подобряване на визуализацията.² Няколко рандомизирани контролирани проучвания доказват подобрен оглед на лигавицата след премедикация с *pronasa*.^{3,4} *Dimethicone* се използва като средство против пяна. Рандомизирано контролирано проучване доказва значителна редукция на пяната в стомаха, сравнено с плацебо, особено при пациенти след стомашна резекция.⁵ Метаанализ, включващ 10 проспективни проучвания с 1541 пациенти, доказва подобряване на лигавичната визуализация след приложение на *dimethicone*, сравнено с неприлагане или пилоложение на *pronasa* или на *N-acetylcysteine* (HR -4.3; 95%CI -4.94 – -3.67). Приложението на *N-acetylcysteine* не довежда до подобряване на визуализацията. *Dimethicone* е свързан с по-добро изобразяване, сравнено със самостоятелното приложение на *pronase* или *N-acetylcysteine*.⁶

PICO 2

Липсват систематичен и/или метаанализ. За фалшиво негативна се приема горна гастроинтестинална ендоскопия, след която в рамките на 3 години се установява СК. Докладваната честота достига 32.4% при ендоскописти с под 10-годишен опит и 19.5% при ендоскописти с опит над 10 години.⁶ До момента са публикувани резултати от три проучвания върху продължителност на ендоскопското изследване и корелацията с детекция на ранен СК.⁷ *Teh et al.* докладват за 837 ендоскопски изследвания и при манипула-

ции, продължили по-малко от 7 минути, при нито едно не е установен ранен СК, а при тези над 7 минути ранен СК е установен в 0.9%.⁸ *Kawamura et al.* анализират 15763 изследвания и установяват, че честотата на детекция на ранен СК е по-ниска (0.2%), ако изследванията продължават по-малко от 5 минути, и 0.4%, ако горната ендоскопия продължава над 5 минути.⁹ *Park et al.* класифицират 111962 ендоскопски изследвания в две групи: продължили под 3 и над 3 минути; честотата на детекция на ранен СК в първата група е 0.03%, а във втората – 0.09% ($p = 0.0455$).¹⁰

PICO 3

Конвенционалната високоразделителна ендоскопия с бяла светлина понастоящем е общоприет метод за обследване на стомашна лигавица. Според данни от две клинични проучвания чувствителността за дианостика на ранни стомашни неоплазми е съотв. 74% и 29% при специфичност над 95%.^{11,12} Конвенционална хромоендоскопия с приложение на багрила повишава диагностичните възможности за детекция на ранни неопластични лезии в стомах. В метаанализ, включващ 10 проучвания с 699 пациенти и 902 лезии, чувствителността и специфичността на метода са съотв. 90% (95% CI 0.87-0.92) и 82% (95% CI 0.79-0.86).¹³ Методът демонстрира достоверно по-добри резултати в сравнение с конвенционална ендоскопия с бяла светлина както за ранен СК ($p = 0.005$), така и за пренеопластични лезии. Негатив на методиката е техническата сложност и удължаването на продъл-

жителността на ендоскопската процедура. Виртуалната хромоендоскопия е много по-достъпна и лесна за приложение. Според систематичен анализ на *Kikuste et al.* върху 38 проучвания сборната чувствителност, специфичност и съотношение на шансовете (HR) за теснолентово изобразяване (ТЛИ) са съотв. 0.67 (95% CI 0.61-0.73), 0,81 (95%CI 0.76-0.85) и 22,71 (95% CI 12.53-41.1) за диагностициране на нормална лигавица; 0.86 (95%CI 0.82-0.90), 0,77 (95%CI 0.73-0.80) и 17.01(95% CI 1.4-207.2) за интестинална метаплазия и 0.90 (95%CI 0.84-0.94), 0.83 (95% CI 0.80-0.86) и 47.61 (95% CI 4.61-491.34) за дисплазия.¹⁴ В метаанализ на *Zhang et al.* върху 10 проучвания с 1724 пациенти и 2153 лезии, сравняващ конвенционална ендоскопия с бяла светлина

срещу увеличителна ендоскопия в комбинация с теснолентово изобразяване, доказва предимства на виртуалната ендоскопия. Обобщената чувствителност, специфичност и AUC за диагностика на ранен СК с помощта на конвенционална високоразделителна ендоскопия с бяла светлина са съотв. 0.48 (95CI 0.39-0.57; I² 78.6%), 0.67 (95%CI 0.62-0.71; I² 81.9%) и 0.62. Обобщената чувствителност, специфичност и AUC при използване на ТЛИ са съотв. 0.83 (95%CI 0.79-0.87), 0.96 (95%CI 0.95-0.97) и 0.96.¹⁵ Чувствителността и специфичността на конвенционална ендоскопия с бяла светлина за диагностика на ранен СК са 48% и 67% срещу 83% и 96% при увеличителна ендоскопия в комбинация с ТЛИ.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 3

За детекция и качествена диагностика на премалигнени лезии и ранен стомашен карцином клиницистите трябва да използват наградени ендоскопски техники – увеличителна ендоскопия, хромоендоскопия и теснолентово изобразяване [високо качество на доказателства].

СЛАБА

РІСО 1

Преди горна ендоскопия клиницистите биха могли да прилагат премедикация с муколитични агенти и средства против пяна с цел подобряване на визуализацията на стомашната мукоза [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 2

С цел повишаване на честотата на детекция на ранен стомашен карцином клиницистите биха могли да прилагат систематично обследване на стомашната лигавица и достатъчна продължителност на ендоскопско изследване (минимум 7 минути) [ниско качество на доказателства].



■ **Разпознаването на премалигнените състояния и раните неопластични лезии на стомашната лигавица от страна на ендоскопистите е ключово за редуциране на смъртността от стомашен карцином.**

■ **За повишаване честотата на детекция на стомашен карцином в ранен стадий и редуциране на фалшиво негативни изследвания е необходимо въвеждане на стандарт за качество на горна ендоскопия и обучение в използване на техники на подобро изобразяване.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-112
2. Fujii T, Iishi H, Tatsuta M, et al. Effectiveness of premedication with pronase for improving visibility during gastroendoscopy: A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 382-387.
3. Chang CC, Chen SH, Lin CP, et al. Premedication with pronase or N-acetylcysteine improves visibility during gastroendoscopy: An endoscopist-blinded, prospective, randomized study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 444-447.
4. Lee GJ, Park SJ, Kim SJ, et al. Effectiveness of premedication with pronase for visualization of the mucosa during endoscopy: A randomized, controlled trial. *Clin Endosc* 2012; 45: 161-164.
5. Menon S, Trudgill N. How commonly is upper gastrointestinal cancer missed at endoscopy? A meta-analysis. *Endosc Int Open* 2014; 2 (2): E46-E50. doi:10.1055/s-0034-1365524
6. Chen HW, Hsu HC, Hsieh TY, et al. Pre-medication to improve esophagogastroduodenoscopic visibility: A meta-analysis and systemic review. *Hepatogastroenterology* 2014; 61 (134): 1642-1648.
7. Hosokawa O, Hattori M, Douden K, et al. Difference in accuracy between gastroscopy and colonoscopy for detection of cancer. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 442-444
8. Teh JL, Tan JR, Hau LJ, et al. Long examination time improves detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 480-487.

9. Kawamura T, Wada H, Sakiyama N, et al. Examination time as a quality indicator of screening upper gastrointestinal endoscopy for asymptomatic examinees. *Dig Endosc* 2017; 29: 569-575.
10. Park JM, Huo SM, Lee HH, et al. Longer observation time increases proportion of neoplasms detected by esophagogastroduodenoscopy. *Gastroenterology* 2017; 153: 460-469.
11. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Lage J, et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy* 2016; 48: 723-730.
12. Ang TL, Pittayanon R, Lau JY, et al. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1473-1477.
13. Zhao Z, Yin Z, Wang S, et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31 (9): 1539-1545. doi: 10.1111/jgh.13313. PMID:26860924
14. Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares M, et al. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48 (10): 1108 – 1117.
15. Zhang Q, Wang F, Chen ZY, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: A meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016; 19 (2): 543-552.
16. Hu YY, Lian QW, Lin ZH, et al. Diagnostic performance of magnifying narrow-band imaging for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (25): 7884-7894.

2. 1. 2. ЕНДОСКОПСКА МУКОЗНА РЕЗЕКЦИЯ И СУБМУКОЗНА ДИСЕКЦИЯ

Александър КАЦАРОВ

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

PICO 1. При ранен стомашен карцином (СК), независимо от размер без улцерация и с размер < 30 mm при типове с улцерации, ендоскопска субмукозна дисекция (ЕСД) демонстрира ли терапевтично превъзходство спрямо ендоскопска мукозна резекция (ЕМР) по отношение на анблок резекция и честота на рецидиви?

PICO 2. При ранен СК приложение на ЕСД, сравнена с ЕМР, демонстрира ли по-висок риск за развитие на усложнения?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Сравняване на двете ендоскопски методики – ЕМР и ЕСД – се извършва в метаанализ, включващ 10 ретроспективни проучвания с общо 4328 лезии, от които 1916 са отстранени чрез ЕСД и 2412 – чрез ЕМР. От получените резултати се установява превъзходство на ЕСД по отношение на анблок резекция (OR 9.69; 95%CI 7.74-12.13, $p < 0.001$ срещу OR 5.66; 95%CI 2.92-10.96, $p < 0.001$).¹ Друг метаанализ, включващ 18 проучвания с общо 6723 пациенти с ранен СК, при които е извършена ЕМР или ЕСД, потвърждават преимущество на ЕСД по отношение на анблок резекция (OR 9.00; 95%CI 6.66-12.16, $p < 0.001$).² Lian et al. доказват преимущество на ЕСД сре-

щу ЕМР относно анблок резекция в трети метаанализ, включващ 9 ретроспективни проучвания с общо 3548 пациенти (ЕСД 1495 срещу ЕМР 2053). Честотата на анблок резекция в групата с ЕСД (OR 5.66; 95%CI 2.92-10.96, $p < 0.001$) е достоверно по-голяма спрямо тези, на които е извършена ЕМР (OR 9.69; 95%CI 7.74-12.13, $p < 0.001$).³ Друг метаанализ, включващ 12 проучвания с общо 3806 пациенти с ранен СК, разделени в две групи (1734 с ЕСД и 2072 с ЕМР), доказва предимство на ЕСД по отношение на анблок резекция: ЕСД (1055/1150, 91.7%) срещу ЕМР (882/1694, 52.1%) (OR 8.43; 95%CI 5.20-13.67).⁴ Гореописаните данни се потвърждават и от метанализ на Zhao et al., включващ 18 ретроспективни клинични проучвания с общо

7395 пациенти с ранен СК. От тях на 3596 е извършена ЕМР, а на 3799 – ЕСД. Резултатите показват превъзходство на ЕСД по отношение на анблок резекция (OR 0.10; 95%CI 0.09-0.13, $p < 0.00001$, I^2 48%).⁵ *Facciorusso A, et al.* доказват преимущество на ЕСД срещу ЕМР по отношение на рецидив (OR 0.09; 95%CI 0.05-0.17, $p < 0.001$).¹ Проучване на *Tao M, et al.* потвърждава факта, че при използване на ЕСД рискът за развитие на локален рецидив е достоверно по-малък срещу ЕМР (OR 0.18; 95%CI 0.09-0.34, $p < 0.001$)²; същото е заключението и в проучване на *Lian J, et al.* (OR 0.10; 95%CI 0.06-0.18)³. Честотата на локален рецидив в метаанализ на *Young-Mi Park et al.* е описан в 9 от общо 12 включени проучвания; отчита се превъзходство при използване на ЕСД (13/1592, 0.82%) срещу ЕМР (93/1850, 5.03%) (RR 0.13; 95%CI 0.04-0.41).⁴ В метаанализа на *Zhao et al.* честотата на локален рецидив в рамките на една година след проведена манипулация се разглежда в четири проучвания; всички дават предимство на ЕСД срещу ЕМР като методика със сигнификантно по-нисък риск от възникване на локален рецидив (OR 37.83; 95%CI 7.20-198.64, $p < 0.0001$, I^2 0%)

PICO 2

Според *Facciorusso A, et al.* перфорация, като усложнение, възниква в значимо по-голяма степен при групата с ЕСД срещу ЕМР (OR 4.67; 95%CI 2.77-7.87, $p < 0.001$), докато по отношение на хеморагия не се наблюда-

ва достоверна разлика между двете техники (OR 1.49; 95%CI 0.6-3.71, $p = 0.39$). Метаанализ на *Tao M, et al.* потвърждава по-висок риск от перфорация при ЕСД срещу ЕМР (OR 2.55; 95%CI 1.48-4.39, $p = 0.001$).² Метаанализ на *Lian J, et al.*, включващ 9 проучвания и 3548 пациенти, също доказва по-висок риск за перфорация при ЕСД (OR 4.67; 95%CI 2.77-7.87), но демонстрира сходство в резултатите между двете методики по отношение на хеморагия.³ Перфорацията е по-често срещана и в метаанализа на *Young-Mi Park et al.*: усложнението е проследено във всички 12 включени проучвания с честота 80/1762 (4.54%) за ЕСД срещу 21/2044 (1.03%) за ЕМР (RR 3.58; 95%CI 1.95-6.55), като не се установява хетерогенност в проведените проучвания ($p = 0.16$, I^2 30%). За разлика от другите метаанализи, този показва завишен риск от развитие на хеморагия при ЕСД срещу ЕМР, но без статистически значима разлика. Хеморагията е проследена при всички 3806 пациенти с честота за ЕСД 116/1642 (7.06%) срещу 136/1919 (7.09%) за ЕМР (RR 1.22; 95%CI 0.76-1.98), без хетерогенност между включените проучвания ($p = 0.04$, I^2 48%).⁴ В метаанализ на *Zhao et al.* честотата на перфорация е описана в 13 от общо 18 проучвания и е по-висока при ЕСД срещу ЕМР (OR 0.37; 95%CI 0.24-0.57, $p < 0.00001$, I^2 0%). И тук не се наблюдава статистически значима разлика в честотата на възникване на хеморагия (OR 0.79; 95%CI 0.47-1.35, $p = 0.40$, I^2 53%).⁵

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

Клиницистите трябва да предпочитат ендоскопска субмукозна дисекция пред ендоскопска мукозна резекция като ендоскопска техника на избор при ранен стомашен карцином, при лезии без улцерация независимо от размер, както и при лезии с улцерация и лимитиран размер до 30 mm, поради по-голямата честота на анблок резекция и по-ниската честота на локален рецидив [високо качество на доказателства].

РІСО 2

При ранен стомашен карцином клиницистите трябва да извършват ендоскопска субмукозна дисекция само в специализирани центрове поради по-висок риск от развитие на усложнения [високо качество на доказателства].



- При установяване на ранен стомашен карцином по време на диагностична ендоскопия пациентът трябва да се консултира и насочи за извършване на ендоскопска субмукозна дисекция, ако се окаже подходящ след предварително стадиране.
- Ендоскопска субмукозна дисекция трябва да се извършва само в специализиран център.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Facciorusso A, Antonio M, Di Maso M, Muscatello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6 (11): 555-5. doi:10.4253/wjge.v6.i11.555
2. Tao M, Zhou X, Hu M, et al. Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for patients with early gastric cancer: A meta-analysis *BMJ Open* 2019; 9: e025803. doi: 10.1136/bmjopen-2018-02580
3. Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012; 76 (4): 763-770
4. Park Y-M, Cho E, Kang H-Y, Kim J-M. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2011; 25: 2666-2677
5. Zhao Y, Wang Ch. Long-term clinical efficacy and perioperative safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: An updated meta-analysis. *BioMed Research International* 2018; 1-10. doi:10.1155/2018/3152346

2. 1. 3. ДИАГНОСТИЧНА/СТАДИРАЩА ЛАПАРОСКОПИЯ

Ивелин ТАКОРОВ, Николай БЕЛЕВ, Димитрия ВЪЛЧЕВА

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

PICO 1. При пациенти със стомашен карцином (СК) диагностична лапароскопия променя ли стратегията за лечение и снижава ли риска от извършване на ненужни лапаротомии?

PICO 2. При пациенти със СК извършване на диагностична/стадираща лапароскопия, съчетана с перитонеален смив за цитологично изследване, подобрява ли терапевтичния подход?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Метаанализ, включващ 240 пациенти от общо 5 публикации, интерпретира детекция на перитонеални лезии чрез диагностична лапароскопия при пациенти с локално авансирал СК. Съобщават се сензитивност и специфичност на методиката съотв. в 84.6% (95%CI 0.747-0.918) и 100% (95%CI 0.977-1.00; DOR 291.31). Лапароскопията демонстрира много добри резултати спрямо образно-диагностичните методи. Заключениеето на авторите е, че лапароскопията е важен стадиращ метод с много голяма точност за детекцията на перитонеални метастази.¹ В проспективно кохортно проучване диагностична лапароскопия е извършена при 156 от 2213 пациенти

със СК. Индикациите за извършването ѝ са: големи Borrmann тип 3 тумори; Borrmann тип 4 тумори; увеличени лимфни възли; клинични подозрения за перитонеална дисеминация. От тези пациенти перитонеална дисеминация е открита в 47% от случаите. В заключение авторите формулират, че при около половината от пациентите, при които е извършена диагностична лапароскопия, се избягва извършване на ненужна лапароскопия и имат възможност да получат адекватно алтернативно лечение.²

PICO 2

Метаанализ, включващ 7970 пациенти върху 26 сравнителни проучвания, интерпретира обща преживяемост (ОП) в три независими групи: по-

зитивна срещу негативна цитология при стадираща лапароскопия; ефект на неоадювантна терапия върху перитонеална цитология и ОП; позитивна перитонеална цитология при липса на макроскопска перитонеална дисеминация в сравнение с налична макроскопска перитонеална дисеминация.³ Анализът демонстрира, че наличието на позитивна перитонеална цитология е свързано със значимо намаляване на ОП (HR 3.46; 95%CI 2.77-4.31,

$p < 0.0001$). Негативната цитология след неоадювантна терапия е свързана със значително подобряване на общата преживяемост (HR, 0.42; 95% CI, 0.31–0.57; $p < 0.0001$). Липсата на макроскопска перитонеална дисеминация, въпреки позитивната перитонеална цитология, е свързана с по-добра ОП (HR 0.64; 95%CI 0.56–0.73, $p < 0.0001$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При пациенти със стомашен карцином (локално авансирал стадий Т3/Т4) клиницистите трябва да извършват диагностична лапароскопия с цел детекция на перитонеални метастази и намаляване броя на ненужни лапаротомии [ниско качество на доказателства].

РІСО 2

При стадираща/диагностична лапароскопия за стомашен карцином киницистите трябва да извършват перитонеален смив за цитологично изследване с цел прецизиране на терапевтичния подход и подобряване на преживяемостта [високо качество на доказателства].



Повторна стадираща лапароскопия е препоръчително да се извърши и след проведена предоперативна химиотерапия при пациенти, класифицирани като Р0/СУ0 (липсващи перитонеални метастази или негативна цитология) при първата стадираща лапароскопия. При стадираща лапароскопия на тумори, разположени по задната стена на стомаха, е препоръчително да се извърши ревизия и лаваж и на бурса оменталис.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Ramos RF, Scalon FM, Scalon MM, Dias DI. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42 (9): 1315-1321.
2. Irino T, Sano T, Hiki N, et al. Diagnostic staging laparoscopy in gastric cancer: a prospective cohort at a cancer institute in Japan. *Surg Endosc* 2018; 32 (1): 268-275.
3. Jamel S, Markar SR, Malietzis G et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21 (1): 10-18.

2. 2. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 2. 1. ЕНДОСКОПСКО УЛТРАЗВУКОВО ИЗСЛЕДВАНЕ

Петко КАРАГЪЗОВ

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

PICO 1. При стомашен карцином (СК) ендоскопска ехография (ЕЕ) демонстрира ли оптимална диагностична стойност за локорегионално стадиране и изключване на далечни метастази?

PICO 2. При стадиране на СК приложение на ЕЕ демонстрира ли сравнима точност или предимства спрямо компютър-томография (КТ) или магнитнорезонансна томография (МРТ)?

PICO 3. При съмнение за ранен СК приложение на ЕЕ демонстрира ли предимства пред високоразделителна конвенционална ендоскопия за определяне дълбочина на инвазия?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

В систематичен и метаанализ на 50 проучвания с общо 4397 пациенти диагностичният капацитет на ЕЕ за отиференциране на T1-T2 от T3-T4 е 86% (95%CI 0.81 – 0.90) и 90% (95%CI 0.87-0.93), T1 от T2 – 85% (95%CI 0.78-0.91) и 90% (95%CI 0.85-0.93) и T1a от T1b – 87% (95%CI 0.81-0.92) и 75% (95%CI 0.62-0.84).¹ В метаанализа са включени както проспективни, така и ретроспективни проучвания с минимум 10 пациенти с хистологично доказан първичен

СК, като ехоендоскопският резултат при всички е сравнен с постоперативния хистологичен резултат. Авторите заключават, че ендоскопската ехография има клинична полза, но демонстрира слабост при отиференциране на T1a от T1b, както и при доказване на нодално ангажиране. В систематичен и метаанализ на *Chen et al.* върху 50 проучвания с 5223 пациенти чувствителността и специфичността на ЕЕ за определяне на N-стадий са съотв. 82% (95%CI 0.78-0.85) и 68% (95%CI 0.63-0.73).² Методът е от полза за N-стадиране

на СК, но трябва да се има предвид ниската му специфичност. Включените в метаанализа проучвания съдържат данни за минимум 10 пациента, като при всички е проведено хирургично лечение след ЕЕ и са както проспективно така и ретроспективни.³ Според систематичен и метаанализ на *Puli et al.*, включващ 22 проучвания (1896 пациенти), при които всички резултати от ЕЕ са потвърдени с хирургия, чувствителността за Т1 е 88.1% (95%CI 84.5-91.1), за Т2 – 82.3% (95%CI 78.2-86.0), за Т3 – 89.7% (95%CI 87.1-92.0) и за Т4 99.2% (95%CI 97.1-99.9).⁴ По отношение на нодално стадиране чувствителността за N1 е 58.2% (95%CI 53.5-62.8), за N2 64.9% (95%CI 60.8-68.8), а по отношение на далечни метастази е 73.2% (95%CI 63.2-81.7). Метаанализът включва само проспективни проучвания, като резултатите при всички пациенти са потвърдени с хирургия. Авторите постулират, че резултатите от ЕЕ са по-точни при по-напреднала болест в сравнение с карцином в ранен стадий.⁴ Според систематичен и метаанализ на *Cardoso et al.*, включващ 22 проучвания, средната диагностична точност на ЕЕ при Т-стадиране е 75% (95%CI 71-80%), като методът е най-точен при Т3, следван от Т4, Т1 и Т2.⁵ По отношение на N-стадиране кумулативната диагностична точност е 64% (95%CI 43-84%), чувствителност – 74% и специфичност – 80%. Методът е най-точен при напреднал Т-стадий и не толкова точен при ранен Т – и N-стадий. Метаанализът обобщава резултатите на 2445 пациента, като включените проучвания са както проспективни, така и ретроспективни.

PICO 2

В систематичен анализ, обобщаващ проучвания върху ЕЕ, КТ и МРТ, както и комбинация от КТ и ЕЕ, диагностичната точност за Т-стадиране е съотв. 77.8-100%, 82.8-100% и 89.5-93%.⁶ Специфичността за доказване на серозна инвазия варира в граници съотв. 67.9-100%, 80-96.8% и 91.4-100%. Трите метода демонстрират сходни резултати по отношение на Т-стадиране и доказване на серозна инвазия. Най-много публикувани данни са за ЕЕ в сравнение с другите два метода, поради което ЕЕ остава средство на първи избор за предоперативно Т-стадиране на СК. В систематичния анализ са включени 22 проучвания, касаещи ЕЕ, 5 за КАТ, едно комбинирано за ЕЕ и КАТ и 3 за МРТ. Методологичното им качество е оценено като средно. В проспективно проучване *Polkowski et al.* сравняват диагностичната точност на КТ и ЕЕ при Т- и N-стадиране на СК при 88 пациенти; точността за Т-стадиране с ЕЕ е достоверно по-висока спрямо КТ – 63% срещу 44% ($p = 0.021$), при сходна диагностична точност на двата метода за N-стадиране – 67% срещу 77%.⁷

PICO 3

В систематичен и метаанализ на *Pei et al.*, обединяващ резултати от 16 проспективни проучвания с 3931 пациенти, suspectни за ранен СК, чувствителността и специфичността на ЕЕ за определяне на дълбочина на инвазия в мукозата (М) е съотв. 76% (95% CI, 74-78%) и 72% (95% CI, 69-75%).⁸

Чувствителността и специфичността при SM-стадиране са 62% (95% CI, 59-66%) и 78% (95% CI, 76-80%), а при M/SM1 – съотв. 90% (95% CI, 88-92%) и 67% (95% CI, 61-72%). Методът на ЕЕ демонстрира сравнително ниска точност за определяне дълбочината на инвазия при ранен СК. В проспективно рандомизирано проучване на *Choi et al.*, сравняващо диагностичната точност на ЕЕ и конвенционална ендоскопия за определяне на дълбочина на

инвазия при ранен СК, ЕЕ демонстрира диагностична точност от 67.4% срещу 73.7% за конвенционална горна ендоскопия ($p < 0.001$). Методът на ЕЕ не повлиява предтерапевтичното T-стадиране при ранен СК и резултатът от него не повлиява избора на терапевтична стратегия. Конвенционалната ендоскопия с бяла светлина е достатъчна за детерминиране на оптималната терапевтична стратегия.⁹

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**СИЛНА****PICO 1**

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

PICO 2

За определяне на T- и N-стадий на стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат ендоскопска ехография със сходна чувствителност и специфичност с компютър-томография и магнитнорезонансна томография [ниско качество на доказателства].

PICO 3

За определяне на дълбочина на инвазия при suspect ранен стомашен карцином клиницистите не трябва да използват ендоскопска ехография с предимство пред конвенционална високоразделителна ендоскопия с бяла светлина [високо качество на доказателства].



- **Ендоскопска ехография трябва да се извършва в специализирани центрове и е предпочитан метод за оценка на дълбочина на туморна инвазия.**
- **Освен визуализация на тумор, ендоскопската ехография позволява оценка на различните анатомични слоеве на стомашната стена, едновременно с детекция на уголемени перигастрални лимфни възли и метастатични депозити в съседни на стомаха части от черен дроб и перитонеална кухина.**
- **Докато компютър-томография и магнитнорезонансна томография са методи на избор за доказване на далечно метастазирание, ендоскопската ехография дава ценна информация главно по отношение на локален туморен статус.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Choi J, Kim SG, Im JP, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and conventional endoscopy for prediction of depth of tumor invasion in early gastric cancer. *Endoscopy* 2010; 42 (9): 705-13. doi: 10.1055/s-0030-1255617.
2. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (2): CD009944
3. Kwee RM, Kwee TC. The accuracy of endoscopic ultrasonography in differentiating mucosal from deeper gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (7): 1801-1809
4. Chen J, Zhou C, He M, et al. A meta-analysis and systematic review of accuracy of endoscopic ultrasound for N staging of gastric cancers. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 8755-8764
5. Pauli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, et al. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4011-4019
6. Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S19-26. doi: 10.1007/s10120-011-0115-4
7. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25 (15): 2107 – 2116
8. Polkowski M, Palucki J, Wronska E, et al. Endosonography versus helical computed tomography for locoregional staging of gastric cancer. *Endoscopy* 2004; 36 (7): 617-23. doi: 10.1055/s-2004-814522.
9. Pei Q, Wang L, Pan J, et al. Endoscopic ultrasonography for staging depth of invasion in early gastric cancer: A meta – analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30 (11): 1566-73. doi: 10.1111/jgh.13014.

2. 2. 2. КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ

Наталия МЛАДЕНОВА, Иво ГЕРГОВ, Галина КИРОВА

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

PICO 1. При пациенти със стомашен карцином (СК) прилагане на мултидетекторна компютър-томография (МДКТ) с мултипланарни реконструкции (МП) и виртуална гастроскопия (ВГ), сравнено със стандартни аксиални изображения, притежава ли диагностична и стадираща стойност за мултидисциплинарно вземане на терапевтични решения?

PICO 2. За локално T-стадиране на СК прилагане на МДКТ, сравнена с ендоскопска ехография (ЕЕ), подобрява ли предоперативната диагностична точност и ефективност?

PICO 3. За детекция на регионално лимфно ангажиране (разграничаване на N0/N+) при СК комбинирано прилагане на отделни образни техники (КТ, ЕЕ, МРТ и ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ) демонстрира ли превъзходство пред самостоятелното им приложение?

PICO 4. За локорегионално стадиране на СК магнитнорезонансна томография (МРТ), сравнена с ЕЕ, демонстрира ли диагностични предимства по отношение на точност, чувствителност и специфичност?

PICO 5. За идентифициране на далечни метастази при СК провеждане на МРТ, сравнена с МДКТ, демонстрира ли диагностични предимства по отношение на точност, чувствителност и специфичност?

PICO 6. При пациенти с локално авансирал СК и проведена предоперативна химиотерапия КТ-базираните индекси показват ли прогностична стойност за оценка на терапевтичен отговор?

PICO 7. При локален рецидив след радикална хирургия за СК прилагане на МДКТ, сравнена с ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ, демонстрира ли сравнима специфичност и чувствителност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**PICO 1**

Методът на МДКТ с предходно изпълване на стомаха с течност или въздух позволява получаване на образи с висока темпорална и пространствена резолюция и възможност за мултипланарни реконструкции.¹ Виртуалната гастроскопия (VG) с интралуменна навигация позволява откриване и оценка на изменения в образа от лигавица и субмукоза на стомашна стена, както и за оценка на дълбочина на туморна инвазия. Проспективно проучване², включващо 479 пациенти с хистологично верифициран СК, показва значима статистическа разлика в откриване, стадиране и определяне на туморна инвазия при сравняване на КТ, изпълнен по стандартен протокол, срещу КТ-пневмогастрография, като чувствителността е съотв. 28.4% срещу 77.1% (Pearson χ^2 113.505; df 1, $p < 0.001$).² Мултипланарните реконструкции (МПР) и обемното изобразяване (VR) осигуряват по-голяма точност в сравнение с аксиални (двуизмерни) изображения самостоятелно при диагностициране на всички стадии на СК (92.5 срещу 80%; $p = 0.0009$). Мултипланарно КТ-изследване, допълнено с триизмерни реконструкции, позволява оценка на размер, морфология и дълбочина на инфилтрация на лезии, ексрамурална съдова инвазия, улеснявайки предоперативната оценка на кръвоснабдяването и анатомичните варианти, значими в последващите хирургични интервенции. Методът на

КТ-пневмогастрография с възможност за триизмерна визуализация и виртуална гастроскопия значително повишава показателите за ефективност при диагностициране на СК както при ранни форми (категория T1), така и при по-дълбока инвазия (категории T2-T4) и демонстрира висока чувствителност при определяне T-стадий.

PICO 2

За предоперативно стадиране на СК методите на ЕЕ и МДКТ са най-често използваните техники, въпреки множество проучвания, които съобщават за противоречиви резултати за тези две модалности. Няколко проучвания, систематични и метаанализи, показват, че МДКТ и ЕЕ демонстрират сходни чувствителност, специфичност и диагностична точност при T-стадиране. Систематичен анализа на 23 проучвания, включващи ЕЕ, и 6 проучвания, включващи МДКТ, *Kwee et al.* намират диагностична точност от 65-92.1% за ЕЕ и 77.1-88.9% за МДКТ. Чувствителността и специфичността на двата метода за идентифициране на перитонеална инвазия са съотв. 77.8-100% и 82.8-100% срещу 67.9-100% и 80-96.8%. Подобни са и резултатите в метаанализ на *Seevaratnam et al.*, където са включени и проучвания с трансабдоминална ехография. Част от проучванията с МДКТ използват допълнителни техники за реконструкция, включително виртуална ендоскопия; анализът на подгрупи показва, че използ-

ване на тези техники подобрява чувствителността, специфичността и общата диагностична точност на метода. *Hwang et al.* в обзорна статия от 2014 г. заключават, че ЕЕ и МДКТ са равнопоставени при локорегионално (Т и N) стадиране на СК, като представянето и на двата метода по отношение на N-стадирането е незадоволително. Проспективно проучване с високо качество от същата година показва по-висока чувствителност (94% срещу 65%), но по-ниска специфичност (60% срещу 91%) на ЕЕ, сравнено с МДКТ. Голямо проспективно проучване от 2021 г. сравнява директно МДКТ и контраст-усилена ЕЕ при локално стадиране на СК; резултатите показват чувствителност и специфичност според стадия съотв. 60-76.47% и 86.30-95.24% срещу 80-86.11% и 91.78-97.83%, като двата метода се представят по-добре при различни Т-стадии на СК. Това проучване включва и провеждане на магнитнорезонансна томография (МРТ) за локално стадиране; комбинацията от трите метода демонстрира чувствителност и специфичност съотв. 88-97.22% и 95.89-100%, макар че това едва ли е практичен подход.

РИСО 3

Ефективността на ЕЕ за потвърждение или изключване на засягане на регионални лимфни възли според кохортен метаанализ на 44 проучвания ($n = 3573$) показва обединена чувствителност и специфичност за ЕЕ от съотв. 83% (95%CI 79-87) и 67% (95%CI 61-72).⁸ Предимство на ЕЕ е, че може да бъде получен цитологичен материал чрез тънкоиглена биопсия (ТАБ). Въпреки

това, няма налични проучвания, директно сравняващи ЕЕ с ЕЕ-тънкоиглена биопсия в рамките на една кохорта пациенти със СК. По данни от систематичен и метаанализ се установява, че ЕЕ е по-надежден за диагностициране на наличие на лимфни възли с чувствителност от 84%, докато КТ показва чувствителност от 75%.⁹ Съотношенията чувствителност/специфичност се променят с нарастване на N-стадия – чувствителността намалява прогресивно, докато специфичността се увеличава при достигане на N3. Следователно и двете диагностични модалности са съпоставими в напреднали стадии. В проучване, което сравнява директно и трите модалности, точността за КТ и ЕЕ (съответно 77% и 75%) не се различава значимо от точността на МРТ (71%).⁶ Въпреки това, ЕЕ показва достоверно по-добра чувствителност (92%) при изобразяване на патологични възли в сравнение с КТ (73%) и анатомичен и функционален (DCE и DWI) МРТ (69%). Специфичността на МРТ (73%) и КТ (81%) са по-високи в сравнение с ЕЕ (58%) (МРТ срещу ЕЕ $p = 0.15$; КТ срещу ЕЕ $p = 0.03$). Друго проучване сравнява ефективността на анатомичен и функционален (DCE и DWI) МРТ с ЕЕ за оценка на N-стадий и установява най-висока точност при комбиниране на двата метода в сравнение със самостоятелното им приложение (съотв. 71.1% срещу 68.4%, срещу 65.8%).¹⁰ Методът на 18F-FDG ПЕТ/КТ осигурява по-добра диагностична точност за откриване на отдалечени метастази в лимфни възли чрез добавяне на метаболитна информация. Високата положителна прогностична стойност (> 90%) прави 18F-

FDG ПЕТ/КТ полезен, когато резултатите от КТ са двусмислени, въпреки че 18F-FDG ПЕТ има относително ниска чувствителност, варираща от 41% до 80% за диагностициране на лимфно ангажиране. Друга, не толкова често използвана, техника за оценка на лимфно ангажиране, е ултразвук на корем. Според систематичен и метаанализ, оценяващ 6 проучвания, ефективността на абдоминалния ултразвук е доста разочароваща, като отчетената чувствителност е 12.2-80% (медиана 39.9%), а специфичността – 56.3-100% (медиана 81.8%).³ При противоположания, като бъбречна недостатъчност или когато резултатите от КТ са нееднозначни, МРТ и ЕЕ могат да се използват за предоставяне на подобна диагностична информация.

PICO 4

Систематичен и метаанализ разглежда възможностите на МРТ при локорегионално стадиране на СК и на базата на 3 проспективни проучвания намира диагностична стойност от 71.4-82.6% по отношение на Т-стадиране, като при оценка на инвазия през сероза диагностичната точност достига до 91.4-100%.³ *Seevaratnam et al.* също включват 3 проучвания в друг метаанализ и изчисляват обща диагностична точност на метода при Т-стадиране на СК от 82.9%; при анализ на подгрупи МРТ показва най-висока точност при тумори в стадий Т3 (86.8%), а най-ниска – при тумори в стадий Т2 (76.7%).⁴ *Hwang et al.* при 6 включени в систематичен анализ проспективни проучвания намират обща диагностична точност от 53-87.9%. Всички автори обаче са

предпазливи в изводите си като изтъкват малкия брой и ниското качество на наличните проучвания. В друга обзорна статия от 2014 г. *Choi et al.* включват две нови проспективни проучвания с относително високо качество, които сравняват директно възможностите на МДКТ и МРТ при локално стадиране на СК. При иначе сходни резултати едно от проучванията намира значимо по-висока точност на МРТ при тумори в стадий Т1 (50% срещу 37.5% за МДКТ). По-нови проучвания също не доказват ясно предимство на МРТ, сравнено с МДКТ и ЕЕ, при локорегионално стадиране на СК. Изключение прави проучване от 2021 г., което съобщава 100% чувствителност, специфичност, негативна и позитивна предиктивна стойност за МРТ при идентифициране на метастази в регионални лимфни възли; проучването обаче е малко (32 пациенти) и е ретроспективно, а по отношение на първичния тумор се фокусира по-скоро върху откриване, а не върху стадиране.

PICO 5

Ранен метаанализ¹⁶⁻¹⁹, обхващащ 9 проучвания с ЕЕ (509 пациенти) и 25 проучвания с МДКТ (1747 пациенти), сравнява възможности на МРТ за идентифициране на чернодробни метастази от карцином на гастро-интестиналният тракт срещу ЕЕ, МДКТ и ПЕТ/КТ¹⁷. При проучванията със специфичност над 85% чувствителността за ЕЕ, МДКТ и МРТ е съотв. 55%, 72% и 76%; и трите метода отстъпват по този параметър на ПЕТ/КТ (чувствителност 90%). По-нов систематичен анализ на 5 проучвания с ЕЕ, 22 проучва-

ния с МДКТ, 2 проучвания с МРТ и 5 проучвания с ПЕТ/КТ (18F – FDG) установява, че МДКТ е най-чувствителен неинвазивен метод за откриване на чернодробни метастази от КС (74% при специфичност 99%), а ЕЕ е най-чувствителен (тези цифри показват висока специфичност, а не чувствителност) при откриване на перитонеални метастази (34% при специфичност 96%).¹⁸ Данните от двете проучвания, които използват МРТ, не са обобщени, а само цитирани; и двете показват 100% чувствителност и специфичност за идентифициране на чернодробни метастази. В обзор от 2014 г. *Choi et al.* посочват, че МРТ може да е полезен метод за идентифициране на перитонеална дисеминация, без обаче да посочват обобщени данни за чувствителност, специфичност или диагностична точност. В друг скорошен обзор се изтъква, че МРТ, заедно с ПЕТ/КТ, е най-добър за диагностициране на далечни метастази; конкретни данни също не са посочени, като авторите се концентрират върху ролята на диагностичната лапароскопия при СК.¹⁹ В проучване на *De Vyssere* от 2021 г. се посочва 100% чувствителност, специфичност, негативна и позитивна предиктивна стойност за МРТ при идентифициране на далечни метастази, включително мекотъканни депозити в корена на мезентериума и по перитонеума; проучването обаче има съществени недостатъци.¹⁶

РІСО 6

Липсват систематичен и/или метаанализ. Предложени са количествени биомаркери, включително промени в параметрите на перфузия при КТ или МРТ и промени в първичното или FDG-поглъщане. Въпреки това, тези

биомаркери засега не са валидирани за рутинно клинично приложение. Ретроспективен анализ от мултицентрично проучване²⁰ изследва ролята на скоростта на намаляване на максималния диаметър на тумора (D-max) при КТ като маркер за прогнозиране на степен на хистопатологична туморна регресия (TRG според *Becker*) след предоперативната химиотерапия при авансирал резектабилен СК. Пациенти, стадирани и повторно рестадирани с МДКТ, са сравнени ретроспективно с хистологичните резултати. Според TRG, прогнозирана от КТ, се отчита чувствителност и специфичност съответно от 97.3% и 90.9% за Becker1 (D-max степен на намаляване > 65.1%), 76.4% и 80% – за Becker 3 (D-max степен на намаление < 29.9%) и 70.8% и 83.9% – за Becker 2. Авторите обобщават, че скоростта на намаляване на D-max при авансирал СК може да бъде полезна като възпроизводим радиологичен индекс за прогнозиране на TRG след предоперативната химиотерапия.²⁰

РІСО 7

Според метаанализ, включващ общо 58 проучвания с 9997 пациенти за диагностициране на рецидив на СК, общата чувствителност и специфичност са 81% (95%CI 72-88) и 83% (95%CI 74-89) за 18F-FDG ПЕТ/КТ, а за КТ са съответно 59% (95%CI 41-75) и 96% (95%CI 83-99). Както 18F-FDG ПЕТ/КТ, така и КТ са отчетени за много полезни в диагностициране на рецидив на СК поради висока чувствителност и специфичност.²¹ Заключениеето на авторите е, че двете модалности могат да се използват в комбинация за увеличаване на точността при откриване на рецидивиращ тумор.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**СИЛНА****PICO 1**

При клинична суспекция за стомашен карцином клиницистите трябва да прилагат мултифазово компютър-томографско изследване за диагностика и стадиране [ниско качество на доказателства].

PICO 2

За определяне на локорегионален стадий на стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат със сходна диагностична ефективност приложение на компютър-томография и ендоскопска ехография. Компютър-томография се препоръчва за диагностициране на локално авансирал стомашен карцином (T3 от T4) и за диференциране на T4A от T4B с инвазия на съседни органи [високо качество на доказателства].

PICO 3

За детекция на регионално лимфно ангажиране при стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат комбинирано прилагане на образни методи с оглед постигане на максимална чувствителност и специфичност [високо качество на доказателства].

PICO 7

При клинично съмнение за локален рецидив след хирургична резекция на стомашен карцином клиницистите трябва да използват компютър-томографско изследване [високо качество на доказателства].

СЛАБА**PICO 4**

За локорегионално стадиране на стомашен карцином клиницистите биха могли да използват магнитнорезонансна томография [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 5

За изключване на далечни метастази от стомашен карцином клиницистите биха могли да използват магнитнорезонансна томография [умерено качество на доказателства].

PICO 6

За оценка на ефект от предоперативна химиотерапия при стомашен карцином клиницистите биха могли да прилагат компютър-томографско изследване, използвайки и компютър-томограф-базирани индекси за оценка на терапевтичен отговор, засега невалидирани за рутинно клинично приложение [ниско качество на доказателства].



За постигане на оптимални резултати при стадирането на стомашен карцином от решаващо значение е технически правилното провеждане на изследванията с мултидетекторна компютър-томография и магнитнорезонансна томография. Използването на допълнителни техники за реконструкция на компютър-томографски образи повишава диагностичната стойност на изследването, а включване на динамични контрастни и дифузионно претеглени (DW) образи в магнитнорезонансното изследване е задължително.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Hwang SW, Lee DH. Is endoscopic ultrasonography still the modality of choice in preoperative staging of gastric cancer? *World J Gastroenterol* 2014; 20 (38): 13775-13782.
2. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): A meta-analysis. *Radiology* 2002; 224 (3): 748-756.
3. Giganti F, Orsenigo E, Arcidiacono PG, et al. Preoperative locoregional staging of gastric cancer: is there a place for magnetic resonance imaging? Prospective comparison with EUS and multidetector computed tomography. *Gastric Cancer* 2016; 19 (1): 216-225.
4. Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: A systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 19.

5. Wang J, Zhong L, Zhou X. Value of multiphase contrast-enhanced CT with three-dimensional reconstruction in detecting depth of infiltration, lymph node metastasis, and extramural vascular invasion of gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2021; Pub Date: 2021-08-01. DOI: 21037/jgo-21-276
6. Gai Q, Li X, Li N, et al. Clinical significance of multi-slice spiral CT, MRI combined with gastric contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of T staging of gastric cancer. *Clin Transl Oncol* 2021; 23 (10): 2036-2045.
7. Shimada H, Fukagawa T, Haga Y, et al. Clinical TNM staging for esophageal, gastric, and colorectal cancers in the era of neoadjuvant therapy: A systematic review of the literature. *Ann Gastroenterol Surg* 2021; 5 (4): 404-418.
8. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD009944.
9. Mazzei MA, Bagnacci G, Gentili F, et al. Gastric cancer maximum tumour diameter reduction rate at CT examination as a radiological index for predicting histopathological regression after neoadjuvant treatment: A multicentre GIRCG Study 2018. *Gastroenterol Res Practice* 2018; ID 1794524. <https://doi.org/10.1155/2018/1794524>
10. Zhang Z, Zheng B, Chen W, et al. Accuracy of 18F FDG PET/CT and CECT for primary staging and diagnosis of recurrent gastric cancer: A meta analysis. *Exp Ther Med* 2021; 21 (2): 164. doi: 10.3892/etm.2020.9595.
11. Ungureanu BS, Sacerdotianu VM, Turcu-Stiolica A, et al. Endoscopic ultrasound vs. computed tomography for gastric cancer staging: A network meta-analysis. *Diagnostics* 2021; 11: 134. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010134>
12. Lei C, Huang L, Wang Y, Huang Y. Comparison of MRI and endoscope ultrasound detection in preoperative T/N staging of gastric cancer. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 699-702.
13. Kawanaka Y, Kitajima K, Fukushima K, et al. Added value of pretreatment (18)F-FDG PET/CT for staging of advanced gastric cancer: Comparison with contrast-enhanced MDCT. *Eur J Radiol* 2016; 85: 989-995.
14. Amelina ID, Shevkunov LN., Karachun AM, et al. Diagnosis and t-staging of gastric cancer: comparison of standard computed tomography and computed-tomographic pneumogastrography. *Злокачественные опухоли* 2021; 11 (2). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-2-13-26>
15. Choi JI, Joo I, Lee JM. State-of-the-art preoperative staging of gastric cancer by MDCT and magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (16): 4546-4557.
16. Maccioni F, Marcelli G, Al Ansari N, et al. Preoperative T and N staging of gastric cancer: magnetic resonance imaging (MRI) versus multi detector computed tomography (MDCT). *Clin Ter* 2010; 161: e57-e6.
17. Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, et al. Diagnostic performance of 64-MDCT and 1.5-T MRI with high resolution sequences in the T staging of gastric cancer: A comparative analysis with histopathology. *Radiol Med* 2009; 114: 1065 – 1079.
18. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: A systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25 (15): 2107 – 2116.
19. Joo I, Lee JM, Kim JH, et al. Prospective comparison of 3T MRI with diffusion-weighted imaging and MDCT for the preoperative TNM staging of gastric cancer. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41 (3): 814-821.
20. Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer* 2012; 15 (Suppl 1): S3-18.
21. De Vuysere S, Vandecaveye V, De Bruecker Y, et al. Accuracy of whole-body diffusion-weighted MRI (WB-DWI/MRI) in diagnosis, staging and follow-up of gastric cancer, in comparison to CT: A pilot study. *BMC Med Imaging* 2021; 21 (1): 18.

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

Ирена КОСТАДИНОВА, Лидия ЧАВДАРОВА, Елена ПИПЕРКОВА

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

PICO 1. При пациенти със стомашен карцином (СК) ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ демонстрира ли предимство пред контраст-усилена компютър-томография (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ) за стадиране и рестадиране?

PICO 2. При пациенти със СК и съмнение за рецидив прилагане на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ демонстрира ли диагностична полза по отношение на чувствителност, специфичност и точност?

PICO 3. При пациенти със СК прилагане на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ демонстрира ли полза за оценка на терапевтичен отговор и прогноза?

PICO 4. При пациенти със СК радиофармацевтиктът ^{68}Ga -DOTA-FAPi демонстрира ли предимство пред ^{18}F -FDG за визуализация на туморни лезии?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

В метаанализ, обхващаш 58 проучвания с 9997 пациенти, се доказва, че чувствителността и специфичността на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ при нодално стадиране е съответно 49% и 92%, а за конвенционално КТ-изследване е съответно 67% и 86%.¹ Други автори подчертават по-висока специфичност на изследването при детекцията на метастатични лимфни възли.² При доказване на далечни метастази тези изследвания са със сравнима чувствителност и специфичност – съотв. 56% и 97% за ПЕТ/КТ и 59% и

96% за КТ, като двата метода показват висока диагностична точност и са без значима разлика за визуализация на рецидиви – съотв. 81% и 83% за ПЕТ/КТ и 59% и 96% за КТ.¹ В друг метаанализ, обхващаш 15 проучвания, се сравняват диагностичните възможности на МРТ и ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ за предоперативно нодално стадиране на СК, в който се установява, че МРТ е с по-висока точност от 81% срещу 66% за ПЕТ/КТ.³ Допълнително проведен ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ към КТ, ендоскопско ултразвуково изследване и лапароскопия, подпомага точното TNM – стадиране чрез детекция на

метастази в лимфни възли и кости, което има решаващо значение за терапевтичния подход, а гастректомията се явява ненужна процедура само при 6-10% от болните.⁴ Дифузни, пръстеновидноклетъчни и муцинозни тумори имат ниска степен на натрупване на радиомаркера, намаляващо точността на изследването в сравнение с КТ.⁵ В ретроспективно проучване, обхващащо 105 пациенти за предоперативно стадиране, се установява, че 14% от туморите не са метаболитно активни, но прилагането на ПЕТ/КТ води до промяна на стадия в 19% от пациентите.⁶

PICO 2

В систематичен и метаанализ при 14 проучвания с 828 пациенти *Panli Li, et al.* доказват, че ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ-изследване демонстрира висока диагностична точност за визуализация на рецидив от СК след хирургична резекция, като на база пациенти показателите чувствителност, специфичност, позитивно предиктивно отношение (PLR), негативно предиктивно отношение (NLR) и диагностичната надеждност на теста (DOR) са съответно 0.85 (95%CI 0.75-0.92), 0.78 (95%CI 0.72-0.84), 3.9 (95%CI 2.9-5.4), 0.19 (95%CI 0.11-0.34) и 21 (95%CI 9-47).⁷ В друг систематичен и метаанализ се проучва ролята на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ за визуализация на рецидиви от общо 9 проучвания с 526 болни; цитира се чувствителност и специфичност от 76% и 82%.² Тези показатели са по-ниски от контраст-усилена КТ, но авторите предполагат, че хибридно ПЕТ/КТ-изследване ще се окаже с по-висока точност.

PICO 3

При метаболитно активен СК степента на натрупване на ¹⁸F-FDG има прогностична стойност. В голям метаанализ върху 1080 пациенти се демонстрира, че високи стойности на стандартизираната стойност на натрупване (SUVmax) и метаболитния туморен обем (MTV) в първичен тумор и лимфни възли корелират с по-висок риск от рецидив.⁸ При пациенти без хирургично лечение, третирани с химиотерапия и лъчелечение, проследяването се осъществява с КТ – изследване; ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ е препоръчително да се провежда само в случаи с бъбречна недостатъчност или алергия към контрастни материали.⁹ Съобщават се по-добри резултати от хирургично лечение на СК след неоадювантна химиотерапия, при която сниженото натрупване на ¹⁸F-FDG с 35% на втора седмица от прилагането ѝ (спрямо базисното изследване) демонстрира предиктивна и прогностична стойност с точност от 85%.¹⁰ При пациенти с ефект от терапията двегодишната преживяемост е 90% срещу 25% от тези без ефект. В ретроспективно проучване върху 279 пациенти *Findlay et al.* доказват, че т.нар. метаболитен N-стадий (позитивни лимфни възли) се свързва с по-лоша преживяемост след гастректомия и идентифицира пациенти с повишен риск за ранен рецидив и смърт.¹¹ В проучване на *Park et al.* предтерапевтична метаболитна активност, измерена чрез SUVmax на първичната стомашна лезия (T) и на метастатични лезии (N и M), демонстрира прогностична стойност. В мултивариационен

анализ SUVmax на стомах се явява независим предиктор за преживяемост без прогресия (ПБП) ($p = 0.002$) и за обща преживяемост (ОП) ($p = 0.038$). Проучването доказва, че преживяемостта на пациентите е по-дълга при SUVmax < 6.¹²

РІСО 4

В метаанализ от 2021г. са обхванати 23 проучвания за ролята на ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI при различни солидни злокачествени тумори, като се отчита изключително висока чувствителността от 99%, но по-ниска специфичност – 87%.¹³ Прилагане на ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI се препоръчва особено в случаи с карциноми, които не са показани за изследване с широкоприлагания ¹⁸F-FDG. В проучване от 2021г.¹⁴ за приложение и сравнение на новия радиофармацевтик ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI и ¹⁸F-FDG за мултимодална диагностика с ПЕТ-КТ при 123 пациенти за диагностичните им възможности при първични и метастатични тумори, вкл. и при СК, както и при бенигнени заболя-


вания, категорично се установява по-добра точност с новия радиомаркер съответно за първичните тумори – 96.6% срещу 82.9%, за нодални метастази – 97.3% срещу 84.3% и за далечни метастази – 97.0% срещу 65.5%. Други многообещаващи проучвания^{15,16} също демонстрират по-високо качество на образите и по-висока точност с ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI при СК и перитонеална карциноматоза¹⁷, част от които са негативни при прилагане само на ¹⁸F-FDG. Резултати, публикувани в обзор на *Yang et al.*, показват, че ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI преодолява ограниченията в натрупването на ¹⁸F-FDG при пръстеновидно-клетъчен СК, муцинозни аденокарциноми, дифузен карцином, демонстрирайки интензивно натрупване в първичния тумор в 100% срещу 50-82% за ¹⁸F-FDG.¹⁸ В проучване от 2022 г. се сравняват възможностите на ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI ПЕТ/МРТ с тези на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ: установява се предимство на първия хибриден метод, който вероятно ще замени ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ при горепосочените хистологични варианти на СК.¹⁹

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 2

При пациенти със стомашен карцином и съмнение за рецидив клиницистите трябва да обсъждат комбиниране на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ с контраст-усилена компютър-томография и ендоскопско изследване с цел постигане на по-висока диагностична точност и адекватен терапевтичен подход [умерено качество на доказателства].

<p>СИЛНА</p>	<p>РІСО 3 За оценка на терапевтичен отговор и прогноза при стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат прилагане на пред- и след-терапевтичен ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ за оценка на метаболитен терапевтичен отговор чрез сравняване на пред- и следтерапевтична степен на натрупване на радиофармацевтика [умерено качество на доказателства].</p>
<p>СЛАБА</p>	<p>РІСО 1 За нодално стадиране при пациенти със стомашен карцином клиницистите биха могли да прилагат ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ с по-висока диагностична стойност пред компютър-томография. При неубедителни данни за далечни метастази от компютър-томографско изследване клиницистите биха могли да прилагат ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ преди избор на терапевтичен подход [умерено качество на доказателства].</p> <p>РІСО 4 При стадиране и рестадиране на стомашен карцином клиницистите биха могли да предпочитат ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI като радиофармацевтик с по-висока точност от ¹⁸F-FDG [ниско качество на доказателства].</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ ПЕТ/КТ не е рутинен метод за диагностика на стомашен карцином, но може да се прилага за определяне на стадий и визуализация на рецидиви при неубедителни данни от други образни изследвания, с предпочитан радиофармацевтик ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI. ■ ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ с определяне на количествени метаболитни показатели може надеждно да се приложи за оценка на прогноза на пациенти. ■ Поради очакван фалшиво негативен резултат при муцинозен пръстеновидно-клетъчен и дифузен подтип на стомашен карцином ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ не трябва да бъде обсъждан за приложение, но може успешно да се замени с ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI ПЕТ/КТ. ■ Поради възможно високо натрупване на ¹⁸F-FDG в стомах както физиологично, така и при болести, като гастрит, язва и лимфом, методът не е високоспецифичен за диагностициране на първичен стомашен карцином.

ИЗТОЧНИЦИ

- Zhicheng Zh, Bo Zheng, Wei Chen, et al. Accuracy of 18F-FDG PET-CT and CECT for primary staging and diagnosis of recurrent gastric cancer: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2021; 21 (2): 164.
- Wu LM, JN Hu, J Hu, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate recurrent gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 (3): 472-478. doi: 10.1111/j.1440 – 1746.2011.06919.x
- Mingu L., Hongmei Song, Gang Liu, Comparison of DWI and 18F-FDG PET/CT for assessing preoperative N-staging in gastric cancer: evidence from a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8 (48): 84473-84488.
- Malibari N, Hickson M, Lisbona R. PET/CT in the diagnosis and staging of gastric cancers. *PET Clin* 2015; 10: 311-326.
- NCCN Guidelines, Gastric cancer, 2.2021. Available at: www.nccn.org/guidelines.
- Bosch K, Chicklore S, Cook G. Staging FDG PET-CT changes management in patient with gastric adenocarcinoma. *Eur JNM* 2020; 47 (4): 759-767.
- Panli Li, Quifang Liu, Chen Wang, et al. 18F-FDG PET-CT to evaluate recurrent gastric cancer after surgical resection: A systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med* 2016; 30 (3): 179-187.
- Wu Z, Zhao J. Prognostic value of pretreatment SUV of 18F-FDG PET in patients with gastric cancer. *BMC Cancer* 2017; 17 (1): 275.
- Haward B, Wong T. 18F-FDG PET-CT Imaging for GI malignancies. *Radiol Clin N Am* 2021; 59: 737-753.
- Ott K, Herrmann K, Krause B. The value of PET imaging in patients with localized gastroesophageal cancer. *GI Cancer Res* 2008; 2: 287-294.
- Findlay J, Antonowicz S, Segaran A, et al. Routinely staging gastric cancer with 18F-FDG PET-CT detects additional metastases and predicts early recurrence and death after surgery. *Eur Radiol* 2019; 29 (5): 2490-2498.
- Park JC, Lee JH, Cheoi K, et al. Predictive value of pretreatment metabolic activity measured by fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic advanced gastric cancer: The maximal SUV of the stomach is a prognostic factor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 1107-1116. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2116-x>.
- Sollini M, Kirienko M, Gelardi F, et al. State-of-the-art of FAPI-PET imaging: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 4396-4414. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05475-0>
- Lan L, Liu H, Wang W. The potential utility of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 as a novel broad-spectrum oncological and non-oncological imaging agent-comparison with [¹⁸F]FDG. *Eur JNM* 2021. doi: 10.1007/s00259-021-05522-w.
- Giesel F, Clemens K, Lindner T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and preliminary dosimetry estimate of 2 DOTA – containing FAP-targeting agents in patients with various cancers. *JNM* 2019; 60 (3) 386-392. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215913>.
- Pang Y, Zhao L, Luo Z, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers. *Radiology* 2021; 298 (2): 393-402. doi: 10.1148/radiol.2020203275.
- Kuten J, Levine Ch, Shamni O, et al. Head to head comparison of ⁶⁸Ga FAPI and 18F-FDG PET in evaluating the extent of disease in gastric adenocarcinoma. *Eur JNM* 2022; 49: 743-750.
- Yang T, Ma L, Hou H, et al. FAPI PET/CT in the diagnosis of abdominal and pelvic tumors. *Front Oncol* 2021; 11: 797 – 960.
- Qin Ch, Shao Q, Gai Y, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-FAPI PET-MRT in the evaluation of gastric carcinomas: Comparison with ¹⁸F-FDG PET-CT. *JNM* 2022; 63 (1): 84-88.

2. 2. 4. КАРТОГРАФИРАНЕ НА СЕНТИНЕЛНИ ЛИМФНИ ВЪЗЛИ

Соня СЕРГИЕВА, Ивелин ТАКОРОВ

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

PICO 1. При ранен стомашен карцином (СК) картографиране и биопсия на сентинелни лимфни възли (СЛВ-и) демонстрират ли оптимална чувствителност, специфичност и диагностична точност?

PICO 2. При хирургия за ранен СК (T1, с големина на тумора < 4 cm и cN0) биопсия на СЛВ-и, сравнена с тотална гастректомия (ГЕ) и стандартна лимфаденектомия, демонстрира ли клинично значение при вземане на решения за функционално-съхраняваща минимизирана ГЕ (включително частична и сегментна ГЕ) с модифицирана лимфаденектомия?

PICO 3. При хирургия за ранен СК (T1N0) визуализиране на СЛВ-и с последваща навигационна хирургия демонстрира ли клинично значение за минимално инвазивна ГЕ с цел предотвратяване на ненужна лимфаденектомия и постоперативна морбидност, с подобряване на качеството на живот (КнЖ)?

PICO 4. При хирургия за ранен СК методът на двойно маркиране на СЛВ-и, сравнен със самостоятелно използване на радиоизотоп или багрило, демонстрира ли оптимална лимфогенна точност като стандарт за картографиране?

PICO 5. При ранен СК използване на лапароскопска СЛВ-навигирана хирургия демонстрира ли сравнима ефективност с конвенционална лапароскопска резекция по отношение на преживяемост, следоперативна смъртност, усложнения и КнЖ?

PICO 6. При ранен СК картографиране на СЛВ-и корелира ли с клиничен стадий по отношение на точност на резултати и приложимост за последващ избор на терапевтичен подход?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Данни от метаанализ на 38 проучвания за картографиране на СЛВ-и,

включващи 2128 пациенти със СК, показват, че чувствителността и диагностичната точност на откриване на СЛВ-и са много високи, съотв. 94%

и 92% при ранен СК (T1, с големина на тумора < 4 cm, cN0).¹ Обемът на гастректомия и стандартна D2-лимфаденектомия до голяма степен се базира на вероятност от метастази в лимфни възли от първи (N1) и втори (N2) регионални лимфни басейни, което определя и клиничното значение на СЛВ-и. При авансирал СК рискът от фалшиво негативни лимфни възли, наличие на микрометастази и туморни емболи по хода на лимфни канали се увеличава, поради което не се препоръчва биопсия и изследване на СЛВ-и.¹ Резултати от друг систематичен и метаанализ, съдържащ данни от 22 клинични проучвания (1993 пациенти с ранен СК – cT1N0M0), демонстрират клинично значение на идентифициране на СЛВ-и с чувствителност, специфичност и диагностична точност съотв. 99% (99-100), 92% (88-95) и 100%.²

РІСО 2

Липсват систематичен/метаанализ. Данни от проспективно мултицентричното проучване в Япония демонстрират, че картографиране на СЛВ-и при 397 пациенти със СК cT1N0M0 или cT2N0M0 и с диаметър на първичната лезия < 4 cm е технически осъществимо и с висока диагностична стойност по отношение на идентифициране на първи лимфни възли, дрениращи тумора, и техния метастатичния статус.³ При всички пациенти е проведена D2- или модифицирана D2-ГЕ, резултатите от която показват, че процентът на откриване на СЛВ-и е 97.5% (387/397), като при 14.7% от случаите (57/387) се доказва лимфогенно метастазизиране. При 53 от 57 па-

циенти (93.0%) са идентифицирани СЛВ-и, положителни за метастази. При 7% от случаите (4/57) са установени фалшиво негативни лимфни възли или диагностичната точност за определяне на метастатичен регионален лимфогенен статус чрез картографиране на СЛВ-и е 99.0% (383 от 387). Проучването показва, че минимално инвазивна персонализирана ГЕ, основана на картографиране на СЛВ-и, е перспективен метод за лечение на ранен СК. Въпреки обнадеждаващите резултати, изследователите препоръчват нужда от допълнителни клинични проучвания, за да се удостовери онкологичната радикалност и надеждност на лапароскопското лимфогенно картографиране с бъдещето приложение на минимално инвазивна ГЕ и модифицирана лимфна дисекция при ранен СК.

РІСО 3

Липсват систематичен и/или метаанализ. Проспективно многоцентрово рандомизирано контролирано проучване (SENORITA) на корейска група изследователи, имащо за цел дефиниране на онкологична радикалност и безопасност, включително дългосрочна преживяемост на болни със СК в ранен стадий, сравнява данни от минимално инвазивна персонализирана ГЕ с модифицирана лимфна дисекция, проведена на база на картографиране на СЛВ-и, и такива от стандартна лапароскопска ГЕ.⁴ Основно клинично значение, демонстрирано при минимално инвазивно хирургично лечение, е запазване на стомашната функция и редуциране на постоперативни услож-

нения, което рефлектира върху добро КнЖ. Независимо от добрите резултати, авторите правят заключение, че са необходими бъдещи проучвания, за да се потвърди терапевтичната ефективност на лапароскопско картографиране на СЛВ-и и минимално инвазивна ГЕ поради съществуващ риск от непоследователно метастазирание в несентинелни лимфни възли и фалшиво негативни резултати.

РІСО 4

Според метаанализ, включващ 18 проучвания върху 1663 пациенти, най-масово използвани методи за картографиране на СЛВ-и при СК са два.⁹ Първият е инжектиране с багрило (зелен индоцианин), който макроскопски визуализира засегнати СЛВ-и. Вторият метод е инжектиране с радиоизотоп и последваща идентификация на СЛВ-и, които го натрупват в най-голяма степен. И двата метода имат свои предимства и недостатъци. Методът с багрило е евтин, безопасен, удобен и спомага за визуализиране на лимфни съдове. Недостатъците му са бързо отмиване на багрилото и невъзможност за идентификация при наличие на уплътнена мастна тъкан. Методът с радиоизотопи е по – обективен, имайки предвид количествено измерване на натрупването му, което е предимство при наличие на уплътнена мастна тъкан. Той е по-удобен и за целите на лапароскопската хирургия, тъй като се отлага за по-дълго време в лимфните съдове. Недостатъците му са свързани с безопасност, цена и фалшиво по-

зитивиране при детекция, близо до инжекционните места. Метаанализът показва най-добри резултати при съвместно използване на двата метода – общ процент на идентификация (PIR) – 97.0% и чувствителност – 89.0%, докато за самостоятелни радиоизотопи те са съотв. 92.1% и 76.4%, а за самостоятелни багрила – 92.1% и 72.7%. В систематичен анализ, в който са обсъдени резултати от 14 проучвания за картографиране на СЛВ-и с 1769 болни с ранен СК, се посочва, че липсва единен стандарт за техническо приложение на двата маркиращи метода – с радиоколоид и последващо аплициране на багрило (метиленово синьо или зелен индоцианин).⁵ От повечето изследователи се препоръчва радиоколоидът да се аплицира ендоскопски в рамките на 2-24 часа преди операция в субмукозата около първичната лезия; не се предпочита инжектиране в субсероза. С лапароскопска гама-сонда се детектират активни СЛВ-и. В различните центрове багрилото се прилага обикновено ендоскопски 20 минути преди хирургичната интервенция поради по-малък размер на партикулите. Авторите заключават, че начинът на приложение на двата маркиращи метода и детекцията има клинично значение за точно картографиране на СЛВ-и при ранен СК, но е необходимо създаване на общоприет стандарт за приложение.^{5,6} Метаанализ на *Huang et all.*, включващ 54 проучвания върху 3767 пациенти, изследва картографирането на сентинелни лимфни възли с различните методи на маркиране, като сравнява резултатите¹¹.

Проучванията биват разпределени в зависимост от различните маркиращи методи: с метиленово синьо (МС), радиоизотоп (РИ), зелен индоцианин (ЗИ), или комбинация от методите – (МС + РИ), (ЗИ + РИ). Средният процент на чувствителност при използваните методи е съотв. 82% (95%CI 77-86%), 87% (95%CI 81-92%), 90% (95%CI 82-95%), 89% (95%CI 84-93%) и 88% (95%CI 79-94%). Средният процент на чувствителност е съотв. 94% (95%CI 91-96%), 95% (95%CI 92-97%), 98% (95%CI 95-99%), 97% (95%CI 95-99%) и 98% (95%CI 95-99%). Според авторите настоящият метаанализ предоставя надеждни доказателства, според които използването на зелен индоцианин като самостоятелен метод, както и комбинацията между метиленово синьо и радиоизотоп са най-точните методи при маркиране на СЛВ-и.

Поради по-високата цена на двойното маркиране авторите препоръчват използването на зелен индоцианин.

РІСО 5

Липсват систематичен и/или метаанализ. Според протичащо мултицентрично проучване SENORITA върху 580 пациенти краткосрочните постоперативни усложнения са сходни по честота и тежест между двата типа операции. Техническите изисквания при навигирана резекция обу-

свят по-дълго оперативно време и по-голяма сложност на интервенция. Тези недостатъци могат да бъдат преодоляни с оптимизирани технологии на картографиране и с по-голям опит в тези резекции. Поради ранния етап на проучването все още не могат да се формулират окончателни заключения за корелации с преживяемост и КнЖ.⁸

РІСО 6

Според метаанализ върху 18 публикации и проспективно мултицентрично проучване върху 433 пациенти фалшиво негативни резултати са почести при карциноми в стадий T2. Авторите изразяват мнение, че инвазия в *lamina muscularis propria* променя лимфния ток и може да доведе до лимфангиоза, която усложнява дренажа на лимфата и компрометиращ резултатите от картографирането. Именно затова тяхната препоръка е картографиране и биопсия на СЛВ-и да бъде ограничена до пациенти с карциноми в стадий cT1N0M0 и размер на първичното огнище до 4 cm в диаметър.^{9,10} Важен фактор за повишаване на чувствителността е брой на биопсирани СЛВ-и: над четири – с чувствителност от 94% и под четири – с чувствителност 75%. За стандарт при биопсиране се приема дисекция на лимфен басейн с чувствителност 85.7% срещу 66% за пикап биопсии.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При ранен стомашен карцином (cT1N0) клиницистите трябва да обсъждат възможност за картографиране на сентинелни лимфни възли и биопсия [високо качество на доказателства].

PICO 2

При ранен стомашен карцином (cT1N0) и негативен резултат от биопсирани сентинелни лимфни възли клиницистите трябва да обсъждат възможности за минимално инвазивна гастректомия с модифицирана лимфна дисекция [високо качество на доказателства].

PICO 3

При ранен стомашен карцином (cT1N0) и негативни сентинелни лимфни възли клиницистите трябва да обсъждат възможност за минимално инвазивна гастректомия без разширена лимфна дисекция с цел редукция на постоперативна морбидност [умерено качество на доказателства].

PICO 4

За картографиране на сентинелни лимфни възли при ранен стомашен карцином клиницистите трябва да прилагат двата маркиращи метода за детекция – с радиоколоид и последващо инжектиране на багрило (метиленово синьо или зелен индоцианин), след ендоскопско аплициране в перитуморната субмукоза или самостоятелно маркиране със зелен индоцианин [умерено качество на доказателства].

PICO 6

За предиктор на чувствителност при картографиране на сентинелни лимфни възли клиницистите трябва да използват стадия на първичното огнище (не по-висок от T1) [високо качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 5

За картографиране на сентинелни лимфни възли клиницистите биха могли да обсъждат със сходна ефективност лапароскопски навигирана хирургия и конвенционална лапароскопска резекция [ниско качество на доказателства].



- *Засега липсват данни за далечни онкологични резултати от сентинелна лимфаденектомия при ранен стомашен карцином, затова методът би трябвало да се прилага само в клинични проучвания.*
- *Картографиране на сентинелни лимфни възли при ранен стомашен карцином с негативен резултат за метастатично ангажиране е определящ фактор за провеждане на модифицирана лимфна дисекция с цел предотвратяване на ненужна D2-лимфаденектомия и снижение на постоперативна морбидност, водещи до подобро качество на живот.*
- *За картографиране на сентинелни лимфни възли е целесъобразно да се използва методът на двойното маркиране, базиран на последователност от ендоскопско перитуморно инжектиране на радиоактивен колоид и багрило.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. An JY, Min JS, Hur H, et al. SEntinel Node ORiented Tailored Approach (SENorITA) Study Group. Laparoscopic sentinel node navigation surgery versus laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for early gastric cancer: Short – term outcomes of a multicentre randomized controlled trial (SENorITA). *Br J Surg* 2020; 107 (11): 1429-1439. doi: 10.1002/bjs.11655.
2. Huang L, Wei T, Chen J, et al. Feasibility and diagnostic performance of dual-tracer-guided sentinel lymph node biopsy in cT1-2N0M0 gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of diagnostic studies. *World J Surg Onc* 2017; (15): 103. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1159-7>
3. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol* 2013; 31 (29): 3704-3710. doi:10.1200/JCO.2013.50.3789.
4. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: A prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3704-3710.
5. Park JY, Kim YW, Ryu KW, et al. Assessment of laparoscopic stomach preserving surgery with sentinel basin dissection versus standard gastrectomy with lymphadenectomy in early gastric cancer – A multicenter randomized phase III clinical trial (SENorITA trial) protocol. *BMC Cancer* 2016; 16: 340.

- Huang Y, Pan M, Chen B. A systematic review and meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer, an optimization of imaging protocol for tracer mapping. *World J Surg* 2021; 45 (4): 1126-1134
- Zülfikaroğlu B, Küçük Ö, Soydal Ç, Özmen M. Lymph node mapping in gastric cancer surgery: current status and new horizons. *Turk J Surg* 2020; 36 (4): 393-398.
- Wang Z, Dong ZY, Chen JQ, Liu JL. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1541-1550.
- Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. Current status and future prospects of sentinel node navigational surgery for gastrointestinal cancers. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 242S-244S.
- Huang Y, Pan M, Deng Z. How useful is sentinel lymph node biopsy for the status of lymph node metastasis in cT1N0M0 gastric cancer? A systematic review and meta-analysis. *Updates Surg* 2021; 73: 1275-1284. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01026-2>
- Niihara M, Takeuchi H, Nakahara T, et al. Sentinel lymph node mapping for 385 gastric cancer patients. *J Surg Res* 2016; 200 (1): 73-81. doi: 10.1016/j.jss.2015.06.064.

2. 3. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 3. 1. ЕНДОСКОПСКА МНОЖЕСТВЕНА БИОПСИЯ

Александър КАЦАРОВ

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

PICO 1. При ранен стомашен карцином (СК) какъв е оптималният брой насочени ендоскопски биопсии (една, две или повече) за диагностичната точност, без да затруднява последваща ендоскопска резекция?

PICO 2. При авансирал СК, непоказан за ендоскопска резекция, броят на ендоскопски биопсии (една, две или повече) корелира ли с диагностична точност и последво терапевтично поведение?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Липсват систематичен и/или метаанализ. Ретроспективен анализ, включващ 853 пациента след оперативни интервенции (623 пациенти след ендоскопска субмукозна дисекция и 235 хирургично резецирани пациенти), разглежда оптималния брой биопсии, нужен за диагностициране на ранен СК. Диагностичната точност се определя на базата на ендоскопски макроскопски характеристики (размер, оцветка на лигавица) и брой извършени биопсии. Резултатите показват, че повече от 50% от пациентите са оперирани след вземане на една биопсия, 30% – след две и 20% – след 3 и повече.

Въпреки че диагностичната точност се повишава с увеличаване на броя биопсии, статистическа значима разлика се установява между групите с една и 2 биопсии (92.5 % срещу 83.9 %, $p = 0.0009$), но не и между групите с 2, 3 и повече биопсии. Заключение, което авторите правят, е, че оптималният брой биопсии за адекватна диагностична точност е 2.¹

PICO 2

Липсват систематичен и/или метаанализ. Проспективно проучване, включващо 202 пациенти, претърпяли оперативни интервенции след хистологична или цитологична верификация, включително 47 със СК и

езофагиален карцином, доказва, че диагностичната точност се увеличава пропорционално с увеличаване на броя биопсии. Според резултатите за СК вземането на биопсия води до диагностична точност от 70%, увеличаването на броя до 2 води до покачване на процента до 95%, а вземането на 7 биопсии покачва диагностичната стойност до 98%.² Ретроспективно проучване, включващо 105 пациенти с доказан тумор, разглежда броя взети биопсии с наличие на витални карциномни клетки. Общият брой взети биопсии е 667, като 471 от тях съдържат витални туморни клетки (70.6%).

Седемдесет от общо 105 случая са с 4 витални биопсии (67%), докато 47 от 105 случая са с 5 витални биопсии (45%). Така, за да има над 90% шанс за 4 биопсии, съдържащи витални туморни клетки, трябва да бъдат взети поне 7, а за 5 биопсии, съдържащи витални туморни клетки – поне 10. Материал в достатъчно количество за HER2 диагностика (> 90%), според статистическия математически модел на вероятност 0.7, е наличие на 4 биопсии с витални туморни клетки, което предполага вземането на поне 8 биопсии.³

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При ранен стомашен карцином, ендоскопски преценен като резектабилен, клиницистите трябва да вземат една или две насочени ендоскопски биопсии, които са достатъчни за хистологична верификация и не затрудняват последваща ендоскопска резекция [ниско качество на доказателства].

РІСО 2

При авансирал стомашен карцином, неподходящ за извършване на ендоскопска субмукозна дисекция, се препоръчва клиницистите да вземат шест или повече ендоскопски биопсии поради пропорционалното покачване на биопсии, съдържащи витални туморни клетки, което увеличава възможността за диагностика на HER2 и други биомаркери [ниско качество на доказателства].

ИЗТОЧНИЦИ

1. Kaye P, Lindsay D, Madhusudan S, et al. Upper GI biopsies for adenocarcinoma – how many biopsies should endoscopists take? *Histopathology* 2019; 74 (6): 959-963. doi: 10.1111/his.13816
2. Nishitani M, Yoshida N, Tsudji S, et al. Optimal number of endoscopic biopsies for diagnosis of early gastric cancer. *Endoscopy International Open* 2019; 07: E1683-E1690
3. Graham DY, Schwartz JT, Gain GD, Gyokey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82 (2): 228-231

2. 3. 2. ЕХОЕНДОСКОПСКА ТЪНКОИГЛЕНА БИОПСИЯ

Петко КАРАГЪОЗОВ

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

PICO 1. При пациенти със стомашен карцином (СК) ендосонографски навигирана биопсия осигурява ли оптимална диагностична точност за отдиференциране на малигнени от възпалителни лимфни възли?

PICO 2. При пациенти със СК комбинация от ендоскопска ехография (ЕЕ) и тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ), сравнена със самостоятелна ЕЕ, демонстрира ли по-висока точност при доказване на нодално ангажиране?

PICO 3. При фокални или дифузни задебелявания на стомашна стена ехоендоскопска тънкоиглена биопсия осигурява ли оптимална диагностична точност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

В систематичен и метаанализ на *Chen et al.* са включени 26 проучвания, 2753 пациенти с 2933 лимфни възела. Ехоендоскопската биопсия демонстрира чувствителност и специфичност съответно 87% и 100%. Докладвани са нежелани реакции в 1.57%. Чувствителността на ехоендоскопската биопсия на медиастинални лимфни възли е 85%, а на абдоминални – 87%.¹ В друг систематичен и метаанализ на *Shuai et al.* (2020) са идентифицирани 12 проучвания със 774 пациенти и чувствителността и специфичността на методиката е съответно 94% и 98%.²

PICO 2

В систематичен и метаанализ на *Puli et al.* се сравняват диагностичната точност на ЕЕ като самостоятелен метод и комбинация с ТАБ на медиастинални лимфни възли. Екстрахиран са данни от 76 проучвания с 9310 пациенти. В 44 проучвания е използвана ЕЕ като самостоятелен метод за характеризирани на медиастинални лимфни възли, а в 32 е използвана ехоендоскопски навигирана биопсия. Използването на ТАБ повишава чувствителността за отдиференциране на бенигнени от метастатични лимфни възли от 84.7% до 88%, а специфичността – от 84.6% до 96.4%.³

РІСО 3

В метаанализ, обобщаващ резултати от 17 проучвания с 978 случая на ехоендоскопски навирана биопсия на субепителни стомашни лезии, методиката демонстрира 59.9% общ диагностичен дял при незначителни нежелани реакции. Подходът е безопасен, но е умерено ефективен при диагностициране на субепителни стомашни лезии, като липсва разлика в диагностичната точност, независимо от размер на игла или техника на би-

опсиране.⁴ В проспективно проучване *Thomas et al.* изследват ефективност и безопасност на ТАБ под ехоендоскопски контрол при пациенти с алармиращи симптоми, образни данни за задебеляване на стомашна стена и/или хранопровод и негативна конвенционална ендоскопска биопсия. Включени са 31 пациенти и методиката демонстрира 85% чувствителност и 100% специфичност при липса на нежелани реакции.⁵

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

За отиференциране на бенигни от малигни лимфни възли при стомашен карцином клиницистите трябва да прилагат ехоендоскопска биопсия с цел промяна в терапевтичната стратегия [високо качество на доказателства].

РІСО 2

За отиференциране на възпалителни от метастатични лимфни възли при пациенти със стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат тънкоиглена биопсия с цел повишаване на диагностичната точност на ендоскопската ехография [високо качество на доказателства].

СЛАБА

РІСО 3

При съмнение за дифузен стомашен карцином и негативна ендоскопска биопсия клиницистите биха могли да обсъждат ехоендоскопска тънкоиглена биопсия на стомашна стена с цел хистологична диагноза [ниско качество на доказателства].



- При потенциално резектабилен стомашен карцином ехоендоскопската тънкоиглена биопсия е индицирана, когато би променила терапевтичната стратегия.
- Методът дава възможност за верификация на отдалечени от първичния тумор лезии, тънкоиглена аспирация на минимален асцит или плеврален излив или чернодробни находки, неустановени с други методи. Приложението е оправдано при селектирани пациенти и налична експертиза.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Chen L, Li Y, Gao X, Lin S, et al. High diagnostic accuracy and safety of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in malignant lymph nodes: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2021; 66 (8): 2763-2775. doi: 10.1007/s10620-020-06554-2
2. Li C, Shuai Y, Zhou X. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of intra-abdominal lymphadenopathy: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55 (1): 114-122. doi: 10.1080/00365521.2019.1704052
3. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, et al. Endoscopic ultrasound: It's accuracy in evaluating mediastinal lymphadenopathy? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (19): 3028-3037. doi: 10.3748/wjg.14.3028.
4. Zhang XC, Li QL, Yu YF, et al. Diagnostic efficacy of endoscopic ultrasound-guided needle sampling for upper gastrointestinal subepithelial lesions: A meta-analysis. *Surg Endosc* 2016; 30 (6): 2431-2441. doi: 10.1007/s00464
5. Thomas T, Kaye PV, Raganath K, Aithal GP. Endoscopic-ultrasound-guided mural trucut biopsy in the investigation of unexplained thickening of esophagogastric wall. *Endoscopy* 2009; 41 (4): 335-339. doi: 10.1055/s-0029-1214470.

2. 3. 3. ПАТОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

2. 3. 3. 1. Патологична класификация

Албена ФАКИРОВА, Боряна ИЛЧЕВА

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

PICO 1. Кои са принципите и класификациите за макроскопска и патоморфологична оценка на стомашен карцином (СК)?

PICO 2. Кои са принципите и класификациите за молукулярно-патологична оценка на СК?

PICO 3. Смесен хистологичен подтип на ранен СК притежава ли прогностична и предиктивна стойност за лимфни метастази и за ендоскопска субмукозна резекция?

PICO 4. Дифузен и интестинален тип стомашен аденокарцином по *Lauren* демонстрират ли достоверно различна прогностична стойност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Макроскопска класификация на СК

Главно разделение на СК със значение за прогнозата е ранен (РСК) и авансирал (АСК). Японската асоциация по гастроентерология дефинира РСК като ограничен в мукоза и/или субмукоза, без да се взема под внимание статуса на лимфните възли. С развитие на ендоскопските техники се появяват няколко системи за макроскопска класификация, като най-използвана е Парижката класификация от 2002г.¹, където РСК се отбелязва

с *тип 0* и се разделя в 5 подгрупи: (i) тип 0-I (полипоиден): полипоидна лезия, издаваща се към лумена > 3 mm; (ii) тип 0-IIa (повърхностен с елевация): леко надигната лезия, издаваща се към лумена < 3 mm; (iii) тип 0-IIb (повърхностен плосък): тумор без надигане или депресия; (iv) тип 0-IIc (повърхностен с депресия): лезия с лека депресия; (v) тип 0-III (язвен): лезия с дълбока депресия.

Авасиралият СК е със значително по-лошо прогноза. По аналогичен начин съществуват няколко системи за макроскопска класификация и най-

използвана схема е тази на *Borrmann*², която разпределя туморите в 4 групи: (i) екзофитен карцином – по-често е интестинален тип, високо и умерено диференцирани (low grade), има експансивен растеж и често метастази в лимфни възли; голям процент от тези тумори са HER2-позитивни; (ii) язвен карцином – по – често е високо и умерено диференциран от интестинален тип, при по-възрастни хора; има инфилтративен растеж и доста обширни туморни некрози; (iii) язвено-инфилтративен – обикновено е с по-малък размер, ниско диференциран (high grade) от интестинален тип, с инфилтративен растеж и по-често засяга жени; (iv) дифузен – обикновено е дифузен, най-често тип „пръстен с камък“; по-често засяга по-млади хора с леко преобладаване на женския пол; има инфилтративен начин на растеж, няма туморни некрози и почти никога не се асоциира с микросателитна нестабилност (MSI).

Хистологична класификация по WHO, 5-та редакция, 2019³

1. Аденокарцином

1. 1. Тубуларен – най-чест подтип, представляващ около 45% от всички СК-и в Европа; един от честите хистологични варианти на РСК. Макроскопски представявала полипоидна туморна формация, хистологично характеризираща се от дилатирани, разклонени и деформирани тубули с различен диаметър, изградени от цилиндрични или кубоидални туморни клетки; може да формира и солидни структури с едва разпознаваеми тубу-

ли и тогава следва да се класифицира като ниско диференциран тубуларен (солиден) карцином.

1. 2. Папиларен – сравнително рядък субтип, около 2.9-9% от СК. Чест вариант на РСК. Обикновено засяга по – възрастни хора и е по-чест в проксимална част на стомаха. Макроскопски е с екзофитен растеж, а хистологично е представен от удължени, папиларни структури с фибро-васкуларни оси, тапицирани от цилиндрични или кубоидни туморни клетки. Някои карциноми имат и примесени тубулни структури и тогава следва да се класифицират като тубуло-папиларни. Въпреки че този тип аденокарцином е високо диференциран, той често се характеризира с дълбока инвазия и инфилтрация от възпалителни клетки и е свързан с по-висока честота на чернодробни метастази и по-лоша преживяемост.

1. 3. Муцинозен – честотта му е 2.1-8.1%. Хистологично е представен от малигнни епителни клетки, разположени сред обилни езерца от екстрацелуларен муцин, съставляваща над 50% от туморната площ. Има два основни начина на растеж: (i) добре формирани жлезни и тубуларни структури от туморни клетки или (ii) верижки, гнезда или единични туморни клетки сред муцин.

1. 4. Лошо кохезивен карцином (включва тип „пръстен с камък“ и други субтипове) – представляват около 20-54% от СК, с по-голяма честота в азиатската популация. Хистологично е представен от единични или малки

комплекси от туморни клетки, без да формират жлезни структури. Могат да бъдат с изразен интрацелуларна слузна продукция, тип „пръстен с камък“ или без интрацелуларна слузна продукция – хистиоцити – или лимфоидоподобни “не пръстен с камък” (NOS); възможна е и комбинация от различни туморни клетки. Когато този тип се развива в областта на антрум/пилор и ангажира сероза, е много по-вероятно да има и изразена лимфоваскуларна инвазия и метастази в лимфни възли. Обикновено е с агресивен ход и лоша прогноза.

1. 5. Смесен тип – честотата му е около 6-22%. Хистологично показват наличие на два или повече компонента, като при изготвяне на патологичният отговор трябва да бъдат изброени всички видове и да се отбележи преобладаващата. Пациенти със смесени аденокарциноми имат по-лоша прогноза от тези със само един компонент.

1. 6. Аденокарцином с лимфоидна строма (медуларен) – този субтип е докладван в около 1-7%; синоними, използвани за този тип, са лимфоепителиома-подобен и медуларен карцином. Хистологично се характеризира от синцитиуми, трабекули и недобре формирани тубули от полигонални клетки с изразен лимфоцитарен възпалителен инфилтрат и интраепителни лимфоцити. Този тип карцином е с по-честа локализация в кардия/фундус и по-често засяга мъже. Около 80% е асоцииран с *Epstein-Barr* инфекция, която може да бъде доказана *in situ* хибридазация. Обикновено е по – слабо

агресивен, има по-бавен ход на развитие и е с по-добра прогноза.

1. 7. Хепатоиден аденокарцином – рядък субтип с честота около 0.3-2%. Хистологично е представен от преобладаваща компонента на големи, полигонални, еозинофилни, хепатоцит-подобни туморни клетки, които могат да имат в цитоплазмата PASD-позитивни гранули или жлъчен пигмент. Обикновено се наблюдава позитивна имунохистохимична (ИХХ) реакция за хепатоцит и алфа-фетопротеин (AFP), както и повишаване на серумен AFP.

1. 8. Микропапиларен аденокарцином – характеризира се с малки папиларни клъстери от туморни клетки, без наличие на фиброваскуларни оси, които са заобиколени от оптически празно пространство, имитиращо артефициална ретракция на тъканите; обикновено са част от смесен тумор и може да представляват между 10-90% от туморната популация; най-често са примесени с тубуларен или папиларен аденокарцином. Вариантът е с лоша прогноза и често при диагностициране има ангажиране на лимфни възли и далечни метастази.

1. 9. Фундусно-жлезен тип – развива на базата на фундусно-жлезен полип и представлява около 1% от РСК. Разделя се на три субкатегории според преобладаващия тип клетки: (i) с преобладаване на главни клетки; (ii) с преобладаване на париетални клетки и (iii) смесен фенотип. Субмукозна инфилтрация се наблюдава в около 60%. Този тип е с много бавен растеж и изключително рядко дава метастази в лимфни възли.

2. Други редки типове (мукоепидермоиден карцином, *Paneth*-клетъчен карцином и париетално-клетъчен карцином)

Хистологична степен на диференциация (grading, G).^{4, 5} Системата на оценка се прилага предимно за тубуларен и папиларен аденокарцином, а не за други подтипове. Високо диференцираните аденокарциноми са съставени от добре оформени жлези, докато ниско диференцираните – от недобре формирани жлези, солидни зони и на места пръснати по единично клетки. За предпочитане е класирането да се извършва с помощта на двустепенна система: (i) нискостепенен аденокарцином (low grade) – в тази група влизат високо и умерено диференциран (G1 и G2), които са с по-бавен растеж;

(ii) високостепенен аденокарцином (high grade) – в тази група е ниско диференциран карцином (G3), който е с по-бърз темп на растеж и по-голяма вероятност за екстраорганно разпространение. Степента на диференциация е самостоятелен прогностичен фактор при тубуларен и папиларен аденокарцином, който може да даде представа на лекуващите онколози колко бързо се развива туморният процес и каква е вероятността за разпространение на болестта.

Хистологична класификация по *Lauren*^{6,7}

1. Интестинален тип – представлява около 54% от СК. Обикновено е високо диференциран, хистологично представен от тубули и жлези от туморни клетки. По-често е при мъже и е асоцииран с хроничен гастрит с

интестинална метаплазия в следствие на *Helicobacter pylori* инфекция. В по-голям процент от туморите се наблюдава *HER2* – амплификация.

2. Дифузен тип – представлява около 32% от СК, по-често засяга жени и по-млади индивиди. Хистологично е представен от дискохезивни туморни клетки, които могат да имат изразена интрацелуларна слузна продукция, тип „пръстен с камък“ или непродуциращи слуз. Биологичното поведение на *linitis plastica* е уникално и може да бъде ценно при стратификация на риска и да има последици за лечението. Определение на *linitis plastica*, базирано на молекулярни или геномни критерии, може да представлява полезна отправна точка за изследване на нови таргетни терапии.

3. Смесен тип

Съществуват и други системи за класификация на СК, които се използват предимно в азиатските страни, като системата на *Nakamura*, Japanese Gastric Cancer Association (JGCA), *Mulligan* и *Carneiro*.

PICO 2

Най-голямо участие в проучванията в този аспект вземат работните групи на The Cancer Genome Atlas (TCGA)^{8,9} Research Network и The Asia Cancer Research Group (ACRG), които предлагат генетични и епигенетични молекулярни класификации на СК. TCGA-групата разработва класификация, категоризираща СК в четири отделни молекулярни подгрупи:

1. EBV-позитивен СК. Повечето от тези СК-и са локализиращи във

фундуса и тялото (69%) на стомаха и се срещат по – често при мъже (81%). Хистологично се характеризират с богата лимфоидна строма и липса на интестинална метаплазия в околната стомашна лигавица. Този субтип демонстрира висок EBV-мутационен товар, широка ДНК – хиперметилация, мутации в *PIK3CA* и *ARID1A*, амплификация на *CD274* (PD-L1), амплификация на *JAK2* и *ERBB2*. Тези данни предполагат потенциална терапевтична роля на PI3K-инхибитори, JAK2-инхибитори и имунни чекпойнт инхибитори.¹¹⁻¹³

2. Микросателитно нестабилен СК. Диагностицира се по-често при възрастни пациенти (средно 72 годишни) с леко по – висока честота при жени (56%). По-често са локализиращи в антрум и са асоциирани с *Helicobacter pylori* инфекция и наличие на интестинална метаплазия в околната лигавица. Подобно на EBV-позитивния, микросателитно нестабилният СК се характеризира с доста изразен, реактивен, лимфоиден възпалителен инфилтрат, но липсва морфологията на лимфоепителиома-подобен карцином, която е доста характерна за EBV-асоциация. Молекулярно – генетично този тип се характеризира с мутации или промоторна метилация на MMR-гени, като *MLH1*, което води до геномна нестабилност, известна още като микросателитна нестабилност (MSI). Освен това се наблюдават и мутации в *PIK3CA*, *ERBB2* и *ERBB3*. Освен това, микросателитно нестабилният СК може да има също и висок процент на PD-L1 – експресия.

3. Геномно стабилен СК. Характеризира се с ниска чистота на генетични аберации, но въпреки това, макар и рядко, може да се наблюдават мутации в *RHOA* или фузии, включващи семейството на *RHO*. Релативната честота на този тип е 20%, по-често се среща при млади пациенти (средна възраст 59 години)¹⁴; от морфологична гледна точка по-често е дифузен хистологичен вариант (73%).

4. Хромозомно нестабилен СК. Най-често е локализиращи в областта на гастроезофагеалната връзка и кардията (65%) и е интестинален морфологичен тип. Релативната му честота е около 50%. При този тип се наблюдава изразена анеуплоидия и фокална активация и се съчетава с множество промени в броя на копията на ДНК, както и с амплификация на гени на тирозин-киназните рецептори, например *ERBB2* (24%), *EGFR* (10%) *MET* (8%), *ERBB3* (8%) и *KRAS/NRAS* (18%). При този тип също се наблюдава и висока честота на *TP53*-мутации (73%). Тези промени са клинично важни и биха могли да бъдат добър терапевтичен таргет.

В ежедневно рутинна практика имунохистохимичните (ИХХ) изследвания в комбинация с *in situ* хибридизация могат да се използват за молекулярно субтипизиране на СК според предложена от TCGA класификация.^{15,16} Друга предложена молекулярна класификация в на ACRG групата и включва следните четири варианта: (1) микросателитно нестабилен (MSI), (2) микросателитно стабилен (MSS) с епително-мезенхимна транзитионна генна сигнатура, (3) MSS и *PT53*-активен и (4) MSS и *TP53*-неактивен.⁹

РІСО 3

Систематичен и метаанализ ¹⁷ на 24 клинични проучвания при 27107 пациенти с ранен СК (РСК) установяват връзка между по-голям риск от метастази в лимфни възли при смесени хистологични типове (високо и ниско диференциран) РСК в сравнение с чисти форми, както и връзка с ендоскопски подход за хирургично лечение – лезии, подходящи за ендоскопска мукозална резекция, са с пренебрежимо нисък риск от метастази в лимфни възли. Чистият високо и умерено диференциран тип СК (ЧВДСК) включват папиларен и тубулен аденокарцином, а чистият ниско диференциран тип (ЧНДСК) включва ниско диференциран аденокарцином, муцинозен и мукоцелуларен аденокарцином.

Хистологичният смесен тип се състои както от високо или умерено диференцирана, така и от ниско диференцирана компонента. Смесеният тип се разделя допълнително на: (i) смесен тип, предимно диференциран (диференцирани компоненти > 50%) и (ii) смесен тип, предимно недиференциран (недиференцирани компоненти > 50%). От 24 проучвания, включени в този метаанализ, общата честота на метастази в лимфни възли при РСК смесен тип и преобладаващо диференциран е 12%, докато тази честота при РСК смесен тип, преобладаващо недиференциран е 22%. От направения метаанализ се стига и до заключението, че ранният СК може да се раздели на две подгрупи – интрамукозален и инфилтриращ

субмукоза. Всяка от тези групи е самостоятелен рисков фактор за наличие на метастази в лимфни възли, като при РСК смесен тип със субмукозна инфилтрация процентът е 33%, което е по-високо отколкото за чисти видове (чист диференциран тип – 13%; чист ниско диференциран тип – 21%; $p < 0.05$). Други обобщени статистически данни показват, че субмукозна инвазия, чист недиференциран РСК и смесен тип РСК са независими рискови фактори за лимфни метастази. Този метаанализ показва, че смесеният тип РСК със субмукозна инфилтрация има висок процент на метастази в лимфни възли, следователно ендоскопската мукозална резекция като метод за хирургична терапия е неподходяща. При интрамукозалния карцином рискът от метастази в лимфни възли е нисък, но само две от проучванията включват информация за смесения тип РСК. Обединеният процент е 15% (95%CI -0.02-0.32; z 1.74, $p = 0.082$, I^2 0.0%, $p = 0.898$) и е независим от общата честота на метастази в лимфни възли, въпреки че разликата не е статистически значима ($p > 0.05$). При обобщаване на данните за метастази в лимфни възли при РСК с инфилтрация в субмукоза процентът е по-висок – 32% (95%CI 0.25-0.39, z 9.26, $p = 0.000$) и липсва хетерогенност между проучванията (I^2 0%, $p = 0.567$). Във връзка с това заключение ползата от ендоскопската мукозална резекция като избор за хирургичен подход при лечение на РСК от смесен тип, особено при наличие на субмукозна инфилтрация, остава спорен.

PICO 4

Метаанализ¹⁸ на 11073 пациенти със СК, включени в 21 проучвания и едно кохортно проучване, оценяват връзката между 5-годишната преживяемост и хистологичните подтипове на СК по класификацията на *Lauren*, която се счита, че е свързана с биологичното поведение.¹⁸ По-голяма част от резултатите показват, че дифузният тип е неблагоприятен фактор за прогноза. Въпреки това, четири от публикациите твърдят точно обратното: интестиналният тип е с по-неблагоприятна прогноза. В метаанализа стойността OR на дифузния тип СК е 1.29, което предполага слаба връзка

между хистологичната класификация на *Lauren* и следоперативната прогноза. Това означава, че хистологичният вариант на дифузен стомашен карцином увеличава следоперативния 5-годишен риск от смърт с 29%, в сравнение с интестиналният тип. Посоченото кохортно изследване показва, че СК от интестинален тип демонстрира по-висока кумулативна 5-годишна преживяемост в сравнение със случаи на дифузен тип (61.7% срещу 41.1%, $p < 0.001$). В общия метаанализ 5-годишният смъртен риск е повишен при случаите от дифузен тип спрямо интестинален тип (OR 1.29; 95%CI 1.11-1.49, $p < 0.001$).¹⁸

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p>PICO 1 За макроскопска класификация на стомашен карцином клиницистите трябва да използват Парижка класификация 2002, а за хистопатологична класификация – класификация на WHO 2019 [високо качество на доказателства].</p> <p>PICO 4 При патологична интерпретация на стомашен карцином клиницистите трябва да класифицират случаите на дифузен или интестинален по <i>Lauren</i> с цел клинична прогноза [ниско качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>PICO 2 За молекулярно субтипизиране на стомашен карцином клиницистите биха могли да използват TCGA класификация с предиктивна цел [ниско качество на доказателства].</p>

СЛАБА

РІСО 3

Дълбочина на инвазия и наличие на смесен морфологичен тип на ранен стомашен карцином биха могли да се използват от клиницистите като допълнителна индикация за ендоскопска мукозна резекция [ниско качество на доказателства].



Окончателната диагноза при пациенти със стомашен карцином трябва да интегрира данните от патоморфологичното изследване и проведените допълнителни молекулярни изследвания.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Tan P, Yeoh KG. Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149 (5): 1153-1162.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.059
2. Saito R, Abe H, Kunita A, et al. Overexpression and gene amplification of PD-L1 in cancer cells and PD-L1 + immune cells in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: The prognostic implications. *Modern Pathology* 2017; 30 (3): 427-439
3. Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). *Intern J Oncol* 2015; 46 (4): 1421-1434
4. Lorant K, Roland K, Bianca O, Sorin Z. Histopathological Lauren classification of gastric carcinoma with biopsy specimen and a histological difference with dysplasia. *Clin Med Invest* 2018; 4 (1): 1-4. doi: 10.15761/CMI.1000174
5. Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, et al. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nature Genetics* 2014; 46 (6): 583-587
6. Lei Z, Tan IB, Das K, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to pi3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 2013; 145 (3): 554-565
7. Gonzalez RS, Messing S, Tu X, et al. Immunohistochemistry as a surrogate for molecular subtyping of gastric adenocarcinoma. *Human Pathology* 2016; 56: 16-2
8. Setia N, Agoston AT, Han HS, et al. A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. *Modern Pathology* 2016; 29 (7): 772-784
9. del Arco CD, Ortega Medina L, Estrada Muñoz L, et al. Are Borrmann's types of advanced gastric cancer distinct clinicopathological and molecular entities? A western study. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (12): 1-14
10. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76 (2): 182-188
11. Hu B, Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3 (3): 251-261. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021
12. Yang S, Gu X, Tao R, et al. Relationship between histological mixed-type early gastric cancer and lymph node metastasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2022; 17 (4): e0266952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266952>

13. Liu L, Wang ZW, Ji J, et al. A cohort study and meta-analysis between histopathological classification and prognosis of gastric carcinoma. *Anti-Cancer Agents Med Chem* 2013; 13 (2): 227-234. doi: 10.2174/1871520611313020007
14. Berlth F, Bollschweiler E, Drebbler U, et al. Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (19): 5679-5684
15. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: Epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 239-248
16. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nature Medicine* 2015; 21 (5): 449-456
17. Lambert RLC. The Paris Endoscopic Classification of Superficial neoplastic lesions. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 58 (6): 3-43
18. Katoh H, Ishikawa S. Genomic pathobiology of gastric carcinoma. *Pathology International* 2017; 67 (2): 63-71

2. 3. 3. 2. Принципи на патологично и имунохистохимично изследване

Светлана ХРИСТОВА

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

- PICO 1.** Определяне на морфологични хистологични варианти на стомашен карцином (СК) по схема на *P. Lauren*/WHO класификация като дифузен и интестинален тип има ли клинично или прогностично значение?
- PICO 2.** При авансирал (инвазивен) СК патоморфологичната класификация по *R. Borrmann* притежава ли прогностична стойност?
- PICO 3.** При инвазивен СК хистологична оценка на туморна строма/фиброза и съотношението ѝ спрямо общ туморен обем има ли прогностично значение?
- PICO 4.** Хистологична оценка на тумор-инфилтраци лимфоцити (ТИЛ-и) и техни субтипове (стромна реакция) има ли значение за прогноза и преживяемост при СК?
- PICO 5.** При хистологично изследване на биопсични или резекционни хирургични материали от ранен (интрамукозен) или инвазивен СК лимфоваскуларна инвазия/туморни емболи има ли прогностично и предиктивно значение?
- PICO 6.** При изследване на материали от хирургична резекция определяне на общ брой изследвани/брой метастатични лимфни възли има ли прогностично значение?
- PICO 7.** При пациенти с хирургична резекция за СК какво е прогностичното значение на индивидуална макроскопска и микроскопска оценка на хирургични резекционни граници?
- PICO 8.** След предоперативно химиолъчелечение кои патоморфологични параметри имат прогностично и предиктивно значение?
- PICO 9.** Имунохистохимична диагностика за определяне на туморен фенотип на СК има ли значение за верификация на класификационни хистологични варианти според специфични биомаркери?

PICO 10. При СК количествено имунохистохимично определяне на Ki-67 (MIB1) позитивност, като маркер за туморна пролиферативна активност, има ли клинично значение?

PICO 11. При пациенти с авансирал СК HER2-статус, определен чрез имунохистохимичен или *in situ* хибридизационен метод, има ли значение като прогностичен или предиктивен маркер за избор на таргетно лечение?

PICO 12. Имунохистохимично изследване на PDL-1 експресия има ли предиктивна стойност за избор на имунотерапия при СК?

PICO 13. При СК имунохистохимично определяне на микросателитна нестабилност (MSI) притежава ли диагностична, прогностична и предиктивна стойност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Морфологичните варианти на дифузен и интестинален тип СК се класифицират като самостоятелни хистологични единици, различаващи се по епидемиология, патогенеза, биологична и клинична характеристика. По настоящем не е определен диференциран клиничен подход между тези два основни типа, идентифицирани от *P. Lauren* през 1965 г., които са включени и в класификацията на WHO от 2019 г.^{1,2} В метаанализ на *Petrelli F, et al.* се прави оценка на прогностичното значение на класификацията по *Lauren* върху 75 публикации с 61468 пациенти със СК; осъществен е паралел между резултати от хистологично изследване върху ендоскопски биопсии и хирургични материали от първичен тумор, сравнени с клиничните данни за метастазиране, локално разпространение и преживяемост.

Интестиналният тип преобладава у мъже и възрастни в асоциация с *Helicobacter pylori* свързано хронично възпаление и атрофичен гастрит. Локализиран е предимно в областта на антрум. Дифузният тип е по-чест при по-млади индивиди и в женският пол, без патогенетично значение на възпалителен процес. Резултатите показват, че пациенти с дифузен хистологичен тип имат по-лоша прогноза, сравнено с интестинален хистологичен вариант, независимо от стадий на болестта (HR 1.23; 95%CI 1.17-1.29, $p < 0.0001$).³ Двата хистоморфологични варианта имат и различен тип на метастазиране. Перитонеално разпространение (карциноза) е по-характерно за дифузен тип по *Lauren*. При пациенти с проведена системна терапия при начална или авансирала болест резултатите от лечението са равностойни

(HR 1.27; 95%CI 1.17-1.37, $p < 0.0001$), сравнено с проучвания без системна терапия (HR 1.15; 95%CI 1.07-1.24, $p < 0.00010$).⁴

PICO 2

Според макроскопска оценка по *Borrman R, et al.*, 1926, авансирал СК се класифицира като локализирана полипоидна или язвена формация, или тумор с инфилтративен растеж със/без улцерация. Субкласификацията включва 4 типа: полипоиден (тип I), „гъбовиден“ (тип II), язвен (тип III) и дифузен инфилтративен (тип IV).^{2,5} В мултивариантен метаанализ на *Luo Y, et al.*, базиран на клиникопатологични ретроспективни проучвания върху 3 966 пациента с авансирал СК, сравнение между класификационни субтипове по *Borrman* статистически доказва разлика в обща преживяемост (ОП) при пациенти с тип I-II и тип III-IV според дълбочина на туморна инфилтрация (pT), съчетано с оценка на метастази в регионални лимфни възли (pN1-2). Заключението на авторите определя класификационните типове по *Borrman* като независим прогностичен фактор при пациенти с клинично авансирал СК. Пациенти с тип III-IV и проведена пълна хирургична резекция средната 5-годишна ОП варира съотв. 62% и 51.2%.^{7,8}

PICO 3

При СК прогностичното значение на обемът на туморната строма (ТС) в съотношение с туморния обем не е напълно определено. Систематичен и метаанализ от *Kemi N, et al.*, базиран на общо 5329 заглавия, избира само 6

проучвания с 1779 пациенти, проследени за 5-годишен период. Резултатите отчетат ниска хетерогенност и показват, че хистологично определеното високо ниво на туморна строма (ТС) е пряко асоциирано с увеличаване на 5-годишната обща преживяемост (ОП) (95%CI 2.19-2.85).⁹⁻¹¹

PICO 4

Морфологична оценка и субтипизиране на ТИЛ-и със значение, съответващо на антигуморна активация на имунната система, е въведена от *M. McCarty* в проучване, публикувано през 1931 г.¹² Следват множество изследвания и данни, определящи сложен комплекс на взаимодействие между имунни и туморни клетки по отношение на значението на фенотипа на стромните лимфоци. Метаанализи, включващи паралелно изследване на имунофенотипа на ТИЛ-и и определяне на тяхното значение като прогностичен фактор за клиничния изход, вкл. средна обща преживяемост (ОП) и преживяемост без болест (ПББ), са проведени от *N. Zang et al.*, *MJ Gooden et al.*, *JS Lee et al.* Резултатите от проучванията и метаанализите доказват, че високи нива на CD8+, CD3+ и CD4+ Т лимфоцити биха имали значение като прогностичен фактор за ОП.¹³⁻¹⁷ Проучване на *M. Pöttsch et al.* при пациенти с високо ниво на CD3, CD4 или CD8 позитивни стромни Т-лимфоцити показва значимо по-високо ниво на ОП, сравнено с нисък CD3/CD4/CD8 сбор (CD3: 106.04 месеца срещу 64.38 месеца, $p = 0.002$; CD4+; CD8+ = CD4: 116.91 месеца срещу 56.36 месеца, $p < 0.001$; CD8: 101.53 месеца срещу

67.34 месеца). Субгруповият анализ показва, че ТИА, като част от противотуморния имунен отговор, е ефективна при ранен стадий на СК, съчетан с PD-L1-негативност.¹⁸

РІСО 5

Ретроспективно проучване на *Kim Y-I, et al.* при ранен СК включва оценка на 401 материала от ендоскопска субмукозна резекция и е направено сравнение между хистологично ниво на туморна (в mm) и лимфоваскуларна инвазия ЛВИ. Установява се, че при микроскопско изследване върху хистологични микротомни срезове през 2 mm откриването на ЛВИ е с по-висока специфичност.²¹ Систематичен анализ върху резекционни материали, включващ сравнителна оценка между ЛВИ, метастатични лимфни възли и максимален туморен обем, е проведено от *Fujikawa H, et al.* и резултати от 2090 гастректомии показват ЛВИ в 42.8% от случаите. Доказва се достоверна корелация между дълбочина на туморна инвазия (pT) ($p < 0.001$), риск за метастази в лимфни възли ($p < 0.001$) и ЛВИ ($p = 0.03$).²² Подобни са резултатите от друг сравнителен метаанализ на *Jiang B, et al.*, включващ 12 проучвания с 3015 пациенти с ранен СК и ендоскопска резекция. Като неблагоприятни прогностични фактори се определят ЛВИ, туморен обем > 30 mm, дълбочина на инвазия ≥ 500 μ m спрямо ниво на muscularis mucosae и недиференциран хистологичен субтип.²³

РІСО 6

При патоморфологична диагностика върху материали от гастректомия се изисква изследване на минимум 16 регионални лимфни възли за определяне на pN. Ангажиране на други групи интраабдоминални лимфни възли се класифицира като далечни метастази.²⁴ В метаанализ на *Zhu j, et al.* се установява, че съотношението на метастатични лимфни възли спрямо общ брой изследвани е независим предиктор за ОП. В същото проучване унивариационен метарегресионен анализ за ОП показва хетерогенност спрямо тип на лечение и етнос ($p = 0.005$ и $p = 0.008$).²⁶

РІСО 7

При макроскопското изследване хирургичните резекционни граници (РГ) се маркират с разноцветно тъканно мастило. Върху материали от отворена хирургична резекция се определя туморното отстояние, измерено в mm/cm спрямо проксимална, дистална и радиални РГ. Радиалните граници включват перитониялизиран меки тъкани, хепатодуоденален/хепатогастрален лигамент и оментум.²⁴ В два метаанализа се анализират 33 ретроспективни проучвания с общо 19992 пациенти и се оценяват РГ, R1-резекция, ОП и ПББ. Субгруповият анализ доказва, че pR1-хирургични граници съответстват на лоша прогноза за 5-годишна ОП.^{27,28}

РІСО 8

Липсва общоприет консенсус за единна система за определяне и сте-

пенуване на туморната регресия (ТР) и оценка на регионален лимфен статус след неoadювантна химиолъчетерапия. Препоръчват се три класически системни категории, които са с доказано клинично значение: схема по AM Mandard²⁹, на Japanese Gastric Cancer Association (JGCA)³⁰, на College of American Pathologists (CAP)³¹ и по K. Becker³². В клинично проучване MAGIC са анализирани 3030 резекционни материала при пациенти с предоперативна химиотерапия. Независима сравнителна оценката на ТР е направена по схема на Mandard от двама патолози. Мултивариантен Cox-анализ показва връзка между степен на регресия, кликопатологични форми и ОП. Авторите заключават, че само нодалният статус има самостоятелно предиктивно значение за ОП (HR 3.36; 95%CI 1.70-6.63, $p = 0.001$).³³

PICO 9

Въз основа на системни проучвания и дефинирано от WHO/IARC класификацията при СК се приема приложение на широк спектър от биомаркери, имащи подпомагащо значение при диагностика и верификация на хистологичните варианти. В патологоанатомичната практика се използва комплекс от имунохистохимични (ИХХ-и) епителни маркери, които се позитивират с различен интензитет и степен (%) според туморния тип. Обобщени данни показват позитивност на СК7 (50-70%), СК20 (30-48%), CD2 (60%), MUC2 (30%), MUC5AC (71%) и СК5/6 (14%).^{34,35} Интестинален и дифузен тип аденокарциноми се характеризират с разнопосочна експресия на

нискомолекулни цитокератини, с по-висока честота на СК7 спрямо СК20 и СК19. CDX2-позитивност е по-честа при дифузен СК, сравнено с интестинален субтип. Спрямо конвенционален аденокарцином муцинозният СК се определя като индивидуален субтип според молекулярния профил и ИХХ-характеристика – висока експресия на СК20 и CDX2 в съчетание с дифузна позитивност за MUC2 и MUC5AC и негативност за MUC1.^{34,36}

PICO 10

Метаанализ на Luo G, et al., включващ 29 проучвания с 5600 пациенти, определя, че висока експресия на Ki-67 е в пряка зависимост с класификацията по Lauren (OR 1.70; 95%CI 1.40-2.06, $p = 0.001$) и туморния размер (OR 1.54; 95%CI 1.14 – 2.09, $p = 0.006$). Не се установява статистически значима връзка с хистологичната степен на диференциация (G) (OR 1.03; 95%CI 0.78-1.35, $p = 0.839$), метастази в лимфни възли (OR 1.37; 95%CI 0.90-2.08, $p = 0.138$) и патологоанатомичен стадий (OR 1.03; 95%CI 0.78-1.35, $p = 0.839$). В заключение авторите приемат, че доказване на висока Ki-67-експресия би имало значение като неблагоприятен прогностичен фактор и като маркер за избор на терапевтичен подход.³⁷

PICO 11

Във фаза III проучване ToGA са включени данни от 24 центъра с общо 3883 пациенти.^{38,39} Резултатите показват, че HER2-позитивен авансирал СК е с честота 20.09%, а в областта на гастроефагогеална връзка е 32.2%. Спря-

мо хистологичните варианти по схемата на *Lauren* HER2-позитивността е по-висока при интестинален (32.2 %) и смесен тип (20.4%), сравнени с дифузен (некохезивен/пръстеновидноклетъчен) тип (6.1%). Доказва се хетерогенност на HER2 – свръхекспресия спрямо общия туморен обем и се въвеждат стандартите за диференцирана оценка върху ендоскопски биопсии и резекционни материали. При имунохистохимична оценка се определят липсваща, частична или пълна мембранна клетъчна оцветка с нива на интензивност 1+, 2+ и 3+. При изследване на ендоскопски биопсии се оценяват позитивни кохезивни групи от минимум 5 туморни клетки. Върху хирургични материали като HER2-позитивност 2+ и 3+ се приема пълна или базолатерална мембранна експресия в $\geq 10\%$ от неопластичните клетки. При позитивност 2+ или 3+, представена с базолатерална експресия, задължително се изисква верификация чрез *in situ* хибридазицианонен метод (CISH, SISH, DUAL-ISH, FISH) за доказване на HER2-амплификация.³⁹⁻⁴² След проучване ToGA следват сравнителни проучвания и метаанализи, оценяващи HER2-експресията като прогностичен фактор при хистологични туморни варианти, рTN стадий, според пол, раса и ефект от лечение. Преобладават данни за по-висока честота на HER2-позитивност при интестинален тип аденокарцином с висока или умерена хистологична степен на диференциация (G1/G2), при тумори в авансирал стадий и по-често у мъжки пол. Повечето от проучванията не доказват пряка зависимост на HER2-свръхекспресията с

ниво на туморна инфилтрация в стомашна стена, в съседни структури/органи, лимфоваскуларна инвазия и далечни метастази.⁴³⁻⁴⁶

PICO 12

Сравнителни проучвания и метаанализи при СК доказват значение на имунохистохимично определяне на нива на PD1/PDL-1 позитивност в туморни клетки и тумор-инфилтриращи имунокомпетентни клетки по отношение на прогноза, дълбочина на туморна инфилтрация (pT), метастази в лимфни възли (pN) и венозна инвазия (pV).⁴⁷⁻⁴⁹ Метаанализ на *Xing X, et al.*, включващ имуноморфологичен скрининг на PD-L1-свръхекспресия върху 1014 биопсии от СК, определя, че високи нива на рецептора в туморни клетки и инфилтриращи имунни клетки има благоприятна прогноза и е определящи за избор на имунотерапия.⁴⁹ Според клинични проучвания и метаанализи за ефект от имунотерапия количествената оценка на PD-L1 при СК и гастрорезофагеална връзка се определя чрез съотношение между позитивни туморни плюс имунокомпетентни клетки (лимфоцити и макрофаги) спрямо общ сбор витални туморни клетки, умножено по 100 (Combined Positive Score – CPS). За позитивни се приемат тумори с CPS ≥ 1 .⁵⁰⁻⁵²

PICO 13

Микросателитна нестабилност (MSI) може да бъде оценена посредством два метода: (1) имунохистохимичен анализ (ИХХ) за доказване на специфични протеини от клас от MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 и (2) PSR-базиран молеку-

лярен тест. По правило ИХХ-изследване има значение на скринингов метод, свързан с улеснена лабораторна процедура и минимално изразходване на биопсичен тъканен материал, сравнено с молекулярния анализ. Мутации в *hMLH1* гена по правило са асоциирани с ИХХ-негативност на MLH1 и PMS2, докато при *hMSH2* мутации често се установява липса на ИХХ-експресия на MSH2 и MSH6.^{53,54} *Bae YS, et al.* в систематичен анализ, включващ проучване върху биопсични материали от общо 7366 пациенти с проведена хирургична резекция, правят сравнение между резултати от ИХХ и PSR тест. Включени са 3911 случая с ранни карциноми и 3371 с авансирал СК. Определя се статистически висока значимост на ИХХ-изследване за доказване на MSI със сезитивност от 91.1% и специфичност от 98.5%. Анализът потвърждава диагностичното значение на ИХХ като рутинно изследване за верификация на микросателитния статус при СК и определяне необходимостта от последващ

молекулярно-генетичен анализ.⁵⁵ В систематичен и метаанализ *Zhu L, et al.* доказват че високо ниво на MSI е благоприятен прогностичен фактор при авансирал СК. В обобщеният анализ са включени изследвания при 1976 пациенти, от които само при 431 се установява високо ниво на MSI, вариращо между 11.68-33.82% от случаите с период на клинично проследяване от 1-206.9 месеца. Сравнителният анализ определя по-добра прогноза при тумори с високо ниво на MSI, по-дълга обща преживяемост, по-нисък риск от нодални метастази и туморна инвазия в стената на органа и по-висока честота при интестинален тип СК.⁵⁶ Подобни резултати са получени от клинични проучвания CLASSIC и MAGIC и метаанализи, определящи високия статус на MSI като благоприятен прогностичен и като негативен предиктивен фактор за избор на неoadювантна/адювантна химиотерапия или имунотерапия при резектабилен СК.^{53,57}

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

Хистологично класифициране на стомашен карцином в категории интестинален/дифузен по схема на *Lauren/WHO 2019* трябва да бъде отчитано при патологично изследване и да бъде включвано в клинични проучвания за определяне на терапевтичен алгоритъм [високо качество на доказателства].

СИЛНА

PICO 5

При патологичното изследване върху ендоскопски биопсии от стомашен карцином трябва да бъде отчитана туморна инвазия в лимфни и венозни съдове, като неблагоприятен прогностичен фактор за метастази [ниско качество на доказателства].

При хирургични материали от авансирал стомашен карцином трябва да бъде отчитана туморна инвазия в лимфни и венозни съдове, като независим неблагоприятен прогностичен фактор [високо качество на доказателства].

PICO 6

Патоморфологичната макро/микроскопска оценка на регионален лимфен статус при гастректомия трябва да включва определяне на метастатични лимфни възли спрямо общ брой изследвани и стадирани по pN с цел прогностична и предиктивна интерпретация [високо качество на доказателства].

PICO 7

При изследване на материали от хирургична резекция макро/микроскопската оценка трябва да включва индивидуално биопсично изследване на резекционни граници с цел определяне на pR-стадий, клинична прогноза и/или риск от рецидив [високо качество на доказателства].

PICO 8

След неoadювантно лечение морфологичната оценка върху хирургични материали трябва да включва определяне на ниво на регресия в първичен тумор [умерено качество на доказателства] и регионални лимфни възли [високо качество на доказателства] с цел прогноза и избор на последващо адювантно лечение.

PICO 9

Морфологичната оценка върху хирургични материали трябва да включва допълнителна имунохистохимична верификация на специфични клетъчни биомаркери за диференциална диагноза между морфологични класификационни варианти (хистологични суб-типове) на стомашен карцином [ниско качество на доказателства].

СИЛНА	<p>PICO 11 При патологично изследване на метастатичен стомашен карцином оценката трябва да включва HER2-стаус, определен чрез имунохистохимично изследване за предикция на таргетно лечение. При имунохистохимично доказана HER2 експресия 2+ с пълна мембранна оцветка или с частична базолатерална мембранна реакция се препоръчва допълнителни изследване чрез <i>in situ</i> хибридизационен метод (SISH, DUAL-ISH, CISH, FISH) [високо ниво на доказателства].</p>
	<p>PICO 12 При патологично изследване на метастатичен стомашен карцином оценката трябва да включва определяне нива на PD-L1-експресия с цел предикция на имунотерапия. Имунохистохимичната количествена оценка на PD-L1 се определя чрез съотношение на сбор от позитивни туморни плюс имунокомпетентни клетки спрямо общ брой витални туморни клетки, умножено по 100 (Combined Positive Score – CPS) и тумори с CPS ≥ 1 се приемат за позитивни [високо качество на доказателства].</p> <p>PICO 13 Имунохистохимично определяне на нива на микросателитна нестабилност при стомашен карцином трябва да се прилага като рутинен скринингов и диагностичен метод, както и за избор на последващ генетичен анализ [умерено качество на доказателства].</p>
	СЛАБА

СЛАБА

PICO 4

При патологично изследване на ранен стомашен карцином морфологичната оценка би могла да включва туморна/перитуморна лимфоцитна инфилтрация с прогностично значение [високо качество на доказателства].

PICO 10

При патологично изследване на материал от стомашен карцином би могло да се извършва имунохистохимична оценка на Ki-67 (MIB1) с предиктивна стойност [ниско качество на доказателства].



- *Хистологичната диагностика върху ендоскопски материали трябва да определя адекватност на биопсията, степен на налична епителна дисплазия или интрамукозен карцином. При неясна морфологична находка е препоръчително допълнително имунохистохимично изследване.*
- *Патоморфологичната оценка на стомашен карцином върху резекционни хирургични материали трябва да включва макроскопско описание и определяне на локализация на тумора, ниво на инфилтрация в стената на органа и/или в околни структури/органи, определена макро/микроскопски (pR0-1-2), стадирание по pTNM класификация.*
- *При изследване на биопсични материали (ендоскопски/резекционни) хистохимични оцветителни техники – PAS и alcianе blue, доказващи слузна продукция, би трябвало да се използват в рутинната диагностиката за подпомагане на верификацията на хистологичните варианти на стомашен карцином.*
- *Имунохистологичното изследване за определяне на туморен субтип върху резекционни материали трябва да се използва за верификация и диференциална диагноза на стомашни тумори.*



- **При клинично авансирал/инвазивен карцином, локализиран в горен отдел на коремна кухина и с клинични данни за вероятен произход от стомах/канали на панкреас/екстрахепатални жлъчни пътища/метастази, имунохистохимичната верификация е с ниска диференциално диагностична стойност, свързано с еднакъв морфологичен фенотип и несигурност на патоморфологичната верификация по отношение на първична туморна локализация. Оценката би трябвало да се извършва комплексно в съчетание с клинични данни, вкл. образни изследвания.**
- **При обсъждане на анти-HER2 терапия при пациенти със стомашен карцином имунохистохимично изследване на HER2-статуса може да бъде приложено върху ендоскопски или резекционни хирургични биопсии, но според изрично изискване от медицински онколог.**
- **Имунохистохимично определяне на HER2- и PD-L1-статус при стомашен карцином трябва да се извършва в патологоанатомични лаборатории, използващи визуализиращи системи и антитела, сертифицирани за клинична употреба, включително оценка от патолози с опит в имунохистохимична диагностика и участващи в програми за външен качествен контрол.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Zhu L, Li Z, Wang Y, et al. Microsatellite instability and survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Molecular Clin Oncol* 2015; 3: 699-705
2. Fujikawa H, Yamada T, Koumori K, et al. The clinical prognostic significance of lymphovascular invasion in gastric cancer. *J Clinical Oncol* 2020; doi: 10.1200/JCO.2020.38.4 – suppl.428
3. Wang H-B, Liao X-F, Zhang J. Clinicopathological factors associated with HER2-positive gastric cancer. A meta-analysis. *Medicine* 2017; 96 (44): e8437
4. Jiang B, Zhou L, Lu J, et al. Predictors of lymph node metastasis and residual tumor in early gastric cancer patients after noncurative endoscopic resection: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1-15
5. Haffner I, Schierle K, Raimunde E, et al. HER2 expression, test deviations, and their impact on survival in metastatic gastric cancer: Results from the prospective multicenter VARIANZ Study. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1468-1478
6. Dai X, Zhang X, Yu J. Clinicopathological features and Borrmann classification associated with HER2-positive in primary gastric cancer. *Clinical Exp Gastroenterol* 2019; 12: 287-294
7. Pietrantonio F, Rosalba Miceli R, Raimondi A, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3392-3400

8. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017
9. Zhu J, Xueb Z, Zhanga Sh, et al. Integrated analysis of the prognostic role of the lymph node ratio in node positive gastric cancer: A meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 57: 76-83. doi: 10.1016/j.ijso.2018.08.002
10. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49
11. Carneiro F, Fukayama M. Grabsch H. Gastric adenocarcinoma in Digestive system tumours, WHO classification of tumor, 5 th ed, 2019; 85-100
12. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017
13. Petrelli F, Berenato R, Turati L, et al. Prognostic value of diffuse versus intestinal histotype in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* 2017; 8 (1): 148-163
14. Shi Ch, Berlin J, Branton PhA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the stomach. *College Am Pathol (CAP)* 2020; v: 4.1.0.0. Available at:www.cap.org/cancerprotocols
15. Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, et al. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: Longitudinal study. *World J Surg* 2002; 26: 1160-1165
16. Jiang Z, Cai Z, Yin Y, et al. Impact of surgical margin status on the survival outcome after surgical resection of gastric cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 10: e040282. doi:10.1136/bmjopen-2020 - 040282
17. Jiang Z, Liu Ch, Ca Zi, et al. Impact of surgical margin status on survival in gastric cancer: A systematic review and meta - analysis. *Cancer Control* 2021; 28: 1-13
18. Carneiro F, Fukayama M. Grabsch H. Gastric adenocarcinoma in Digestive system tumours, WHO classification of tumor, 5 th ed, 2019; 85-100
19. Borrmann R, Henke F, Lubarsch O. Handbuch der speziellen pathologischen anatomic und histologie. Springer: Berlin, Germany, 1926; 4: 865
20. Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung, et al. Macroscopic borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2009; 77: 197-204
21. Luo Y, Gao P, Song Y, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of Borrmann type IV gastric cancer: A meta - analysis. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 1-9
22. Díaz del Arco C, Medina LO, Muñoz LE, et al. Are Borrmann's types of advanced gastric cancer distinct clinicopathological and molecular entities? A Western Study. *Cancers* 2021; 13: 3081. https://doi.org/10.3390/cancers13123081
23. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994; 73 (11): 2680-2686
24. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-112
25. Rohatgi PR, Mansfield PF, Crane CH, et al. Surgical pathology stage by American Joint Commission on Cancer criteria predicts patient survival after preoperative chemoradiation for localized gastric carcinoma. *Cancer* 2006; 107 (7): 1475-1482
26. Kemi N, Eskuri M, Herva A, et al. Tumour-stroma ratio and prognosis in gastric adenocarcinoma. *British J Cancer* 2018; 119 (4): 435-439
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman, DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6 (7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
28. Rohatgi PR, Mansfield PF, Crane CH et al. Surgical pathology stage by American Joint Commission on Cancer criteria predicts patient survival after preoperative chemoradiation for localized gastric carcinoma. *Cancer* 2006;107(7):1475-1482

29. Smyth EC, Fassan F, Cunningham D, et al. Effect of pathologic tumor response and nodal status on survival in the medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy trial. *Clin Oncol* 2016; 34: 2721-2727
30. Kemi N, Eskuri M, Herva A, et al. Tumour-stroma ratio and prognosis in gastric adenocarcinoma. *British J Cancer* 2018; 119 (4): 435-439
31. Carneiro F, Fukayama M, Grabsch H. Gastric adenocarcinoma in Digestive system tumours, WHO classification of tumor, 5 th ed, 2019; 85-100
32. Pinto FD, Armentano R, Arborea G, et al. Are immunohistochemical markers useful in phenotypic gastric cancer classification? *Oncology* 2020; 98: 566-574
33. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515: 568-571
34. Tian Ch, Jing H, Caixia Wang C, et al. Prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes assessed by H&E-stained section in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021; 11: e044163. doi:10.1136/bmjopen – 2020-044163
35. Xing X, Guo J, Ding G, et al. Analysis of PD1, PDL1, PDL2 expression and T cells infiltration in 1014 gastric cancer patients. *Oncolimmunol* 2018; 7 (3): e1356144. doi: 0.1080/2162402X.2017.1356144
36. Kim MA, Lee HS, Yang HK, Kim WH. Cytokeratin expression profile in gastric carcinomas. *Hum Pathol* 2004; 35 (5): 576 – 581
37. Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: A systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* 2011; 105: 93-103
38. Gu L, Chen M, Guo D, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. Correlation of PD-L1 expression with clinicopathological characteristics. *PLoS ONE* 2017; 12 (8): 1-14
39. Lee JS, Won HS, MD, Sun DSh, et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018; 97 (32): e11769. doi: 10.1097/MD.00000000000011769
40. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019; 30: 1232-1243. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116
41. Paranareze I, Pagluca F, Ronchi A, et al. Intestinal, intestinal-type and intestine-localized metastatic adenocarcinoma. Immunohistochemical approach to the differential diagnosis. *Eur ReMed Pharmacol Sci* 2020; 24: 12171-12186
42. Puliga E, Corso C, Pietrantonio F, Giordano S. Microsatellite instability in gastric cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treatment Reviews* 2021; 95: 102175. www.elsevier.com/locate/ctrv
43. Zhang N, Cao M, Duan Y, et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: A meta-analysis and experimental validation. *Arch Med Sci* 2020; 16 (5): 1092-1103
44. Bae YS, Kim H, Sung, Noh SH, KimH. Usefulness of Immunohistochemistry for microsatellite instability screening in gastric cancer. *Gut and Liver* 2015; 9: 629-635
45. Zheng X, Song X, Sao Y, et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8 (34): 57386-57398
46. Luo G, Yunzhao Hu Y, Zhang Z, et al. Clinicopathologic significance and prognostic value of Ki-67 expression in patients with gastric cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 50273-50283
47. Pötzsch M, Berga E, Hummela M, et al. Better prognosis of gastric cancer patients with high levels of tumor infiltrating lymphocytes is counteracted by PD-1 expression. *Oncimmunology* 2020; 9 (1): e1824632
48. McCarty M. Principles of prognosis in cancer. *J Am Med Assoc* 1931; 96: 30-33
49. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, et al. The product of the human c-erbB-2 gene: A 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986; 232: 1644-1646
50. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: Results from a validation study. *Histopathology* 2010; 52 (7): 797-805

51. Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open – label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9742): 687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.376: 687-697
52. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (19): 4619-4625
53. Talamonti MS, Kim SP, Yao KA, et al. Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: The importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery* 2003; 134: 720-727
54. An JY, Baik YH, Choi MG, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: Analysis of a single institutional experience. *Ann Surg* 2007; 246: 749-753
55. Bartley AN, Christ J, Fitzgibbons P, et al. Template for reporting results of HER2 (ERBB2) biomarker testing of specimens from patients with adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *CAP, Gastric HER2 Biomarkers* 2017; v 1.0. 680.1
56. Kim Y-il, Kook M-Ch, Choi JE, et al. Evaluation of submucosal or lymphovascular invasion detection rates in early gastric cancer based on pathology section interval. *J Gastric Cancer* 2020; 20 (2): 165-175
57. Lei Yu-y, Jin-yu Huang J-y, Qiong-rui Zhao Q-r, et al. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: A meta-analysis of literature. *World J Surg Oncol* 2017; 15: 68 doi 10.1186/s12957-017-1132-5

2. 3. 3. 3. Перитонеална цитология

Свитлана БАЧУРСКА

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

PICO 1. При пациенти със стомашен карцином (СК) идентифициране на интраперитонеални свободни туморни клетки (ИСТК) притежава ли прогностична стойност по отношение на обща преживяемост (ОП) и риск от локален рецидив?

PICO 2. При пациенти със СК наличие на ИСТК след проведена неоадювантна химиотерапия (НАХТ) притежава ли прогностична стойност за риск от прогресия и за преживяемост?

PICO 3. При пациенти със СК методът на RT-PCR, сравнен с конвенционално цитологично изследване, демонстрира ли по-висока специфичност и чувствителност за откриване на ИСТК?

PICO 4. При пациенти със СК методът на флоуцитометрия, сравнен с конвенционални методи за изследване, демонстрира ли по-висока специфичност и чувствителност за откриване на ИСТК?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Метаанализ на 64 проучвания с 12883 пациенти съобщава, че наличието на ИСТК корелира с лоша ОП (HR 2.45; 95%CI 2.04-2.94) и лош период без прогресия/локален рецидив (HR 3.09; 95%CI 2.02-4.71).¹ Друг подобен метаанализ върху 91 публикации установява, че наличие на ИСТК се асоциира с напреднал стадий на болестта (HR 0.41; 95%CI 0.33-0.49), висок риск

от серозно (HR 0.43; 95%CI 0.38-0.48) и нодално въвличане (HR 0.29; 95%CI 0.23-0.34), повишен риск от рецидив [(след 24-месечно проследяване HR 0.38; 95%CI 0.25-0.51), след 60-месечно проследяване HR 0.44; 95%CI 0.32 – 0.56)] и висока ранна смъртност [(след 12-месечно проследяване е HR 0.26; 95%CI 0.19-0.33), след 24-месечно проследяване HR 0.4; 95%CI 0.33-0.48), след 60-месечно проследяване HR 0.34; 95%CI 0.29-0.38).² Трети метаанализ

на 21 проучвания с общо 6499 пациенти сравнява 1052 случая с наличие на ИСТК и 4948 – негативни за ИСТК при етапна лапароскопия.³ Медианата на периода на проследяване варира от 24 до 140 месеца. Резултатите показват, че положителна цитология за ИСТК корелира с достоверно снижена ОП (HR 3.46; 95%CI 2.77-4.31).³

РІСО 2

Метаанализ на 5 проучвания включва общо 519 пациенти, от които 73 са с положителната цитология и 139 – с отрицателна.³ Средният период на проследяване варира от 60 до 84 месеца. Този обединен анализ демонстрира, че отрицателна цитология след НАХТ е свързана с достоверно подобрене на ОП (HR 0.42; 95%CI 0.31-0.57). *Mezhir et al.* съобщават опит с 291 случая с наличие на ИСТК, от които 48 пациенти са подложени на повторна лапароскопия след НАХТ. При повторна лапароскопия 27 (56%) пациенти демонтират липса на ИСТК, докато 21 (44%) продължават да имат такива. Болест-специфичната преживяемост (БСП) е значимо по-дълга при пациенти, които са преминали към цитологично негативен статус, отколкото тези, които продължи да показват цитологично позитивна болест след НАХТ (медиана 2.5 срещу 1.4 години, $p = 0.0003$).⁴ Ретроспективно проучване на *Lorenzen et al.* върху 61 пациенти показва, че при 24% от тях са идентифицирани ИСТК по време на НАХТ, докато при 37% с първоначално положителна цитологията при етапна лапароскопия тя е отрицателна.

Авторите заключават, че промяната на перитонеалния цитологичен статус е статистически значим предиктор за преживяемост. Тези пациенти, при които не се идентифицират ИСТК след НАХТ, показват четири пъти по-висока средна ОП (36.1 срещу 9.2 месеца).⁵

РІСО 3

Систематичен анализ на 28 публикации показва, че конвенционална цитология прогнозира перитонеален рецидив с чувствителност и специфичност съотв. 11-80% и 86-100%.⁶ Поради това чувствителността на перитонеален лаваж, оценена с помощта на конвенционална цитология, е силно променлива и потенциално не е достатъчна, за да бъде надежден диагностичен инструмент (11-80%). Освен това се предполага, че ниската ѝ чувствителност е фактор, отговорен за висок процент на перитонеален рецидив в случаи с отрицателна цитология.⁷ В систематичен анализ на 51 проучвания се съобщава, че експресия на CEA mRNA е по-чувствителен (38-100%), но по-малко специфичен метод (7.3-100%) от конвенционална цитология (чувствителност – 12-67%, специфичност – 94-100%). Чувствителност и специфичност на цитокератин 20 (CK20) mRNA са съотв. 25-64% и 80.3-94%.⁸ Метаанализ на *Kolomanska et al.* установява, че самостоятелно прилагане на цитологично изследване за откриването на ИСТК се характеризира с относително ниска чувствителност и за повишаването ѝ е необходимо да се прилагат RT-PCR техники на молекулярната биология. Друг

метаанализ на *Pesqueux et al.* показва сходна прогностична стойност и за двата метода на откриване на ИСТК.⁹

РІСО 4

Липсва систематичен/метаанализ за проучване на специфичност и чувствителност на флоуцитометрия в сравнение с конвенционални методи за детекция на ИСТК. Сравнително проучване на *Jaric et al.* между конвенционална цитология, RT-PCR и флоуцитометрия идентифицира чувствителност съотв. 40%, 80% и 100% и специфичност съотв. 100%, 100% и 80%.

Проучване на *Takahashi et al.* върху 143 пациенти с авансирал СК изследва диагностична стойност на съотношението тумор/левкоцити чрез флоуцитометрия в лаважна течност. Резултатите демонстрират сигнификантно по-високи нива на съотношение на тумор/левкоцити при пациенти с позитивна цитология в сравнение с негативни такива.¹¹ Флоуцитометрия все още не е стандартизиран метод, с малко проспективни проучвания и с ограничен брой пациенти.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При резектабилен стомашен карцином клиницистите трябва да използват цитологично изследване на перитонеален лаваж за наличие на интраперитонеални свободни туморни клетки като независим прогностичен фактор [високо качество на доказателства].

РІСО 2

При хирургия след неадювантна химиотерапия за стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат изследване на динамиката в цитологичния статус (начален и следтерапевтичен) като независим прогностичен фактор [високо качество на доказателства].

РІСО 3

За търсене на интраперитонеални свободни туморни клетки в перитонеален лаваж клиницистите трябва да предпочитат конвенционална цитология. Препоръчва се обсъждане на молекулярни методи с цел повишаване на чувствителността [високо качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 4

За идентифициране на интраперитонеални свободни туморни клетки в перитонеален лаваж клиницистите биха могли да обсъждат използване на флуоцитометрия в рамките на клинични проучвания [ниско качество на доказателства].



- Цитологично изследване на интраперитонеален смив трябва да се извършва при всички пациенти с авансирал стомашен карцином.
- Конвенционалната цитология остава „златен стандарт“ за идентифициране на интраперитонеални свободни туморни клетки в перитонеален смив.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Yepuri N, Bahary N, Jain A, Dhir M. Review and update on the role of peritoneal cytology in the treatment of gastric cancer. *J Surg Res* 2019; 235: 607-614
2. Virgilio E, Giarnieri E, Giovagnoli MR, et al. Gastric cancer cells in peritoneal lavage fluid: A systematic review comparing cytological with molecular detection for diagnosis of peritoneal metastases and prediction of peritoneal recurrences. *Anticancer Res* 2018; 38 (3): 1255-1262
3. Kołomańska MM, Gluszek S. Free cancer cells in gastric cancer – methods of detection, clinical and prognostic importance (meta-analysis). *Contemp Oncol (Pozn)* 2020; 24 (1): 67-74
4. Takahashi K, Kurashina K, Saito S, et al. Flow cytometry-based analysis of tumor-leukocyte ratios in peritoneal fluid from patients with advanced gastric cancer. *Cytometry B Clin Cytom* 2021; 100 (6): 666-675. doi: 10.1002/cyto.b.21978
5. Jardić T, Potrc S, Mis C, et al. Flow cytometry as the new ‘gold standard’ for detection of free tumour cells in abdominal lavage fluid in gastric cancer patients: A comparative study of molecular and conventional methods. *Surg Pract* 2016; 20: 73-81. doi: 10.1111%2F1744-1633.12173
6. Pecqueux M, Fritzmann J, Adamu M, et al. Free intraperitoneal tumor cells and outcome in gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2015; 6 (34): 35564-35578
7. Tustumi F, Bernardo WM, Dias AR, et al. Detection value of free cancer cells in peritoneal washing in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71 (12): 733-745
8. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21 (1): 10-18
9. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Indian J Surg Oncol* 2011; 2 (1): 16-23
10. Lorenzen S, Panzram B, Rosenberg R, et al. Prognostic significance of free peritoneal tumor cells in the peritoneal cavity before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric carcinoma undergoing potentially curative resection. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (10): 2733-2739
11. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 (Suppl 1): S27-37

2. 3. 3. 4. Тестване на биомаркери

Милка ГЕОРГИЕВА

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

PICO 1. Кои са принципите за молекулярна класификация на стомашен карцином (СК)?

PICO 2. При пациенти със стомашен карцином (СК) микросателитна нестабилност (MSI) корелира ли с клиничнопатологични характеристики на тумора, преживяемост и терапевтична ефективност?

PICO 3. При СК експресия на PD-L1 притежава ли оптимална прогностична и предиктивна стойност за PD-L1-насочена терапия?

PICO 4. При авансирал СК разширено геномно профилиране с валидирани NGS панелни тестове за идентифициране на HER2-амплификация, MSI-статус, MMR-дефицит, статус на туморен мутационен товар (ТМВ) и *NTRK*-фузионни гени демонстрира ли превъзходство пред самостоятелно тестване?

PICO 5. При пациенти със СК изследване на циркулираща туморна ДНК (ctDNA) притежава ли клинична стойност като прогностичен биомаркер?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Изследователската мрежа The Cancer Genome Atlas (TCGA) осъществява разширено молекулярно характеризиране на 295 нелекувани стомашни аденокарциноми и категоризират СК в 4 субтипа: MSI-H тумори (22%), EBV-позитивни тумори (9%), тумори с хромозомна нестабилност (CIN) (най-често срещан тип, до около 50%) и геномно стабилни тумори (GS) (около 20%).¹⁻³ При този анализ около 22% са MSI-H, а докладваната честота

при метастатична болест е много по-ниска – до около 3% при една кохорта пациенти в стадий IV. Има няколко класификационни системи и въпреки че TCGA класификацията е разширена и съдържа практически приложима за клиниката информация, нито една от тях не включва всички клинично значими маркери. Много маркери могат да се тестват, но само няколко имат предиктивна стойност за таргетна терапия. Засега имунохистохимично (ИХХ) и/или молекулярно тестване за *HER2/ERBB2*-статус, MSI или

MMR-статус, PD-L1-експресия, туморен мутационен товар (ТМВ) и *NTRK*-фузионни гени са включени при авансирал СК. Когато тъканта за тестване е лимитирана или пациентът не може да бъде биопсиран, може да се направи разширено геномно профилиране с валидирани NGS панелни тестове за идентифициране на *HER2*-амплификация, MSI статус, *MMR*-дефицит, ТМВ и *NTRK*-фузионни гени. Първо трябва да се обсъдят имунохистохимия (ИХХ), *in situ* хибридизация или таргетна PCR, а след това NGS тестване.

РІСО 2

Изследвана е клиничната приложимост на MSI статуса като добър прогностичен маркер за пациенти със СК. В един метаанализ на 48 проучвания *Polom et al.* 2018 показват, че пациенти с MSI, лекувани само хирургично, показват по – добра обща преживяемост (ОП) в сравнение с MSS-групата.⁴ Доброто прогностично въздействие на MSI-Н статуса след радикална хирургия е показано също от няколко последващи рандомизирани контролни проучвания (RCT).⁵⁻⁷ Много екипи изследват предиктивната роля на MSI-статуса в отговор към химиотерапия (ХТ).^{8,9} Масшабно проучване, включващо 1990 пациенти със СК, анализира дали MSI-статусът е предиктор за полза от 5-fluorouracil (5-FU) базирана адювантна ХТ след R0 резекция.¹⁰ Не са наблюдавани ползи за преживяемост без болест (ПББ) при MSI пациенти с адювантен режим, докато MSS пациенти показват подобрение на този параметър. Последващи анализи за адювантни *capecitabine* и *oxaliplatin*

(CLASSIC trial) показват, че адювантната ХТ няма значим ефект за подобряване на преживяемостта, когато се добавя след хирургично лечение на пациенти с MSI.⁷ *Kim et al.* след преглед на данни от 1276 СК-и докладват, че MSI пациенти в стадий III (лекувани само хирургично) са асоциирани с по-добра ОП в сравнение с MSI и MSS групи, лекувани само с ХТ.¹¹ Негативната предиктивна стойност на MSI статуса за ефективност на ХТ е докладвана също и от последващи анализи на клинично проучване MAGIC, което регистрира пациенти с операбилен СК за самостоятелно хирургично лечение или за хирургия, комбинирана с предоперативна ХТ. Пациенти с висок MSI или dMMR, лекувани само хирургично, демонстрират полза за ОП в сравнение с MSI/dMMR групата, лекувана с ХТ и хирургия (HR 0.35; 95%CI 0.11-1.11, $p = 0.08$).¹² *Pietrantonio et al.* в мултинационален метаанализ, обединяващ пациентски данни от 4 големи рандомизирани клинични проучвания (MAGIC, CLASSIC, ARTIST и ITACA-S), изследва корелации между MSI-статуса, ОП, ПББ и ефекта от лъчехимиотерапия.¹³ При сравняване с MSS субтип групата с MSI показва изключителни 5-годишни ПББ и ОП. Пациенти, дефинирани като MSI-L или MSS, демонстрират полза от ХТ плюс хирургично лечение, докато същите ползи не се постигат при MSI-Н субтип. В ранен стадий MSI-статусът трябва да се оценява в контекста на други прогностични фактори, за да се вземе правилно терапевтично решение. Подгрупови анализи от проучвания с таксан-съдържаща неоадювантна

ХТ (JACCRO GC-07 и FLOT-4) при пациенти с MSI биха били полезни, за да подкрепят хипотезата, че тази категория няма необходимост от ХТ, а е по-добре да се лекуват с адювантна или неoadювантна имунотерапия или със самостоятелна хирургия.^{14,15}

PICO 3

При пациенти със СК *pembrolizumab* (анти-PD-1 антитяло) е одобрен като монотерапия при тумори с позитивен PD-L1 CPS > 1% за трета или последващи линии, базирани на резултати от проучване KEYNOTE-059.¹⁶ По-нови фаза III проучвания KEYNOTE-062 и CheckMate 649 предлагат роля на PD-1-инхибиторите *pembrolizumab* и *nivolumab* за първа линия при пациенти с позитивен PD-L1 CPS.¹⁷ Предварителни резултати от фаза III проучване CheckMate 577 при ранен стадий на езофагеален карцином и карцином на езофаго-гастрална връзка с хирургична резекция след неoadювантно химиолъчелечение показва удвояване на ПББ (22.4 месеца) с прилагане на адювантен *nivolumab* за една година.¹⁸ Данни от ранни фаза Ib/II проучване PANTHERA показват вероятна полза от комбинация *trastuzumab* и *pembrolizumab* с ХТ като първа линия терапия при пациенти с HER2-позитивен авансирал СК или и карцином на езофаго-гастрална връзка. Общата честота на отговор достига 76.7%, честотата на контрол на болестта е 97.7% със средна ПББ от 8.6 месеца и ОП от 18.4 месеца. Повече от половината пациенти (57.1%) са с CPS > 1%.¹⁹ В метаанализ на някол-

ко РКП се показва значение на MSI като позитивен предиктивен фактор за имунотерапия при пациенти с авансирал СК, но поотделно имат ниска статистическа сила. Общо 2545 пациенти с подлежащ на оценка MSI-статус са включени и от тях 123 (4.8%) имат тумори с висок MSI (HR 0.34; 95%CI 0.21-0.54 за MSI-H тумори срещу HR 0.85; 95%CI 0.71-1.00 за MSS).

Терапевтичният ефект значимо се различава в двете подгрупи ($p = 0.003$). В MSI-H-подгрупата показателят HR за ПББ е 0.57 (95%CI 0.33-0.97, $p = 0.04$), а степента на обективен отговор (COO) е 1.76 (95%CI 1.10-2.83, $p = 0.02$). Пациенти с MSI – H трябва да се считат за специфична и силно имуносензитивна популация за включване в клинични проучвания.²⁰ В систематичен обзор и метаанализ се обобщават доказателства за PD-L1 в EBV-свързан СК и резултатите показват силна корелация между тези два показателя (OR 6.36; 95%CI 3.91-10.3, $p < 0.001$). Случаи на СК с лимфоидна строма са силно асоциирани с EBV (OR 17.4; 95%CI 6.83-44.1, $p < 0.001$), с обща честота на позитивен EBV от 52.9% ($p < 0.001$). Авторите заключават, че пациенти с EBV-позитивен СК са склонни към по-висока PD-L1-експресия, което увеличава EBV-позитивността като маркер за селекция на пациенти за анти-PD-L1/PD-1 таргетна терапия.²¹ Друг метаанализ изследва връзката между PD-L1-експресия и прогноза при СК; резултатите показват, че нивото на PD-L1-експресия е асоциирано с ОП (HR 1.46; 95%CI 1.08-1.98, $p = 0.01$). Подгрупов анализ показва, че СК с по-дълбока туморна инфилтрация, позитивни лимфни метастази,

венозна инвазия, EBV-инфекция и MSI е по-вероятно да експресира PD-L1. Резултатите от този метаанализ предполагат, че EBV-позитивен и MSI-под-тип СК са основни кандидати за PD-1 насочена терапия.²² *Hassen G, et al.* публикуват обзор, базиран на съществуващи метаанализи в периода 2016-2021 г. и индексирани в PubMed; избрани са 3 метаанализа с около 40 проучвания за период от 14 години; анализирани са 8419 пациенти със средна PD-L1-експресия около 39%. Констатирано е, че PD-L1-позитивност при СК корелира с лоша прогноза (HR 1.44; 95%CI 1.24-1.68, $p < 0.00001$) и с по-висока смъртност, намаляваща шансовете за ОП. Липсват значими разлики в PD-L1-експресията между различни лимфни метастази и тумор (OR 1.31; 95% CI 0.98-1.74, $p = 0.07$), лимфни възли и TNM стадий (OR 1.13; 95%CI 0.80-1.58, $p = 0.50$). Ранно идентифициране на PD-L1 експресия помага за икономически изгодна и таргетна имунотерапия на СК.²³

РІСО 4

Липсват систематичен и/или метаанализ. Геномно профилиране трябва да се провежда при пациенти с метастатични или авансирани тумори, ако са налице одобрени терапии, свързани с геномни биомаркери за тази болест. Мултигенно панелно геномно тестване трябва да се използва, когато повече от един биомаркер е свързан с терапия, одобрена от регулаторна агенция.²⁴ Поради одобрението на три туморни агностични биомаркера (dMMR и/или MSI-H, TMB-H и NTRK-фузионни гени) се предпочита мултигенно

секвениране за пациенти с метастатични солидни тумори. Единично тестване не може точно да определи dMMR и/или MSI-H, или TMB. Такива терапевтични методи са свързани с подобрена преживяемост в проспективни проучвания и метаанализи.²⁵ Няколко таргетни терапевтични агента (*trastuzumab*, *pembrolizumab/nivolumab* и *entrectinib/larotrectinib*) са одобрени от FDA за СК.²⁶⁻³⁴ *Trastuzumab* се базира на тестване на HER2-свръх-експресия. *Pembrolizumab/nivolumab* са базирани на тестване за MSI чрез PCR или NGS/MMR чрез имунохистохимия (ИХХ), PD-L1 имунохистохимична експресия или висок туморен товар (ТМВ) чрез NGS. Одобрено е използване на селектирани TRK-инхибитори при солидни тумори, позитивни за NTRK-фузионни гени.³⁵⁻³⁹ Когато има лимитирано количество тъкан за тестване, за идентифициране на HER2-амплификация, MSI-статус, MMR-дефицит, TMB и NTRK-фузионни гени трябва да се използва разширено геномно профилиране с валидиран NGS метод. Първо трябва да се обсъдят ИХХ, *in situ* хибридизация или таргетна PCR, а след това NGS тестване.⁴⁰

РІСО 5

Описано е, че серумен APC промотор 1A и RASSF1A промоторно хиперметиране в ctDNA е често епигенетично явление при пациенти с ранен операбилен СК. В метаанализ, включващ 16 проучвания и 1193 пациенти със СК, с относително висока специфичност и умерена чувствителност е показано, че детекция на ctDNA има очевидно предимство за специфична

диагноза, а по отношение на прогностична стойност са идентифицирани достоверно по-лоша ПББ и ОП. Във фаза II проспективно клинично проучване е осъществено молекулярно характеризирани на тъкани и ctDNA от 61 пациенти с метастатичен MSI-H и EBV-позитивен СК, третиран с *pembrolizumab* . Наблюдаван е драматичен отговор: степен на обективен отговор (COO) – 85.7% при MSI-H и 100% при EBV-позитивен СК. След 6 седмици лечение промените в ctDNA прогнозира резултати и показателя ПББ. Авторите заключават, че количеството на ctDNA е възможно средство за тестване. Анализ на голяма кохорта от 1630 пациенти със СК показва, че

ctDNA-NGS геномният ландшафт е сходен, но не е идентичен с тъканния. Това отразява молекулярната хетерогенност и някои таргетни молекулярни промени, идентифицирани с ctDNA-NGS, са по-голяма честота в сравнение с NGS-пробите от първичната тъкан. Две NGS-платформи са одобрени от FDA за анализ на геномни профили с течна биопсия: Guardant360 CDx и FoundationOne Liquid CDx. FoundationOne Liquid CDx системата е валидирана за няколко типа солидни тумори, като изследванията за работата на теста са извършени на ctDNA от плазма от 37 туморни типа, включително и СК.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 2

При всички новодиагностицирани пациенти с авансирал стомашен карцином трябва да се тества MMR-статус (с имунохистохимия) и/или MSI (с Real-time PCR) с цел прогноза [високо качество на доказателства].

PICO 3

Всички новодиагностицирани пациенти с авансирал стомашен карцином трябва да се тестват за PD-L1-експресия (с имунохистохимия) с цел предикция за имунни чекпойнт инхибитори [високо качество на доказателства].

PICO 4

При стомашен карцином с лимитирана тъкан от биопсия клиницистите трябва да обсъждат разширено геномно профилиране с валидирани NGS-панелни тестове за идентифициране на HER2-амплификацията, MSI-статус, MMR-дефицит, статус на туморен мутационен товар (TMB) и NTRK-фузионни гени [високо качество на доказателства].

СИЛНА	<p>PICO 5 При пациенти с авансирал стомашен карцином с лимитирана тъкан и невъзможност за ребиопсия клиницистите трябва да обсъждат използване на ctDNA като диагностичен и прогностичен маркер [умерено качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>PICO 1 За молекулярно субтипизиране на стомашен карцином клиницистите биха могли да използват TCGA класификация с предиктивна цел [ниско качество на доказателства].</p>



Техниките PCR и NGS трябва да се извършват само в центрове, които участват в програми за външен качествен контрол.

ИЗТОЧНИЦИ

- Chakravarty D, Amber Johnson A, Sklar J, et al. Somatic genomic testing in patients with metastatic or advanced cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2022; 40: 1231-1258
- van Belzen I, Schonhuth A, Kemmeren P, et al. Structural variant detection in cancer genomes: Computational challenges and perspectives for precision oncology. *NPJ Precis Oncol* 2021; 5: 15
- Szeto CV, Kurzrock R, Kato S, et al. Association of differential expression of immunoregulatory molecules and presence of targetable mutations may inform rational design of clinical trials. *ESMO Open* 2022; 7 (1): 1-6
- Roy S, Coldren C, Karunamurthy A, et al. Standards and guidelines for validating next-generation sequencing bioinformatics pipelines: A joint recommendation of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2018; 20: 4-27
- Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 7035-7045
- Kodera Y, Yoshida K, Kochi M, et al. A randomized phase III study comparing S-1 plus docetaxel with S-1 alone as a postoperative adjuvant chemotherapy for curatively resected stage III gastric cancer (JACCRO GC-07 trial). *J Clin Oncol* 2018; 36 (15): 4007-4007
- Kim SY, Choi YY, An JY, et al. The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: Results from a large cohort with subgroup analyses. *Int J Cancer* 2015; 137: 819-825

- Kopetz S, Mills Shaw KR, Lee JJ, et al. Use of a targeted exome next-generation sequencing panel offers therapeutic opportunity and clinical benefit in a subset of patients with advanced cancers. *JCO Precision Oncology* 2019; (3): 1–14. doi:10.1200/po.18.00213
- Gao Y, Zhang K, Xi H, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating tumor DNA in gastric cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 6330-6340
- U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018. Accessed July 14, 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solidtumors-ntrk-gene-fusions>
- Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, et al. Impact of precision medicine in diverse cancers: A meta-analysis of phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3817-3825
- Hassen G, Kasar A, Jain N, et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) positivity and factors associated with poor prognosis in patients with gastric cancer: An umbrella meta-analysis. *Cureus* 2022; 14 (4): e23845
- Mitsuno M, Kitajima Y, Ide T, et al. Aberrant methylation of p16 predicts candidates for 5-fluorouracil-based adjuvant therapy in gastric cancer patients. *J Gastroenterol* 2007; 42 (11): 866-873
- Doebele RC, Drlon 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: 271-282
- Polom K, Marano L, Marrelli D, et al. Metaanalysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *BJS (British J Surgery)* 2018; 105: 159-167
- Pietrantonio FG, Randon GM, Di Bartolomeo M, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open* 2021; 6 (1): 1-5
- Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3392-3400
- An JY, Kim H, Cheong J-H, et al. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: Its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer* 2012; 131: 505-511
- Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 2018; 24: 1449-1458
- Janjigian YY, Sanchez-Vega F, Jonsson P, et al. Genetic predictors of response to systemic therapy in esophagogastric cancer. *Cancer Discov* 2018; 8: 49-58
- Bataille F, Rummele P, Dietmaier W, et al. Alterations in p53 predict response to preoperative high dose chemotherapy in patients with gastric cancer. *Mol Pathol* 2003; 56 (5): 286-292 (2003)
- U.S. Food and Drug Administration. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. 2019. Accessed July 14, 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approveddrugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>
- Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *AMA Oncol* 2018; 4 (5): e180013
- Choi YY, Kim H, Shin S-J, et al. Microsatellite Instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: Post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study. *Ann Surg* 2019; 270 (2): 309-316
- Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20 (2): 167-192
- van Velzen MJM, Derks S, van Grieken NCT, et al. MSI as a predictive factor for treatment outcome of gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 2020; 86. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102024>
- Massard C, Michiels S, Ferte C, et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: Results of the MOSCATO 01 trial. *Cancer Discov* 2017; 7: 586-595

28. Sohn BH, Hwang J-E, Jang H-J, et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (15): 4441-4449. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2211.
29. Miceli R, An J, Di Bartolomeo M, et al. Prognostic impact of microsatellite Instability in asian gastric cancer patients enrolled in the ARTIST Trial. *Oncology* 2019; 97: 38-43
30. Parilla M, Ritterhouse LL. Beyond the variants: Mutational patterns in next-generation sequencing data for cancer precision medicine. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 370
31. Maron SB, Chase LM, Lomnicki S, et al. Circulating tumor DNA sequencing analysis of gastroesophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 7098-7112
32. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1948-1957
33. Gu L, Chen M, Guo D, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12 (8): e0182692
34. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: An exploratory analysis of the medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1197-1203
35. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209
36. Kopetz S, Mills Shaw KR, Lee JJ, et al. Use of a targeted exome next-generation sequencing panel offers therapeutic opportunity and clinical benefit in a subset of patients with advanced cancers. *JCO Precision Oncology* 2019; (3): 1-14. doi:10.1200/po.18.00213
37. Niu D, Li L, Yu Y, et al. Evaluation of next generation sequencing for detecting HER2 copy number in breast and gastric Cancers. *Pathol Oncol Res* 2020; 26: 2577-2585
38. Su X, Zhan P, Gavine PR, et al. FGFR2 amplification has prognostic significance in gastric cancer: results from a large international multicentre study. *Br J Cancer* 2014; 110 (4): 967-975
39. Richardson AO, Hardin A, Shukla S, et al. Abstract 572: The liquid biopsy Guardant360 CDx has robust performance at low inputs allowing for high rate of returning patient results. *Cancer Research* 2021; 81: 572. doi: 10.1158/1538 - 7445.AM2021-572
40. Woodhouse R, Li M, Hughes J, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne Liquid CDx, a novel 324-Gene cfDNA-based comprehensive genomic profiling assay for cancers of solid tumor origin. *PLoS ONE* 2020; 15: e0237802. doi: 10.1371/journal.pone.0237802
41. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20 (2): 167-192
42. Di Bartolomeo M, Morano F, Raimondi A, et al. Prognostic and predictive value of microsatellite instability, inflammatory reaction and PD-L1 in gastric cancer patients treated with either adjuvant 5-FU/ LV or sequential FOLFIRI followed by cisplatin and docetaxel: A translational analysis from the ITA. *Oncologist* 2020; 25: e460-8
43. Lima Á, Sousa H, Medeiros R, et al. PD-L1 expression in EBV associated gastric cancer: A systematic review and meta - analysis. *Discov Onc* 2022; 13 (19): 1-19
44. Jardim DL, Schwaederle M, Wei C, et al. Impact of a biomarker-based strategy on oncology drug development: A meta - analysis of clinical trials leading to FDA approval. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv253
45. Chakravarty D, Solit DB. Clinical cancer genomic profiling. *Nat Rev Genet* 2021; 22: 483-501
46. Balgkouranidou I, Matthaios D, Karayiannakis A, et al. Prognostic role of APC and RASSF1A promoter methylation status in cell free circulating DNA of operable gastric cancer patients. *Mutat Res* 2015; 778: 46-51

3

Стадиране

3. 1. СТАДИРАНЕ

Димитър КАЛЕВ

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

PICO 1. При пациенти със стомашен карцином (СК) какви са критериите за TNM-стадиране и прогноза според 8-мо издание на TNM класификацията на злокачествените тумори?

PICO 2. За pN-стадиране на СК с D2-резекция съотношението на лимфни възли (LNR) според TRM-класификация притежава ли прогностична стойност, сравнима с TNM-класификацията?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Според 8-мо издание на TNM класификацията на злокачествените тумори на UICC трябва да има хистологично потвърждение на неоплазмата.¹ Тумор, ангажиращ гастроезофагеална връзка (ГЕВ), чийто епицентър е в проксималните 2 cm на кардиа (Siewert тип I/II), се стадира като карцином на хранопровод. Тумори, чиито епицентър е на повече от 2 cm дистално от ГЕВ, се стадира като СК, дори да е ангажирана ГЕВ. Анатомичните под-

локализации на СК включват кардиа (C16.0), фундус (C16.1), тяло (C16.2), антрум (C16.3) и пилор (C16.4). Регионалните лимфни възли на стомаха са перигастричните възли покрай малка и голяма кривина на стомаха, възлите покрай артериите лява гастрична, обща чернодробна, спленична и целиачна, и хепатодуоденалните лимфни възли. Ангажирането на други интраабдоминални лимфни възли, като ретропанкреасни, мезентериални и параортални, се класифицира като далечни метастази (M1).

TNM клинична класификация

T – първичен тумор

- TX първичният тумор не може да бъде оценен
- T0 няма доказателства за първичен тумор
- Tis карцином *in situ*: интраепителен тумор без ангажиране на lamina propria, високо степенна дисплазия
- T1 тумор, ангажиращ lamina propria, muscularis mucosae или субмукоза
- T1a тумор, ангажиращ lamina propria или muscularis mucosae
- T1b тумор, ангажиращ субмукоза
- T2 тумор, ангажиращ muscularis propria
- T3 тумор, ангажиращ субсероза
- T4 тумор, перфориращ сероза (висцерален перитонеум) или ангажиращ съседни структури^{a, b, c}
- T4a тумор, перфориращ сероза
- T4b тумор, ангажиращ съседни структури^{a, b}

Бележки

^a Съседни структури на стомах са слезка, напречно дебело черво, черен дроб, диафрагма, панкреас, коремна стена, надбъбречна жлеза, бъбрек, тъкно черво и ретроперитонеум.

^b Интрамурално разпространение към дванадесетопръстник или хранопровод се класифицира според най-дълбоката инвазия в някой от тези органи, включително стомах.

^c Тумор, разпространяващ се в гастроколичен или гастрохепатален лигамент, или в голем или малък оментум, без перфорация на висцерален перитонеум, е T3

N – регионални лимфни възли

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

M – далечни метастази

- M0 няма далечни метастази
- M1 наличие на далечни метастази

Бележка

Далечните метастази включват засягане на перитонеум, позитивна цитология от перитонеален лаваж, тумор на оментум, който не е директно разрастване.

pTNM патоанатомична класификация

Категориите pT и pN съответстват на T и N категориите.

pN0 Хистологичното изследване на материал от регионална лимфаденектомия обикновено включва 16 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.

Клиничен стадий

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

Патоанатомичен стадий*

Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий IA	T1	N0	M0
Стадий IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадий IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадий IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Стадий IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N0	M0
Стадий IIIB	T1, T2	N3b	M0
	T3, T4a	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Стадий IIIC	T3, T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
Стадий IV	Всяко T	Всяко N	M1

Бележка

* AJCC публикува прогностични групи за след неoadjuвантно лечение (категории с префикса „y“).

Таблица с прогностични фактори

Прогностичен фактор	Характеристики		
	На тумора	На пациента	На околната среда
Съществен	Категория Т Категория N Категория M HER2 статус		Остагъчен тумор: R0, R1 или R2
Допълнителен	Локализация на тумора: кардия или дистална част на стомах Хистологичен вид Съдова инфилтрация	Възраст	Обхват на резекцията
Нов и потенциално значим	Молекулярен профил	Раса: азиатска или неазиатска	

PICO 2

Липсва систематичен или метаанализ. Ранно ретроспективно проучване върху 1343 китайски пациенти, подложени на D2-резекция, сравнява съотношение между метастатични и общ брой лимфни възли (LRN) от TRM-класификация с pN от 7-мо издание на TNM-класификацията.² Оптималните гранични точки на LNR класифицират пациентите в 4 групи: LNR0 (0%), LNR1 (1-30%), LNR2 (31-60%) и LNR3 (61-100%). При едновариационен, мултивариационен и стратификационен анализи LNR-стадирането показва превъзходство пред pN-стадия от 7-мо издание. Системата за TRM-стадиране демонстрира по-високи резултати за показателя χ^2 и по-малка AIC-стойност в сравнение с тези от TNM-системата, което представлява оптималната прогностична стратификация. Авторите заключават, че новата система за стадиране TRM прогнозира преживяемостта от СК по-точно от 7-мо издание на TNM-системата и може да се разглежда като нейна алтернатива. Друго проучване от 2021 г. анализира данни за 15206 пациенти със СК от китайски и SEER база-данни и оценява прогностичната стойност на LNR, сравнявайки я с 8-мо издание на TNM-класификацията.³ Обучителната серия класифицира 5 категории на LNR, на базата на които се конструира нова система за TRM-стадиране. Общата преживяемост (ОП) при

СК е сравнена между двете системи в серията за обучение и е потвърдена в серията за валидиране. За измерване на способността за дискриминиране е използван коефициент на вероятност χ^2 , C-индекс и AIC, а за тества на клиничната стойност на двете системи е проведен анализ на кривата на вземане на решение (DCAs). Резултатите класифицират пациентите в следните категории: LNR0 (0%), LNR1 (0% до \leq 10%), LNR2 (11% до \leq 25%), LNR3a (26% до \leq 60%) и LNR3b ($>$ 60%). Едновариационният анализ показва, че χ^2 на LNR-стадия (χ^2 463.1/2880.8) е по-голям от този на TNM pN-стадирането (обучение/серия за валидиране: χ^2 281.5/2240.8).

Стратификационен *Kaplan-Meier* анализ и за двете серии идентифицира значима хетерогенност за ОП във всяка pN-категория и само в една, използваща LNR. Сравнена с TNM, системата за TRM-стадиране демонстрира по-висок коефициент на вероятност χ^2 и C-индекс и по-малки стойности на AIC. Заключениеето на авторите е, че TRM стадиращата система демонстрира по-добра хомогенност и дискриминационна способност за прогнозиране на пациенти със СК поради по-малка стадийна миграция, но за стандартизиране на стойностите на LNR са необходими допълнителни анализи с по-разширени лимфни дисекции.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p>РІСО 1 За стадиране на стомашен карцином клиницистите трябва да използват Осма редакция на TNM класификацията на злокачествени тумори от 2017 г. [висока качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>РІСО 2 При пациенти със стомашен карцином и D2-дисекция клиницистите биха могли да определят съотношение на метастатични лимфни възли (LNR) към общ брой изследвани лимфни възли според TRM-стадираща система, като алтернатива на pN-стадиране по TNM, с цел подобряване на прогностичната му стойност [ниско качество на доказателства].</p>



TNM-стадиране при стомашен карцином е задължително и фундаментално групиране на пациентите в прогностичен и предиктивен аспект.

ИЗТОЧНИЦИ

- Zhang M, Ding Ch, Xu L, et al. Comparison of a tumor-ratio-metastasis staging system and the 8th AJCC TNM staging system for gastric cancer. *Front Oncol* 2021; 11: 595421. doi:10.3389/fonc.2021.595421
- Стомаш. В: Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C (eds.). TNM класификация на злокачествените тумори, Осмо издание. UICC, 2017, MOPE 2020, стр. 73-76
- Wang W, Xu DZ, Li YF, et al. Tumor-ratio-metastasis staging system as an alternative to the 7th edition UICC TNM system in gastric cancer after D2 resection – results of a single-institution study of 1343 Chinese patients. *Ann Oncol* 2011; 2: 2049-2056. doi:10.1093/annonc/mdq716

3. 2. ОЦЕНКА НА ФУНКЦИОНАЛЕН ПЪРФОРМАНС СТАТУС

Димитър КАЛЕВ

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

PICO 1. При пациенти със стомашен карцином (СК) кои са критериите за оценка на функционален пърформанс статус (FPS)?

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

PICO 3. Оценката на FPS корелира ли е с качеството на живот (КнЖ), оценено от пациенти?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Оценката на FPS при СК е количествена оценка на дееспособността на пациента. Най-често използвани международни скали за PS са тези на *Karnofsky*1 и ECOG/WHO.^{2,3} Оценката на PS корелира с преживяемостта.⁴

Скала на *Karnofsky* (KPS)

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

- 90% възможност за нормална активност, няколко симптома или белези на болест
- 80% нормална активност с известна трудност, симптоми и белези на болест
- 70% може да се грижи за себе си, невъзможност за нормална активност или труд

- 60% нуждае 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)

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


PICO 2

Валидирано сравнение на прогнозната валидност на скалите на *Karnofsky* (KPS) и ECOG е проведено в проспективна група, включваща 536 пациенти, оценени в общо 1656 задания⁵: (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 рав-

но 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 3

Степента на асоциираност между лекарска оценка на PS и пациентска самооценка на КнЖ е изследвана в систематичен анализ, включващ 18 проучвания.⁶ 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 (к 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).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	PICO 1 PICO 2 За оценка на пърформанс статус при пациенти със стомашен карцином клиницистите трябва да използват скалите на ECOG/ WHO и/или <i>Karnofsky</i> със сравнима прогностична валидност [високо качество на доказателства].
СЛАБА	PICO 3 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].
	<ul style="list-style-type: none"> ■ При всички пациенти със стомашен карцином се извършва задължителна оценка на PS по скалите на <i>Karnofsky</i> и/или <i>ECOG/WHO</i> за оценка на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежеднезната 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.

ИЗТОЧНИЦИ

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

4 Хирургично поведение

4

ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

4. 1. ОЦЕНКА НА РЕЗЕКТАБИЛНОСТ

Ивелин ТАКОРОВ, Димитрия ВЪЛЧЕВА

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

PICO 1. За оценка на резектабилност на стомашен карцином (СК) приложение на ендоскопска ехография (ЕЕ), сравнена с компютър-томография (КТ), демонстрира ли превъзходство за предиктивна стойност (чувствителност, специфичност)?

PICO 2. За оценка на резектабилност на СК приложение на ЕЕ, мултидетекторна КТ, магнитнорезонансна томография (МРТ) и ПЕТ/КТ демонстрират ли сравнима предиктивна стойност за наличие на чернодробни и перитонеални метастази?

PICO 3. За оценка на резектабилност на СК извършване на предоперативен перитонеален смив с цитологично изследване притежава ли прогностична и предиктивна стойност за промяна на хирургична тактика?

PICO 4. За оценка на резектабилност на СК предоперативна стадираща лапароскопия (ПСАС) демонстрира ли предиктивна стойност?

PICO 5. За оценка на резектабилност на СК серумни нива на карциноембрионален антиген (СЕА) демонстрират ли прогностична и предиктивна стойност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Метаанализ, включващ 8 проучвания с 1736 пациенти, сравнява ЕЕ с мул-

тидетекторна КТ (МДКТ) при предоперативно стадиране на пациенти със СК.¹ За Т1-стадий сензитивността на ЕЕ е 82% и е достоверно по-висока от

тази на МДКТ(41%) (RR 2.06; 95%CI 1.07-3.94, $p = 0.0030$). При N-стадиране сензитивността на ЕЕ е 91%, което е значимо по – високо от тази на МДКТ (77%) (RR 1.14; 95%CI 1.05-1.23, $p = 0.001$). Въпреки това, специфичността и на двете изследвания е изключително ниска, съотв. 49% за ЕЕ и 63% за МДКТ. В заключение метаанализът демонстрира по-добра предиктивност на ЕЕ срещу МДКТ при T1- и N-стадиране на пациенти със СК. Скорошен метаанализ, включващ 12 проучвания с 2047 пациенти, сравнява предиктивност на ЕЕ срещу МДКТ и ЕЕ срещу ЕЕ в комбинация с МДКТ.² Резултатите показват, че ЕЕ превъзхожда МДКТ при T1- и N-стадиране, докато МДКТ е с по-добра специфичност при M-стадиране, без съществена разлика в чувствителността. От друга страна, T1-стадиране при ЕЕ, сравнено с ЕЕ в комбинация с МДКТ, е без достоверна разлика в предиктивната стойност.

РІСО 2

Систематичен анализ, включващ 33 проучвания (8 проучвания за ехоскопия, 5 – за ЕЕ, 22 – за МДКТ, 2 – за МРТ и 5 – за РЕТ/СТ), изследва предиктивност на различни образно-диагностични методики за диагностициране на перитонеални и чернодробни метастази при пациенти със СК. 3 Резултатите показват, че МДКТ е с най-висока сензитивност (HR 0.74; 95%CI 0.59-0.85) и специфичност (HR 0.99; 95%CI 0.97-1.00) за детекция на чернодробни метастази от СК, докато ЕЕ е най-чувствителна образна методика (HR 0.34; 95%CI 0.10-0.69) със специфичност 0.96 (95%CI 0.87-0.99) за

диагностика на перитонеални метастази. Двете проучвания за прогностична стойност на МРТ за детекция на перитонеални и чернодробни метастази показват високи сензитивност и специфичност. В заключение авторите обобщават, че никоя от изследваните образно-диагностични методики не поддържа постоянно висока предиктивна стойност (чувствителност и специфичност) за доказването на чернодробни и перитонеални лезии при СК.

РІСО 3

Метаанализ с общо 7970 пациенти оценява ролята на перитонеално цитологично изследване като част от стадиране на СК и като предиктор за преживяемост.⁴ Втора цел на метаанализа е да проучи дали позитивната цитология може да бъде повлияна от неoadювантна химиотерапия (НАХТ), което, от своя страна, да промени прогнозата на пациентите. Резултатите показват, че позитивна цитология корелира с достоверна редукция на обща преживяемост (ОП) (HR 3.46; 95%CI 2.77-4.31, $p < 0.0001$). Визира се значимо по-добра преживяемост при пациенти с негативирано цитологично изследване след проведена НАХТ (HR 0.42; 95%CI 0.31-0.57, $p < 0.0001$). Авторите заключават, че перитонеален лаваж с цитологично изследване е от голямо значение за избор на хирургична тактика при пациенти със СК.

РІСО 4

Метаанализ на 5 публикации с общо 240 пациенти интерпретира детекция на перитонеални лезии чрез диагностична лапароскопия при пациен-

ти с локално авансирал СК.⁵ Съобщават се сензитивност и специфичност на методиката съотв. в 84.6% (95%CI 0.747-0.918) и 100% (95%CI 0.977-1.00; DOR 291.31). Лапароскопията демонстрира много добри резултати спрямо образно-диагностичните методи и се приема като важен диагностичен способ при дефинитивно стадиране и определяне на резектабилност на СК.

PICO 5

Метаанализ, включващ 41 проучвания с 14651 пациенти, изследва прогностична стойност на серумен СЕА при пациенти със СК.⁶ Случаи с пови-

шени нива на СЕА демонстрират значимо по-лоша прогноза по отношение на ОП от тези със стойности на маркера в нормални граници (HR 1.716; 95%CI 1.594-1.848, $p < 0.001$). Авторите заключават, че СЕА може да бъде независим прогностичен фактор при пациенти със СК и може да подпомогне избора на адекватна терапевтична тактика, особено при случаи със завишени стойности (за ОП – HR 1.681, 95%CI 1.425-1.982; за болест-специфична преживяемост – HR 1.900, 95%CI 1.441-2.505; за преживяемост без прогресия – HR 2.579, 95%CI 1.935 – 3.436).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

PICO 2

За оценка на резектабилност на стомашен карцином по отношение на детекция на перитонеални и чернодробни метастази клиницистите трябва да използват компютър-томография и/или магнитнорезонансна томография [високо качество на доказателства].

PICO 3

СИЛНА

За оценка на резектабилност на стомашен карцином клиницистите трябва да извършват предоперативен перитонеален смив с цитологично изследване с оглед провеждане на неoadювантна химиотерапия [високо качество на доказателства].

PICO 4

За оценка на резектабилност на авансирал стомашен карцином клиницистите трябва да извършват диагностична лапароскопия [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 1

За оценка на резектабилност на стомашен карцином по отношение на T- и N-стадий клиницистите биха могли да обсъждат ендоскопско ултразвуково изследване в допълнение на компютър-томография [умерено качество на доказателства].

PICO 5

За оценка на резектабилност на стомашен карцином клиницистите биха могли да използват стойности на серумен карциноембрионален антиген като допълнителен предиктор за терапевтична стратегия [умерено качество на доказателства].



- *Компютърната томография с венозен контраст е основно образно-диагностично изследване, детерминиращо резектабилност на стомашен карцином; в допълнение могат да се използват ендоскопска ехография или магнитнорезонансна томография.*
- *При пациенти, планирани за оперативно лечение без неоадювантна терапия, извършване на диагностична лапароскопия и перитонеален смив или установяване на високи стойности на серумен карциноембрионален антиген могат да снижат процента на палиативни резекции.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Nie RC, Yuan SQ, Chen XJ, et al. Endoscopic ultrasonography compared with multidetector computed tomography for the preoperative staging of gastric cancer: A meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2017; 15: 113
2. Ungureanu B, Sacerdotianu V, Turcu-Stiolică A, et al. Endoscopic ultrasound vs. computed tomography for gastric cancer Staging: A network meta-analysis. *Diagnostics* (Basel) 2021; 11 (1): 134.
3. Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2011; 11: 19.
4. Jamel S, Markar S, Malietzis G, et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21 (1): 10-18.
5. Ramos RF, Scalón FM, Scalón MM, et al. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surgical Oncol* 2016; 42 (9): 1315-1321.
6. Deng K, Yang L, Hu B, et al. The prognostic significance of pretreatment serum CEA levels in gastric cancer: a meta – analysis including 14651 patients. *PLoS One* 2015; 10 (4): e0124151

4. 2. ПРОКСИМАЛНА ГАСТРЕКТОМИЯ*Ивелин ТАКОРОВ, Димитрия ВЪЛЧЕВА***ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При пациенти с проксимален стомашен карцином (СК) проксимална гастректомия (ПГЕ), сравнена с тотална гастректомия (ТГЕ), демонстрира ли еквивалентна онкологична ефективност по отношение на преживяемост и качество на живот (КнЖ)?

PICO 2. При пациенти с проксимален СК методът на реконструкция при ПГЕ корелира ли с краткосрочни и дългосрочни резултати?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА**PICO 1**

Метаанализ върху 3667 пациенти, от които 1483 са с извършена ПГЕ, а 2184 – с ТГЕ, сравнява 5-годишна преживяемост и поява на рецидив, разделяйки случаите в две групи: ранен проксимален карцином и проксимален карцином в стадии I-IV. ¹ Резултатите показват, че по отношение на 5-годишна преживяемост не се отчита статистически значима разлика при ранен СК между групите с ПГЕ и ТГЕ (OR 1.16; 95%CI 0.72-1.86, $p = 0.54$).

Аналогично липсва сигнификантна разлика между двете групи при пациенти с карцином в стадии I-IV (OR 1.19; 95%CI 0.92-1.53, $p = 0.18$). По отношение на поява на рецидив не се отчита статистически значима разлика в групата на ранен СК (OR 0.40; 95%CI 0.05-3.16, $p = 0.39$). Въпреки това, при

карцином в стадий I-IV честотата на възникване на рецидив е достоверно по-висока при пациенти с ПГЕ в сравнение с ТГЕ (OR 1.55; 95%CI 1.09-2.19, $p < 0.01$). Друг метаанализ, базиран на 833 пациенти, сравнява лапароскопска ПГЕ и лапароскопска ТГЕ. ² Авторите установяват, че една година след хирургия при пациенти с ТГЕ се наблюдава значимо по-ниско телесно тегло (95%CI 3.01-6.05, -x 4.53, $p < 0.01$) и по-ниски нива на хемоглобин (95%CI 1.88-5.87, -x 3.87, $p < 0.01$). Серумни нива на общ протеин, албумин и лимфоцити са по-ниски при пациенти след ТГЕ, като разликата също е статистически значима. Авторите дискутират, че наличие на функционален стомашен остатък при ПГЕ позволява абсорбция на витамин B₁₂ чрез продукция на вътрешен фактор, а възможността на храната да преминава през

дуоденума позволява абсорбция на желязо. Въпреки тези предимства, при ПГЕ се наблюдава по-често възникване на рефлукс езофагит и стриктури на анастомозата, което, от своя страна, понижава КнЖ.³

РІСО 2

Метаанализ на 29 публикации анализира следоперативни резултати при използване на различни реконструктивни техники за извършване на ПГЕ.⁴ Сравняваните методи на реконструкция включват: реконструкция на двоен тракт (DTR), интерпозиция на ѝеюнален резервоар (JPI), ѝеюнална интерпозиция (JI), езофаго-гастростомия (EGS) и реконструкция чрез създаване на двойна клапа (DFR). Анализът на резултатите показва намален болничен престой при групата с JI в сравнение с JPI и EGS. Оперативното време е по-кратко при групата с EGS в сравнение с JI реконструкция. Друг метаанализ върху 496 пациенти сравнява EGS с JI, като отчита по-кратко оперативно време с 44.81 минути и по-кратък болничен престой със средно 7.4 дни при

EGS.⁵ Не се установява статистически значима разлика между двете групи по отношение на следоперативна инсуфициенция на анастомозата. При групата с EGS се докладва и по-нисък риск от възникване на стеноза на анастомозата (OR 0.44; 95%CI 0.20-0.97, $p = 0.04$), по-нисък риск от чревна обструкция (OR 0.07; 95%CI 0.01-0.43, $p = 0.004$) и по-висок риск от рефлукс-езофагит (OR 2.47; 95%CI 1.07-5.72, $p = 0.03$). Според скоросен метаанализ поява на следоперативен рефлукс-езофагит е в най-нисък процент при пациенти с DTR – 8.6%, следван от DFR – 8.9%. При JPI и JI рефлукс-езофагит се наблюдава в 13.8% от случаите, а най-често усложнението е докладвано при EGS – 19.3%.⁴ В друг метаанализ, сравняващ три метода на оперативна реконструкция след ПГЕ и TTE (EGS, DTR, JI), авторите установяват превес на техниката с DTR и TTE по отношение на следоперативна стриктура на анастомозата в сравнение с конкурентните методи.⁶

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При ранен проксимален стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат възможност за органосъхраняваща хирургична интервенция със сравними резултати с тотална гастректомия [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

РІСО 2

При ранен проксимален стомашен карцином, подходящ за проксимална резекция, клиницистите биха могли да обсъждат със сравними резултати реконструкция чрез йеюнална интерпозиция или двойна реконструкция на пасажа (double tract reconstruction) [умерено качество на доказателства].



- При диагностициране на ранен стомашен карцином в проксимална трета трябва да влиза в съображение орган-съхраняваща резекция.
- Предпоставка за избор на по-минимална резекция са точно стадирание на първичен тумор и ангажиране на лимфни възли.
- При несигурни индикации за степен на разпространение на проксимален стомашен карцином, въпреки проведени предоперативни диагностични процедури, метод на хирургичен избор е тотална гастректомия с D2-лимфна дисекция.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Zhang W, Zhang D, Chen X, Hu J. Comparison of safety and efficacy between proximal gastrectomy and total gastrectomy for upper third gastric cancer: a meta-analysis. *Chinese J Gastrointest Surg* 2019; 22: 470-478.
2. Tanioka T, Waratchanon R, Fukoyo R, et al. Surgical and nutritional outcomes of laparoscopic proximal gastrectomy versus total gastrectomy: A meta-analysis. *Surg Endosc* 2020; 34 (3): 1061-1069.
3. Xu Y, Tan Y, Wang Y, et al. Proximal versus total gastrectomy for proximal early gastric cancer. *Medicine* 2019; 98 (19): 15663(9p).
4. Shaibu Z, Chen Z, Mzee S, et al. Effects of reconstruction techniques after proximal gastrectomy: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2020; 18: 171.
5. Du N, Wu P, Wang P, et al. Reconstruction methods and complications of esophagogastrostomy and jejunal interposition in proximal gastrectomy for gastric cancer: A meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2020; 8179254(8p).
6. Tan L, Ran M, Liu Z, et al. Comparison of the prognosis of four different surgical strategies for proximal gastric cancer: a network meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2022; 407: 63-74.

4. 3. СУБТОТАЛНА ГАСТРЕКТОМИЯ

Васил МИХАЙЛОВ

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

PICO 1. При карцином в корпус и антрална част на стомах субтотална гастректомия (СТГ), сравнена с тотална гастректомия (ТГ), демонстрира ли сравними онкологични резултати или предимства по отношение на следоперативни усложнения и смъртност?

PICO 2. При карцином в корпус и антрална част на стомах D1-лимфна дисекция, сравнена с D2-лимфна дисекция, демонстрира ли предимства по отношение на онкологични и периперативни резултати?

PICO 3. При ранен карцином в корпус и антрална част на стомах лапароскопска СТГ, сравнена с отворена СТГ, демонстрира ли предимства по отношение на онкологични и периперативни резултати?

PICO 4. При карцином в корпус и антрална част на стомах роботизирана СТГ, сравнена с лапароскопска СТГ, демонстрира ли предимства по отношение на онкологични и периперативни резултати?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

В метаанализ са интерпретирани 11 проучвания с 3554 пациенти и средно проследяване, вариращо от 20 до 72 месеца, като се отчита 5-годишна преживяемост. Резултатите показват по-добра преживяемост при СТГ в сравнение с ТГ (OR 0.62; 95%CI 0.43-0.89, $p = 0.009$. При отчитане на клинично-патологични различия и стадий-специфичен анализ 5-годишната преживяемост е сравнима в двете групи за стадий I, II и III ($p > 0.05$).¹

В друг метаанализ на 6303 пациенти (СТГ – 3641 пациенти, ТГ – 2662 пациенти) първата група демонстрира по-добра преживяемост (OR 2.15; 95%CI 1.42-3.25, I^2 87%).² Трети метаанализ на общо 2896 пациенти също потвърждава по-добра 5-годишна преживяемост при пациенти с СТГ (OR 1.35; 95%CI 1.03-1.77, $p = 0.03$).³ Подобни са резултатите и от четвърти метаанализ на 10 ретроспективни кохортни проучвания и едно рандомизирано контролно проучване, включващ 5447 пациенти, демонстриращи полза за

СТГ (RR 0.91; 95%CI 0.85 ± 0.97, $p = 0.006$).⁴ Пореден метаанализ включва 15 статии с общо 6303 пациенти: ТГ – 2662 болни и СТГ – 3641 болни. Групата със СТГ показва по-малко усложнения в сравнение с групата с ТГ (OR 0.58; 95%CI 0.40-0.85, I^2 86%), както и по-ниска честота на инсуфициенция на анатомозата (OR 0.33; 95%CI 0.18-0.61, I^2 33%). Следоперативната смъртност е по-ниска в групата с СТГ (OR 0.44; 95%CI 0.26-0.76, I^2 0%).²

PICO 2

Систематичен анализ интерпретира 8 рандомизирани проучвания с 2515 пациенти. Три от тях сравняват D3- с D2- лимфна дисекция. Данните не показват сигнификантна разлика по отношение на обща преживяемост (ОП) (HR 0.99; 95%CI 0.81-1.21), както и по отношение на следоперативна смъртност (RR 1.67; 95%CI 0.41-6.73). Пет рандомизирани и контролирани проучвания сравняват D2- с D1-лимфна дисекция и резултатите не показват сигнификантна разлика за ОП (HR 0.91; 95%CI 0.71-1,17) и за преживяемост без болест (ПББ) (HR 0.95; 95%CI 0.84-1.07). От друга страна, D2-лимфаденектомията се свързва с достоверно по-добра болест-специфична преживяемост (БСП) в сравнение с D1- лимфаденектомия (HR 0.81; 95%CI 0.71-0.92), но и с по-висок процент на следоперативна смъртност (RR 2.02; 95%CI 1.34-3.04).⁵

PICO 3

В метаанализ от 2022 г. са интерпретирани 22 рандомизирани клинични проучвания и резултатите показват достоверни ползи в лапароскопската група: по-малка кръвозагуба – 175 mL (95%CI 171.62-179.29, $p < 0.00001$),

по-бързо възстановяване на чревна функция – 0.45 дни (95%CI 0.34-0.56, $p < 0.00001$), по-кратка хоспитализация – 1.41 дни (95%CI 1.18-1.64, $p < 0.00001$) и по-малко усложнения – 1.40 (95%CI 1.21-1.63, $p < 0.001$), докато нивата на смъртност не се различават. Броят на отстранени лимфни възли и границите на резекция са сходни при двете групи. Резултатите по отношение на преживяемост не могат да бъдат анализирани поради голямо разнообразие в проследяваната продължителност.⁶

PICO 4

В систематичен и метаанализ са включени 19 проучвания с 7275 пациенти (лапароскопска резекция – 4598 пациента и роботизирана резекция – 2677 пациенти). Роботизираната резекция е свързана с по-дълго оперативно време (WMD –32.96; 95%CI –42.08 ~ –23.84, $p < 0.001$), по-малка загуба на кръв (WMD 28.66; 95%CI 18.59 ~ 38.73, $p < 0.001$). Не е наблюдавана достоверна разлика между двете групи по отношение на болничен престой (WMD 0.23; 95%CI –0.53 ~ 0.98, $p = 0.560$), следоперативни усложнения (OR 1.07; 95%CI 0.91 ~ 1.25, $p = 0.430$), смъртност (OR 0.67; 95%CI 0.24 ~ 1.90, $p = 0.450$), брой на лимфни възли (WMD –0.96; 95%CI –2.12 ~ 0.20, $p = 0.100$) и резекционни линии (WMD –0.10; 95%CI –0.29 ~ 0.09, $p = 0.300$). Не се открива сигнификантна разлика в ОП (HR 0.95; 95%CI 0.76 ~ 1.18, $p = 0.640$), преживяемост без рецидив (ПБР) (HR 0.91; 95%CI 0.69 ~ 1.21, $p = 0.530$) и честота на рецидиви (OR 0.90; 95%CI 0.67 ~ 1.21, $p = 0.500$).⁷

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	РІСО 1 При пациенти с карцином в корпус и антрална част на стомах клиницистите трябва да обсъждат извършване на субтотална гастректомия [високо качество на доказателства].
	РІСО 2 При пациенти с карцином в корпус и антрална част на стомах клиницистите трябва да обсъждат извършване на D2 лимфна дисекция [високо качество на доказателства].
	РІСО 3 При пациенти с ранен карцином в корпус и антрална част на стомах клиницистите трябва да обсъждат извършване на лапароскопска субтотална гастректомия със сравними онкологични и периперативни резултати [високо качество на доказателства].
СЛАБА	РІСО 4 При пациенти с ранен карцином в корпус и антрална част на стомах клиницистите биха могли да обсъждат извършване на роботизирана резекция [ниско качество на доказателства].



При пациенти с дистален стомашен карцином трябва да се извършва субтотална гастректомия, тъй като тя скъсява оперативното време, болничния престой и честотата на постоперативни усложнения, а преживяемостта е сравнима с пациенти, претърпели гастректомия за еднакъв стадий.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Hakkenbrak NAG, Jansma EP, van der Wielen N, et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer; systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2022; doi.org/10.1016/j.surg.2021.11.035.
2. Giménez-Rico HD, Diéguez Aguirre L, Ríos Pérez L, et al. Comparative study between total and subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: Meta-analysis of prospective and retrospective studies. *Cirugía Española (English Ed)* 2020; 98 (10): 582-590.
3. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 8: CD001964. DOI: 10.1002/14651858.CD001964.pub4.
4. Ma J, Li X, Zhao S, et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta – analysis. *World J Surg Onc* 2020; 18: 306. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-02080-7>.
5. Zhao L, Ling R, Chen J, et al. Clinical outcomes of proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2021; 38 (1): 1-13.
6. Li Z, Bai B, Xie F, et al. Distal versus total gastrectomy for middle and lower-third gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 53: 163-170.
7. Qi J, Zhang P, Wang Y, et al. Does total gastrectomy provide better outcomes than distal subtotal gastrectomy for distal gastric cancer? A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; 11 (10): e0165179. doi:10.1371/journal.pone.0165179.

4. 4. ТОТАЛНА ГАСТРЕКТОМИЯ

Даниел КОСТОВ

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

PICO 1. При резектабилен стомашен карцином (СК) тотална гастректомия (ТГЕ), сравнена със субтотална (СТЕ), демонстрира ли предимства по отношение на онкологични резултати и полза за обща преживяемост (ОП)?

PICO 2. При резектабилен СК лапароскопска (ЛТГЕ) и роботизирана ТГЕ (РТГЕ), сравнени с отворена хирургия, демонстрират ли сравнима ефективност по отношение на онкологични резултати (R0, брой отстранени лимфни възли)?

PICO 3. За реконструкция след ТГЕ методът на *Roix*, сравнен с други методи за реконструкция, демонстрира ли превъзходство по отношение на постоперативни усложнения, дългосрочни следоперативни резултати и качество на живот?

PICO 4. При локален рецидив на СК след ендоскопска мукозна/субмукозна резекция или предходна частична резекция извършване на ТГЕ демонстрира ли онкологична полза?

PICO 5. При *de novo* олигометастатична болест със солитарна чернодробна метастаза от СК извършване на ТГЕ демонстрира ли полза за ОП?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Според ESMO на ТГЕ подлежат пациенти със СК в стадий IB-III, при които не може да се постигне чиста (R0) проксимална резекционна граница от 5 cm при интестинален тип и 8 cm при дифузен тип тумор (по *Lauren*).¹ Ръководството на NCCN препоръчва профилактична ТГЕ (без D2-лимфна

дисекция) за безсимптомни пациенти с анамнеза за фамилен херeditарен дифузен СК, на възраст между 18 и 40 години.² Методът се прилага и като палиативно лечение при нерезектабилни тумори с кървене, резистентно на консервативно лечение.³ Метаанализ на проспективни проучвания сравнява СТЕ с ТГЕ при 6303 пациенти с тумори, разположени в средна и дистална

трета на стомах, като заключението на авторите е, че СГЕ е онкологично издържана операция, дори при недиференцирани тумори и дифузни карциноми тип *Lauren*, само в случаи на постигнати чисти резекционни граници. ⁴ Резултатите от метаанализите установяват 5-годишна ОП при 49.6% (919/1852) от пациентите с ТГЕ и съотв. 55.9% (721/1290) със СГЕ, както и статистическа значима разлика по отношение на ОП между двете групи в полза на болните със СГЕ (RR 0.91; 95%CI 0.85-0.97, $p = 0.006$; ⁵ 0.62; 95%CI 0.43-0.89, $p = 0.009$) ⁶. Пациентите с ранен или локално авансирал СК, локализиран в дистална и средна трета на стомах, подлежат на ТГЕ само в случаи, при които СГЕ не постига чисти проксимални резекционни граници. Систематичен и метаанализ препоръчва ТГЕ при проксимални тумори на стомаха поради по-ниска честота на туморен рецидив (OR 0.53, $p = 0.004$) и многото недостатъци на проксималната гастректомия (ПГЕ) в сравнение с ТГЕ: по-висока честота на следоперативна морбидност (OR 0.11, $p < 0.00001$), рефлукс-езофажит (OR 0.04, $p < 0.00001$) и стеноза на анастомозата (OR 0.14, $p < 0.00001$). ⁷

PICO 2

Проспективни проучвания от Южна Корея и Япония (KLASS01⁸, JCOG0912⁹) доказват, че при дистален СК в стадий cT1N0 и cT1N1 лапароскопска хирургия е еквивалентна на отворена хирургия по отношение на сигурност и дългосрочна прогноза. Досега няма публикувано голямо про-

спективно проучване, касаещо ефективността на ЛТГЕ при ранен СК. На разположение са три проучвания, които анализират предимства на ЛТГЕ при ранен СК – проспективно проучване KLASS03¹⁰ (еднорамово) от Южна Корея, клинично проучване във фаза II JCOG1401¹¹ от Япония и контролирано рандомизирано проучване CLASS02¹² от Китай. Изводът от трите проучвания е, че ЛТГЕ е ефективен метод за лечение при пациенти с ранен СК, със сравними на отворената хирургия резултати, касаещи следоперативни усложнения (19.1-29%) и смъртност (0.6-1%). Дългосрочната полза от ЛТГЕ при ранен СК все още не е напълно потвърдена и подлежи на допълнителни проучвания. По правило ЛТГЕ при ранен СК трябва да се извършва от опитни хирурзи в рамките на клинични проучвания. Систематичен и метаанализ не установява статистически значима разлика между пациентите с ЛТГЕ и отворена гастректомия (ОГЕ) по отношение на туморен рецидив (RR 0.93; 95%CI 0.81-1.07, $p > 0.05$).¹³ В друг систематичен и метаанализ при ЛТГЕ се регистрират статистически достоверно по-малък брой отстранени лимфни възли (WMD -13.33; 95%CI-15.66 -11.00, $p < 0.00001$) и по-висока честота на следоперативна стеноза на анастомозата (OR 2.03; 95%CI 1.21-3.39, $p = 0.007$).¹⁴ Ползата от ЛТГЕ при пациенти с напреднал СК, подложени на неoadювантна химиотерапия, е обект на систематичен и метаанализ, но към момента липсват резултати от проспективни проучвания и данните са с висока честота на хетерогеност (I^2 62.2%, $p = 0.002$).¹⁵ Заключението на

NCCN от 2022 г. е, че ЛТГЕ при СК е перспективен метод с много предимства, който в западните страни се нуждае от допълнителни проучвания.² Роботизираната ТГ (РТГ) е атрактивен метод, но към момента не съществуват големи проспективни рандомизирани проучвания, доказващи нейната категорична ефективност. Рандомизирано контролирано клинично проучване от Китай сравнява роботизирана и лапароскопска дистална гастректомия при пациенти със СК в стадий cT1-cT4a N0 M0. Краткосрочните резултати в рандомизирани проучвания установяват по-ниска честота на следоперативни усложнения и повече отстранени лимфни възли при роботизирана резекция (17.6 ± 5.8 срещу 15.8 ± 6.6 , $p = 0.018$), като данните са с много нисък процент на несъответствие (7.7% срещу 16.9% , $p = 0.006$).¹⁶ Към настоящия момент РТГ при СК се нуждае от повече доказателства, за да бъде препоръчана за широко приложение.

РІСО 3

Типът реконструкция след ТГЕ (отворена/лапароскопска) зависи от състоянието на пациента и опитът на хирурга. В метаанализ се заключава, че езофаго-йеюноанастомозата (ЕЙА) по Roux, като антирефлуксна операция, е предпочитан метод за реконструкция след ТГЕ, в сравнение с останалите типове операции (OR 0.095; 95%CI 0.010-0.63 срещу OR 0.064; 95%CI 0.0037-0.84).¹⁷ В допълнение към ЕЙА по Roux се формира тънкочревен резервоар (jejunal pouch), за който се смята, че подобрява качеството на жи-

вот при пациентите. Резултати от друг метаанализ показват, че формирането на тънкочревен резервоар не демонстрира по-висока честота на следоперативни усложнения (OR 0.73; 95%CI 0.33-1.59) и рефлукс (OR 0.19; 95%CI 0.04-0.94) в сравнение с стандартната ЕЙА по Roux.¹⁸ В трети метаанализ се интерпретира ефективността на тънкочревния резервоар по отношение на неговите нутритивни възможности и свързаното с тях качество на живот.¹⁹

РІСО 4

Локален рецидив се дефинира като поява на нов тумор в остатъчен стомах след радикална ендоскопска резекция или гастректомия с лимфна дисекция. Възможността за радикална хирургията при локален рецидив се счита за най-важен прогностичен фактор, касаещ преживяемостта. Рискът от локален рецидив след ендоскопска субмукозна/мукозна резекция нараства в случаи, при които се установява положителна на туморни клетки хоризонтална резекционна линия на протежение $> 6\text{mm}$ и при туморен диаметър $> 2\text{cm}$.²⁰ Ендоскопската резекция трябва да се извършва, когато вероятността от наличие на метастази в лимфните възли е изключително ниска и когато размерът и мястото на лезията са податливи за анблок резекция. При локален рецидив след ендоскопска резекция е препоръчителна радикална стомашна резекция в комбинация с лимфна дисекция.²¹ Резекцията при напреднали случаи се разширява до ТГЕ, лимфна дисекция на неотстранените с предходната СГЕ/ПГЕ лимфни възли и блокова резекция

на засегнатите съседни органи. Често се регистрират метастатични лимфните възли в корена на мезентериума след предходна субтотална резекция, които трябва да бъдат отстранени.²² Систематичен анализ установява петгодишна обща преживяемост при 73.3% от болните с рецидив и извършена лапароскопска ТГЕ и 72.9% при пациентите с отворена операция ($p = 0.9406$).²³ Лапароскопската ТГЕ при рецидив трябва да бъде извършвана от експерти поради многото възможности от усложнения. При нерезектабилни случаи са препоръчителни палиативна резекция, байпас операции, поставяне на стент или хранителна йеюностомия.

РICO 5

Метаанализ установява достоверно по-добра преживяемост (23.7 месеца) при пациенти, при които са отстранени както първичен СК, така и чернодробни метастази, в сравнение с нерезецирани болни (7.6 месеца) (HR 0.83; 95%CI 0.78-0.90, $p < 0.001$).²⁴ Публикацията, анализираща 39 ретроспективни проучвания, показва, че едноетапно премахване на първичен тумор с резекция на солитарна чернодробна метастаза сигнификантно подобрява клиничната прогноза и преживяемостта ($p < 0.001$). Ранен Т- и N-стадий на СК, отсъствие на съдова инвазия, диаметър на метастаза < 5 cm, негативни чернодробни резекционни повърхности, нормален периоперативен

СЕА и СА 19-9 са добри прогностични фактори за оперативно лечение в комбинация със системна химиотерапия. Проучвания EORTC и JCOG, проведени през 2017 г. в 17 европейски страни и 55 научни центъра в Япония при пациенти със резектабилен СК и резектабилни чернодробни метастатични фокуси, препоръчват неoadjuvantна химиотерапия, последвана от хирургия както на първичен тумор, така и на метастатични огнища.²⁵ Като метакронни се определят чернодробни метастази, появили се най-малко 6 месеца след отстраняване на първичния тумор. Ретроспективни проучвания и метаанализ установяват, че пациенти с рецицирани метакронни чернодробни метастази са с по-добра обща преживяемост (22-26 месеца) в сравнение с тези, при които метастазите не са отстранени (3-7 месеца) (OR 2.09; 95%CI 1.21-3.60, $p = 0.008$).²⁶ Прогнозата при пациенти с метакронни метастази е значително по-добра в сравнение с тази при болни със синхронни метастази. В мултивариационен анализ е установено, че отсъствие на инвазия в стомашна сероза (HR 1; 95%CI 1.2-9.9, $p = 0.020$), солитарна метастаза (HR 1; 95%CI 1.6-16.0, $p = 0.005$) и радикална чернодробна резекция (HR 1; 95%CI 2.2-18.0, $p = 0.001$) са независими прогностични фактори, удължаващи общата преживяемост.²⁷

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p>РІСО 1</p> <p>При стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат тотална гастректомия в случаи, при които субтотална гастректомия не би осигурила чисти резекционни граници [умерено качество на доказателства].</p>
	<p>РІСО 2</p> <p>При ранен стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат минимално инвазивна тотална гастректомия със сравнима ефективност с отворена хирургия по отношение на онкологични резултати [високо качество на доказателства].</p>
	<p>РІСО 3</p> <p>След тотална гастректомия клиницистите трябва да обсъждат реконструкция по <i>Roix</i> със сравнима ефективност с други методи за реконструкция [умерено качество на доказателства].</p>
	<p>РІСО 4</p> <p>При рецидив на стомашен карцином след ендоскопска мукозна/субмукозна резекция клиницистите трябва да обсъждат стомашна резекция с лимфна дисекция, а при напреднали случаи – тотална гастректомия, лимфна дисекция и блокова резекция на засегнати съседни органи [ниско качество на доказателства].</p>
	<p>РІСО 5</p> <p>При стомашен карцином със солитарна чернодробна метастаза (диаметър < 5 cm) клиницистите биха могли да обсъждат тотална гастректомия с чернодробна резекция при избрани пациенти след неoadювантна химиотерапия с цел подобряване на обща преживяемост [ниско качество на доказателства].</p>
СЛАБА	



- **Лапароскопска тотална гастректомия трябва да се извършва от опитни хирурзи.**
- **Езофаго-йеюноанастомоза по Roux е препоръчителен метод за реконструкция след тотална гастректомия.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. NCCN. February 22, 2021; doi: 10.6004/jnccn.2022.0008
2. Brar SS, Mahar AL, Helyer LK, et al. Processes of care in the multidisciplinary treatment of gastric cancer: Results of a RAND/UCLA expert panel. *JAMA Surg* 2014; 149 (1): 18-25. doi:10.1001/jamasurg.2013.3959
3. Cui JK, Liu M, Shang XK. Hepatectomy for liver metastasis of gastric cancer: A meta-analysis. *Surg Innov* 2019; 26 (6): 692-697. doi: 10.1177/1553350619856491
4. Durán Giménez-Rico H, Diéguez Aguirre L, Ríos Pérez L, et al. Comparative study between total and subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: Meta-analysis of prospective and retrospective studies. *Cir Esp (Engl Ed)* 2020; 98 (10): 582-590. doi: 10.1016/j.ciresp.2020.05.028
5. Qi J, Zhang P, Wang Y, et al. Does total gastrectomy provide better outcomes than distal subtotal gastrectomy for distal gastric cancer? A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; 11 (10): e0165179. doi.org/10.1371/journal.pone.0165179
6. Kostov D, Kobakov G, Yankov D. Surgical treatment of liver metastases from gastric cancer. *Surgical Science* 2013; 4 (9) 393-400. doi: 10.4236/ss.2013.49077
7. Zhengyan Li, Bin Bai, Fengni Xie, et al. Distal versus total gastrectomy for middle and lower-third gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Intern J Surg* 2018; 53: 163-170. doi: 10.1016/j.ijss.2018.03.047
8. Wen L, Chen XZ, Wu B, et al. Total vs. proximal gastrectomy for proximal gastric cancer: A systematic review and meta – analysis. *Hepatogastroenterol* 2012; 59.114: 633-640; doi: 10.5754/hge11834
9. Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): A multicentre, non – inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (2): 142-151. doi: 10.1007/s10120-019-00929-9
10. Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage i gastric cancer: The KCLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5 (4): 506-513. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6727
11. Hyung WJ, Yang HK, Han SU, et al. A feasibility study of laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: A prospective multi-center phase II clinical trial, KCLASS 03. *Gastric Cancer* 2019; 22 (1): 214-222. doi: 10.1186/s13063-018-2790-5
12. Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Single-arm confirmatory trial of laparoscopy assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401. *Gastric Cancer* 2019; 22 (5): 999-1008. doi: 10.1007/s10120-019-00929-9
13. Liu F, Huang C, Xu Z, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic vs open total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: The CLASS02 multicenter randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6 (10): 1590-1597. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3152
14. Oh Y, Kim MS, Lee YT, et al. Laparoscopic total gastrectomy as a valid procedure to treat gastric cancer option both in early and advanced stage: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46 (1): 33-43. doi: 10.1016/j.ejso.2019.08.018

15. Zhu Z, Li L, Xu J, et al. Laparoscopic versus open approach in gastrectomy for advanced gastric cancer: A systematic review. *World J Surg Oncol* 2020; 18 (1): 126. doi.org/10.1186/s12957-020-01888-7
16. Tian P, Liu Y, Bian S, et al. Laparoscopic proximal gastrectomy versus laparoscopic total gastrectomy for proximal gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021; 10: 607922. doi.org/10.3389/fonc.2020.607922
17. Lu J, Zheng CH, Xu BB, et al. Assessment of robotic versus laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2021; 273 (5): 858-867. doi: 10.1097/SLA.0000000000004466
18. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association DWG, Review P. Korean practice guideline for gastric Cancer 2018: An evidence-based, multi-disciplinary approach. *J Gastric Cancer* 2019; 19 (1): 1-48. doi: 10.5230/jgc.2019.19.e8
19. Gertler R, Rosenberg R, Feith M, et al. Pouch vs. no pouch following total gastrectomy: Meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (11): 2838-2851. doi: 10.1038/ajg.2009.456
20. Wang G, Ceng G, Zhou B, et al. Meta-analysis of two types of digestive tract reconstruction modes after total gastrectomy. *Hepatogastroenterol* 2013; 60 (127): 1817-1821. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.3093
21. Hiroyuki Ono, Kenshi Yao, Mitsuhiro Fujishiro et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Digestive Endoscopy* 2021; 33: 4-20. doi: 10.1111/den.13883
22. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017; 20 (1): 1-19. doi: 10.1007/s10120-011-0041-5
23. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14 (2): 101-12. doi: 10.1007/s10120-011-0041-5
24. Liao G, Wen S, Xie X, et al. Laparoscopic gastrectomy for remnant gastric cancer: Risk factors associated with conversion and a systematic analysis of literature. *Int J Surg* 2016; 34: 17-22. doi: 10.1016/j.ijso.2016.08.013
25. Gavriilidis P, Roberts KJ, de'Angelis N, et al. Gastrectomy alone or in combination with hepatic resection in the management of liver metastases from gastric cancer: A systematic review using an updated and cumulative meta – analysis. *J Clin Med Res* 2019; 11 (8): 600. doi: 10.14740/jocmr3925
26. Kataoka K, Kinoshita T, Moehler M, et al. Current management of liver metastases from gastric cancer: What is common practice? New challenge of EORTC and JCOG. *Gastric Cancer* 2017; 20 (5): 904-912. doi: 10.1007/s10120-017-0696-7
27. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; Sep. 27 (Suppl 5): 38-49; doi: 10.1093/annonc/mdp122

4. 5. МУЛТИВИСЦЕРАЛНА РЕЗЕКЦИЯ

Никола ВЛАДОВ, Цветан ТРИЧКОВ

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

PICO 1. При пациенти със стомашен карцином (СК) извършване на R0-мултивисцерална резекция (МВР), сравненас R1-резекция, демонстрира ли полза за преживяемост?

PICO 2. При СК със suspectни адхезии към съседни органи извършване на МВР демонстрира ли оптимални онкологични резултати?

PICO 3. При МВР за СК броят на резецирани органи корелира ли с дългосрочни резултати?

PICO 4. При МВР за СК определяне на N-стадий корелира ли с преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

В систематичен анализ са включени 17, предимно ретроспективни мо-ноцентрични, проучвания, обхващащи 1343 пациенти.¹ R0-резекция е извършена в 58% до 100% от пациентите. Четири проучвания съобщават за статистически значимо предимство за преживяемост, когато МВР се извършва с R0-, в сравнение с R1-резекция. За преживяемост при пациенти, подложени на МВР с позитивни резекционни линии, е доказано, че е достоверно по-ниска в сравнение с тази при претърпели R0-резекция. Лошите резултати се асоциират както с макро-, така и с микроскопски позитивни

резекционни линии. Не се установява 5-годишна преживяемост при три се-рии, съобщаващи за МВР с резидуален тумор, а при пациенти с постигната R0-резекция тя е между 11.1% и 45%. При пациенти с R1 след МВР прежи-вяемостта е както при случаи, не подлежащи на оперативна интервенция (палиативни процедури). Не е доказано, че R1/R2 – стандартна стомашна резекция е показана при положение, че R0-МВР е безопасна и технически осъществима.¹ Мултицентрично ретроспективно проучване от САЩ (2020) установява 347 пациенти, при които е извършена МВР поради СК. Позитивната резекционна линия (R1; HR 1.49; 95%CI 1.11-2.00) и разпростра-

неното лимфно ангажиране (N3; HR 1.97; 95%CI 1.33-2.91) се асоциират с намалена ОП.² Друго мултицентрично, кохортно ретроспективно проучване от САЩ, включващо 159 пациенти, претърпели МВР поради СК, посочва, че постигане на R0-резекция остава най-важен фактор при лечение на това заболяване (R1-резекционна линия; HR 1.20; 95%CI 0.77-2.07, $p = 0.41$).³ Мултицентрично италианско обсервационно проучване, включващо 112 пациенти, претърпели МВР, показва сигнификантна разлика при R0-, сравнени с R1-случаи ($p < 0.001$). При R0-пациенти се наблюдава 43.7% 5-годишна преживяемост, докато при R1 – и R2-случаи тя е съотв. 1.4% и 0% ($p < 0.001$). Регресионният анализ на Сох потвърждава ролята на резекционните линии като рисков фактор, свързан с преживяемост. Изследването установява, че пациентите с R+ умират 1.81 пъти по-често от тези с R0-резекция (95%CI 1.36-2.39, $p < 0.001$).⁴

РІСО 2

В систематичен анализ са включени 17, предимно ретроспективни моноцентрични, проучвания, обхващащи 1343 пациенти.¹ В групата, подложени на МВР с цел R0-резекция, процентът на пациенти с патологично потвърждение за Т4-болест варира от 28.9% до 89%. В мултицентрично проучване от САЩ при 52.4% ($n = 232$) е установен рТ4а, а при 47.6% ($n = 211$) – рТ4б статус. Общата средна ОП е 22.6 (IQR 10.4-46.3) и 17.7 (IQR 8.8-39.2) месеца, съотв. за рТ4а и рТ4б групата ($p = 0.21$).² Дезмопластичната

перитуморна реакция при Т3/Т4а (HR 2.28; 95%CI 1.44-3.59, $p < 0.001$) може лесно да се сбърка с истинска аденокарциномна инфилтрация при Т4б (HR 2.64; 95%CI 1.63-4.28, $p < 0.001$), което да доведе до извършването на МВР. В тези случаи хирурзите се опитват да избегнат R1-резекция, перитонеална дисеминация или засягане на целостта на съседен орган.³

РІСО 3

В систематичен анализ са включени 17, предимно ретроспективни моноцентрични, проучвания, обхващащи 1343 пациенти.¹ При МВР за СК може да се прибегне до премахване на два или повече органа, заедно със стомах, в преследване на чисти резекционни линии. Пациенти, подложени на МВР с два или повече органа, имат повече хирургични усложнения спрямо възраст, коморбидност и стадий, което е възможно обяснение за намалена преживяемост в тази група. Съобщава се за увеличение на усложненията с тенденция към по-ниска 5-годишна преживяемост при сравняване на едно-, две- и три-органни резекции. При налична R0-резекция няма сигнификантна разлика в преживяемостта, независимо от брой на резецирани органи. При резекция на повече от два органа, пациентите с R0-резекция имат по-добра преживяемост в сравнение с тези, при които е извършена палиативна процедура. Ако е възможно резециране на два или повече органа с цел постигането на R0-МВР, тя трябва да бъде осъществена, въпреки възможни оперативни рискове.¹ Мултицентрично, италианско

обсервационно проучване установява, че броят на резецирани органи няма статистическо отношение за преживяемостта (Cox Regression, $p = 0.49$). От това следва, че ангажирането на няколко органа не трябва да бъде контраиндикация за операция.⁴

РІСО 4

В систематичен анализ са включени 17, предимно ретроспективни моноцентрични, проучвания, обхващащи 1343 пациенти.¹ Пациенти с рN3-болест при МВР показват по-лоша преживяемост спрямо група, при които е извършена стандартна стомашна резекция. Наблюдава се статистически значима разлика в 5-годишната преживяемост между пациенти с N3-болест, претърпели R0-МВР, в сравнение с R1 или с палиативни процедури. Мултицентрично проучване от САЩ установява, че пациенти с позитивна

резекционна линия (R1; HR 1.49; 95%CI 1.11-2.00) и разпространено лимфно ангажиране (N3; HR 1.97; 95%CI 1.33-2.91) се асоциират с намалена ОП.² Друго ретроспективно, мултицентрично северно американско проучване също представя екстензивното лимфно ангажиране (N3) като неблагоприятен прогностичен фактор за ОП (HR 2.10; 95%CI 1.43-3.09, $p < 0.001$).³ Мултицентрично, италианско обсервационно проучване, включващо 112 пациенти, претърпели МВР, разглежда лимфния статус като индикатор за преживяемост (pN0 53.3% срещу pN+ 21.5%; $p = 0.006$). Също така регресионният анализ на Cox потвърждава ролята на N-статуса като фактор, засягащ преживяемостта; N+ оказва значимо влияние върху ОП (HR 1.83; 95%CI 1.42-2.36, $p < 0.001$).⁴

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При пациенти с локално авансирал стомашен карцином клиницистите трябва да осъществяват R0-мултивисцерална резекция с цел сигнификантно удължаване на преживяемостта [умерено качество на доказателства].

РІСО 2

При локално авансирал стомашен карцином, суспектен за туморна адхезия, клиницистите трябва да извършват мултивисцерална резекция поради опасност от резидуален тумор или перитонеална дисеминация [ниско качество на доказателства].

СИЛНА	<p>RICO 3</p> <p>При мултивисцерална резекция за стомашен карцином клиницистите трябва да преследват чисти резекционни линии (R0), независимо от брой на резецирани органи [много ниско качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>RICO 4</p> <p>При избрани пациенти с cN3-лимфен статус клиницистите биха могли да обсъждат въздържане от мултивисцерална стомашна резекция поради по-лоша преживяемост [ниско качество на доказателства].</p>



При локално авансирал стомашен карцином мултивисцерална резекция трябва да се извършва единствено във високо специализирани центрове при стриктно селектирани пациенти след мултидисциплинарно обсъждане и неoadювантна химиотерапия с цел по-добър контрол на болестта и постигане на чисти резекционни линии.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Tran T, Worhunsky D, Norton J, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: Results from the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: 840-847. doi:10.1245/S10434-015-4694-X
2. Aversa JG, Diggs LP, Hagerty BL, et al. Multivisceral resection for locally advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2021; 25 (3): 609-622. doi:10.1007/S11605-020-04719-Y/FIGURES/5
3. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: A systematic review. *Gastric Cancer* 2012; 15 (Suppl.1). doi:10.1007/s10120-011-0074-9
4. Pacelli F, Cusumano G, Rosa F, et al. Multivisceral resection for locally advanced gastric cancer: An Italian multicenter observational study. *JAMA Surg* 2013; 148 (4): 353-360. doi:10.1001/2013.JAMASURG.309

4. 6. D1/D2 ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ*Никола ВЛАДОВ, Цветан ТРИЧКОВ***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При резектабилен стомашен карцином (СК) обемът на лимфна дисекция (D1 срещу D2) корелира ли с точност на стадиране (брой на дисецирани лимфни възли), превенция на локорегионален рецидив (ЛРР) и болест-специфична преживяемост (БСП)?

PICO 2. При високо рискови пациенти с резектабилен СК извършване на D2-, сравнена с D1-лимфна дисекция, демонстрира ли сравними периперативни резултати и преживяемост?

PICO 3. При резектабилен СК рутинна дистална панкреато-спленектомия (ДПС) в хода на D2-дисекция подобрява ли онкологичните резултати?

PICO 4. При пациенти с резектабилен СК извършване на D2- плюс парааортална лимфаденектомия (D2 + ПАА), сравнена със самостоятелна D2-лимфна дисекция (D2-ЛА), демонстрира ли хирургична и онкологична полза?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**PICO 1**

В обзор с ретроспективен дизайн са анализирани 297 пациенти в D1-подгрупа и 556 пациенти в D2-подгрупа. Средният брой дисецирани лимфни възли (ДЛВ) варира от 7.9 ± 6.8 до 27.2 ± 12.5 в D1-групата, докато в D2-групата са между 17.6 ± 9.2 и 31.2 ± 13.9 . Документиран е по-висок брой ДЛВ в полза на D2-групата (SMD -0.772, 95%CI -1.222 – -0.322). Установява се, че ДЛВ са повече в D2-групата, отколкото в D1 (31.2 срещу 27.2 , $p = 0.04$).

Посочва се, че лимфната дисекция е сигнификатно по-голяма при D2-групата, което е и предпоставка за по-точно стадиране на лимфен статус.¹ В метаанализ от 2013 г. са включени 12 рандомизирани клинични проучвания (РКП) и 22 серии, които обхващат 3573 пациенти. Показателят HR при РКП е налице в три от тях (1332 пациенти), като общото HR е 0.79 и показва, че D2- дисекция снижава честотата на рецидиви при пациенти със СК. Сигнификантна преживяемост без рецидив (ПБР) е установена в полза

на D2-лимфаденектомия (HR 0.79; 95%CI 0.69-0.91, $p = 0.0009$). Установена е статистически значима хетерогенност между проучванията (I^2 76%, $p = 0.01$).² Систематичен анализ от 2022 г. посочва, че при СК в стадий T1b – T4 дистална, субтотална или тотална гастректомия с адекватна лимфна дисекция (D2) трябва да се приеме за стандартна практика. Освен това, адекватна перигастрална лимфна дисекция и дисекция по хода на големите съдове са важни за стадиране и прогноза на болестта. В 8-ма редакция на TNM класификацията на AJCC се препоръчва дисекция на най-малко 16 регионални лимфни възли за адекватно патологично стадиране, като е желателно те да бъдат повече от 30.³ В систематичен анализ на *Mocan et al.* се цитират данни от 15-годишно проследяване след рандомизирано холандско D1/D2 проучване и се доказва, че БСП е достоверно по-висока при пациенти, претърпели D2- срещу D1-лимфаденектомия, но без ползи за дългосрочни резултати.⁴ Значително по-добра БСП е наблюдавана при D2- в сравнение с D1-резекции в систематичен Cochrane анализ (HR 0.81; 95%CI 0.71-0.81; 95%CI 0.71-0.92), въпреки че процентът на смъртност е по-висок в групата на D2-резекция (RR 2.02; 95%CI 2.02; 95%CI 1.34-3.04).⁵

PICO 2

Два метаанализа интерпретират обща честота на усложнения, анализирана в 5 серии с 1549 пациенти (D1 – 656; D2 – 617), и показват, че те са сигнификантно завишени в групата на D2 (RR 1.83; 95%CI 1.51-2.21, $p <$

0.00001), без статистически значима хетерогенност.^{6,7} Резултатите за всички параметри дават достоверно предимство на D1- пред D2-лимфаденектомията, с изключение на тромбоемболията. В четири серии (1149 пациенти, D1 – 456; D2 – 417) се регистрира повишена честота на реоперации за сметка на разширена лимфна дисекция (RR 2.27; 95%CI 1.51-3.41, $p < 0.0001$). Проучвания на Surgical Cooperative Group и Dutch Gastric Cancer Group показват, че по-високата морбидност при D2 се дължи в голяма степен на резекцията на дистален панкреас и далак. В друг систематичен анализ се посочват противоречиви резултати за усложнения.⁵ Две рандомизирани контролирани серии установяват, че D2-резекциите са с по-неблагоприятни краткосрочни резултати от D1, с по-висока следоперативна (30-дневна) смъртност (RR 2.23; 95%CI 1.45-3.45) и с достоверно по-висок процент на постоперативни усложнения (RR 2.13; 95%CI 1.66-2.74). От друга страна, две нерандомизирани проучвания установяват, че смъртността е достоверно по-ниска при D2 (RR 0.65; 95%CI 0.45-0.93), без да съобщават за разлика при постоперативни усложнения. Една серия установява, че при D2-резекции се откриват подобни резултати за смъртност спрямо тези от нерандомизирани серии (95%CI 2.4-3.9%). Авторите допускат, че по-високата честота на компликации е поради неопитност на хирурзите за извършване на D2-стомашни резекции.⁵ Друг метаанализ показва, че при 6 мултицентрични проучвания се посочва сигнификантно по-висока честота на компликации

и статистически значима 30-дневна смъртност в D2-групата.⁸ И тези автори допускат, че е възможно хирургичният опит да е независим рисков фактор за прогнозиране на смъртност. В скорошен систематичен анализ се цитира мнението на някои автори, че онкологичната полза от разширената лимфна дисекция има недостатъците на повишена следоперативна заболеваемост и смъртност.⁴ От друга страна, препоръките на японски автори са за разширена лимфна дисекция, като съобщават за съпоставими резултати между двете групи, особено когато се извършват от опитни екипи. В метаанализа на *Yang et al.* при 8 включени серии се посочва сигнификантно по-високи постоперативни компликации и периоперативна смъртност в групата на D2-стомашни резекции.⁹ Едно италианско фаза II проучване избягва субективни критерии и включва само хирурзи с богат опит в стомашна онкохирургия: при 191 пациенти с D2-лимфаденектомия (със запазване на далака) авторите показват сходни нива на компликации след D1- и D2-дисекция (12.0% срещу 17.9%, $p = 0.178$), както и сравними резултати при 30-дневната следоперативна смъртност (3.0% срещу 2.2%, $p = 0.72$).⁴ Това проучване за първи път доказва, че D2-дисекцията има същата постоперативна смъртност и морбидност както при D1. Въпреки че предходни метаанализи посочват по-висока честота на усложненията и смъртността при D2, субанализи на *Seevaratnam et al.* показват, че старите проучвания фаворизират D1 поради по-добри краткосрочни резултати.⁷ От друга страна обаче, новите

серии посочват ясно съпоставими резултати между D1- и D2-резекциите, съветвайки, че разширена лимфна дисекция може да се извършва без сигнификантно повишен постоперативен риск. *Tanizawa et al.* визират хетерогенност на краткосрочните резултати в различните докладвани серии и доказват, че при опитни хирурзи във високоспециализирани центрове постоперативни усложнения и 30-дневна смъртност са напълно съпоставими между групите на D1- и D2-дисекция.¹⁰ В метаанализ на *Lustosa et al.* са налични четири серии (1387 пациенти), при които е анализирана 5-годишна преживяемост⁶: пациенти с D1-резекция не показват сигнификантна разлика спрямо D2 (RR 1.00; 95%CI 0.87-1.16, $p < 0.97$), без статистически данни за хетерогенност ($p = 0.34$, $I^2 0\%$). В друг систематичен анализ нито едно от мултицентричните рандомизирани проучвания не съобщават за сигнификантност при 5-годишна преживяемост между D1 и D2 (RR 0.92; 95%CI 0.83-1.02).⁵ В холандско проучване, където средната продължителност на проследяване е 15 години, преживяемостта е без сигнификантна разлика – 21% за D1 и 29% за D2-групата. В друг метаанализ липсва разлика в 5-годишната преживяемост между двете групи, и авторите поставя под въпрос самата обосновка за извършване на агресивна D2-гастректомия поради по-високата честота на усложнения и смъртност при неопитни хирурзи.⁸ Повечето западни автори смятат, че разширена лимфна дисекция няма предимства за ОП, а ангажираните АВ-и са по-скоро предиктори, отколкото фактори,

определящи дългосрочни резултати. Японски автори смятат, че при D2-резекция 5-годишната преживяемост е значително по-висока поради превенция на локо-регионални рецидиви.⁴ Холандска група за стомашен карцином рандомизира D1- и D2-дисекции в две групи (общо 711 пациенти), като D1-лимфаденектомията е насочена към перигастрални лимфни възли, а разширената D2 включва допълнителна дисекция около трункус целиакус и рутинно е извършена дистална панкреатектомия със спленектомия. Не се установява разлика в 5-годишната преживяемост между двете групи (34% в D1 срещу 33% в D2). Заключението на авторите е, че рутинно извършената D2-лимфаденектомия няма ползи за дългосрочна преживяемост. Анализът на SEER данни показва, че ползи за преживяемост се наблюдават при пациенти със стомашни резекции, които имат повече от 15 дисецирани лимфни възли. В метаанализа на *Seevaratnam et al.* се потвърждава, че няма сигнификантна разлика за преживяемост, а в някои серии дори се дава предимство на D2-коhortата, най-вероятно поради по-малък процент на локални рецидиви.⁷ Тази корелация е потвърдена и в обзори на *Tanizawa* и *Yang*.^{9,10} Метаанализ на *Lustosa et al.* сравнява оперативно време, брой на реоперации и продължителност на болничен престой между двете групи на лимфна дисекция и показва статистически значими разлики в полза на D1-резекции.⁶ В друг метаанализ *Memon et al.* също интерпретират тези фактори и от всичките 6 проучвания при 5 се отчита достоверно по-дълъг

болничен престой за група D2 в сравнение с D1.⁸ Като причини се изтъкват продължителни и по-сложни хирургични процедури, повече периперативни усложнения, по-висока честота на ревизии и по-чести хемотрансфузии. Периперативните хемотрансфузии оказва негативно влияние върху продължителността на болничен престой и увеличават броя на периперативни усложнения и смъртност. Четири от 6 проучвания представят честотата на реоперациите и резултатите разкриват статистически значима разлика за групата с D2-резекции.

РІСО 3

В систематичен анализ на *Tanizawa et al.* нито една серия не доказва ползи за преживяемост след ДПС в хода на стомашна резекция.¹⁰ Интервенцията е извършена при 56% от пациентите в групата на D2, като се установява, че има подчертан неблагоприятен ефект върху постоперативните усложнения (58% срещу 30%; $p = 0.001$) и смъртност (16% срещу 9%; $p = 0.01$). В проучване Dutch trial ДСП е извършена при 108 пациенти в D1- и D2-групи, а усложненията и смъртността са съответно 40% и 12% (RR 3.43; 95%CI 2.49-4.72). В проучване JCOG 9501 ДСП е идентифицирана като сигнификантен независим рисков фактор за постоперативни усложнения. Заключението на авторите е, че ДСП трябва да се извършва само, когато има директна туморна инвазия към панкреас или слезка.¹⁰ Същият анализ показва подобни резултати и за изолирана спленектомия в хода на разширена

лимфна дисекция при СК. В проучване JCOG 9501 и IGCSG (III) е докладвана ниска честота на постоперативна смъртност, тъй като е извършвана панкреато-съхраняваща спленектомия. Авторите заключават, че спленектомия в хода на D2-резекция е надеждна и сигурна процедура, но без данни за корелация с преживяемост. Спленектомия е от решаващо значение при радикална резекция на тумори, разположени в проксимална част на стомаха, където може да подобри прогнозата. При други серии от Чили и Южна Корея 5-годишната преживяемост е 42% за спленектомия и 36% при стандартна стомашна резекция, без достоверна разлика между двете кохорти ($p > 0.5$). Подобни резултати са докладвани и в други южнокорейски серии.¹⁰ В метаанализ на *Seevaratnam et al.* се посочва, че недостатък на D2-дисекцията в по-ранни проучвания е необходимост от резекция на дистален панкреас и далак.⁷ За улесняване на лимфна дисекция при метастатични лимфни възли по протежение на лиенална артерия (N11) или в десен парагастрален регион (N1) дизайнът на Hong Kong Trial извършва комбинирана резекция на орган (анблок), включваща хемипанкреато – спленектомия или тотална гастректомия, или и двете. При оценка на D1- и D2- резекции, съхраняващи далак и дистален панкреас, се вижда, че периперативната смъртност не се различава сигнификантно между отделните групи. Когато се сравнява постоперативна смъртност само в D2-група, всички пациенти със запазен далак/панкреас са със достоверно по-нисък риск (RR 0.34, $p = 0.02$) в сравне-

ние с претърпели мултиорганна резекция. Заключениеето на авторите е, че по-високата ранна смъртност, докладвана при D2 в по-стари проучвания, е силно повлияна от ДСП. Постоперативните компликации и смъртност са по-високи при пациенти с ДПС главно поради развитие на постоперативна панкреатична фистула. Докладвани са 5-годишна преживяемост от 40.7% (ДСП), 55.9% (спленектомия) и 54.2% (монорезекция). При мултивариационен анализ е установено, че ДСП и спленектомия сами по себе си не са независими фактори за преживяемост, което предполага, че ДСП увеличава заболяемостта, без да подобрява преживяемостта.⁷

РІСО 4

В метаанализ на *Zou et al.* от 2020 г. са включени 8 ретроспективни, наблюдателни кохортни проучвания. Всички те са публикувани между 2003 и 2014 г. с брой на включените пациенти между 117 и 1792.¹¹ Седем серии анализират 5-годишна преживяемост при D2-ЛД и D2 + ПАЛ, като резултатите не показват сигнификантна разлика между двете изследвани групи (HR 1.00; 95%CI 0.97-1.03, $p = 0.897$, I^2 64.9%). При изследване на периперативни резултати не се установи сигнификантност спрямо 30-дневна смъртност между двете групи (R 1.17; 95%CI 0.66-2.10, $p = 0.590$, I^2 0.0). В допълнение на това, общият процент на усложнения показва, че D2 + ПАЛ не повишава сигнификантно риска от следоперативни усложнения (RR 1.15; 95%CI 0.83-1.59, $p = 0.411$, I^2 35.5%). Извършването на D2 + ПАЛ не повишава честотата на услож-

ненията спрямо D2-ЛД, но и не носи ползи за преживяемост.¹¹ Метаанализ от 2010 г. анализира три рандомизирани клинични проучвания, включващи общо 1067 пациенти, разделени в две групи – D2-ЛД (539) и D2 + ПАЛ (528).¹² Не се установява сигнификантност за 5-годишна преживяемост между двете

групи (RR 1.03; 95%CI 0.931.14, $p = 0.62$). За 30-дневната смъртност също не се установява статистическа значимост (RR 1.03; 95%CI 0.432.46, $p = 0.95$). Оценката на обща постоперативна морбидност не показва статистически значима разлика между D2-ЛД и D2 + ПАЛ (RR 1.19; 95%CI 0.831.71, $p = 0.35$).¹²

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При резектабилен стомашен карцином клиницистите трябва да извършват D2-лимфна дисекция с цел адекватно стадиране на болестта и удължаване на преживяемост без локорегионален рецидив [високо качество на доказателства] и на болест-специфична преживяемост [умерено качество на доказателства].

РІСО 2

При резектабилен стомашен карцином с висок периоперативен риск клиницистите трябва да обсъждат извършване на D1- вместо D2-стомашна резекция с оглед по-добри периоперативни резултати [умерено качество на доказателства] и обща преживяемост [високо качество на доказателства].

РІСО 3

За нуждите на разширена лимфна дисекция при стомашен карцином на клиницистите не се препоръчва рутинно извършване на дистална панкреато-спленектомия, освен в случаи на директна туморна инвазия [високо качество на доказателства].

РІСО 4

При пациенти с резектабилен стомашен карцином на клиницистите не се препоръчва извършване на D2- плюс парааортална лимфна дисекция поради сравними хирургични и онкологични резултати с D2-лимфна дисекция [високо качество на доказателства].



- **D2-лимфна дисекция е метод на избор при стомашен аденокарцином.**
- **Извършване на D1-резекция се препоръчва единствено при пациенти с лош пърформанс статус или при стадий T1bN0 или T1aN0/R1/LV1 след ендоскопска субмукозна дисекция.**
- **Не се наблюдава повишен процент на постоперативни усложнения и смъртност при D2-стомашни резекции при условие, че са извършени от квалифицирани хирурзи, преминали кривата на обучение.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Panda SK, Sahoo PK, Agarwala SK, et al. Evolution of treatment in gastric cancer – a systematic review. *J Egypt Natl Cancer Inst* 2022 34(1). 2022; 34 (1): 1-5. doi:10.1186/S43046-022-00114-7
2. Mocan L. Surgical Management of Gastric Cancer: A Systematic Review. *J Clin Med* 2021; 10 (12): 2557. doi:10.3390/JCM10122557
3. McCulloch P, Nita M, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD001964. doi:10.1002/14651858.cd001964
4. Chen XZ, Hu JK, Zhou ZG, et al. Meta-analysis of effectiveness and safety of D2 plus para-aortic lymphadenectomy for resectable gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2010; 210 (1): 100-105. doi:10.1016/J.AMCOLLSURG.2009.09.033
5. Lustosa SAS, Saconato H, Atallah AN, et al. Impact of extended lymphadenectomy on morbidity, mortality, recurrence and 5-year survival after gastrectomy for cancer. Meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Cir Bras* 2008; 23 (6): 520-530. doi:10.1590/S0102-86502008000600009
6. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1 (SUPPL.1). doi:10.1007/S10120-011-0110-9
7. Memon MA, Subramanya MS, Khan S, et al. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2011; 253 (5): 900-911. doi: 10.1097/SLA.0B013E318212BFF6
8. Yang SH, Zhang YC, Yang KH, et al. An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. *Am J Surg* 2009; 197 (2): 246-251. doi:10.1016/J.AMJSURG.2008.05.001
9. Tanizawa Y, Terashima M. Lymph node dissection in the resection of gastric cancer: review of existing evidence. *Gastric Cancer* 2010; 13 (3): 137-148. doi:10.1007/S10120-010-0560-5
10. Lorenzon L, Giudicissi R, Scatizzi M, et al. D1-plus vs D2 nodal dissection in gastric cancer: A propensity score matched comparison and review of published literature. *BMC Surg* 2020; 20 (1): 1-9. doi:10.1186/S12893-020-00714 - X/FIGURES/5
11. Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: A meta-analysis. *J Surg Oncol* 2013; 107 (8): 807-814. doi:10.1002/JSO.23325
12. Zou S, Zhong X, Zhang J, et al. The effectiveness and safety of D2 plus para-aortic lymphadenectomy for resectable gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Res Square* 2020. doi:10.21203/RS.2.21493/V2

4. 7. МИНИИНВАЗИВНА ХИРУРГИЯ*Николай БЕЛЕВ***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При пациенти със стомашен карцином (СК) лапароскопска дистална гастректомия (ЛДГ), сравнена с отворена дистална гастректомия (ОДГ), подобрява ли постоперативните усложнения, смъртост и хирургични резултати?

PICO 2. При пациенти със СК тотално лапароскопска дистална гастректомия (ТЛДГ), сравнена с лапароскопски асистирана дистална гастректомия (ЛАДГ), подобрява ли постоперативни усложнения, свързани с анастомоза (инсуфициенция, стеноза, кървене), общи усложнения, хирургични резултати и постоперативно възстановяване?

PICO 3. При пациенти със СК лапароскопска тотална гастректомия (ЛТГ), сравнена с отворена тотална гастректомия (ОТГ), подобрява ли постоперативен морбидитет, морталитет, постоперативни резултати и функционално възстановяване?

PICO 4. При пациенти с локално авансирал СК лапароскопска гастректомия с D2-лимфна дисекция (ЛГД2), сравнена с отворена гастректомия с D2-лимфна дисекция (ОГД2), демонстрира ли сравними онкологични и хирургични резултати?

PICO 5. При пациенти с локално авансирал СК прилагане на ЛГД2, сравнена с ОГД2, демонстрира ли сравними дългосрочни резултати по отношение на обща преживяемост (ОП), преживяемост без болест (ПББ) и туморни рецидиви?

PICO 6. При пациенти с ранен и авансирал СК прилагане на ЛТГ, сравнена с ОТГ, демонстрира ли еквивалентни краткосрочни и дългосрочни резултати?

PICO 7. При пациенти със СК робот-асистирана гастректомия (РАГ), сравнена с лапароскопски асистирана гастректомия (ЛАГ), демонстрира ли превъзходство по отношение на краткосрочни онкологични и постоперативни резултати?

PICO 8. При пациенти със СК роботизирана гастректомия (РГ), сравнена с лапароскопска гастректомия, подобрява ли честота на постоперативни усложнения, периоперативна смъртност и дългосрочни онкологични резултати (ОП, преживяемост без рецидив (ПБР) честота на рецидиви)?

PICO 9. При възрастни пациенти със СК приложение на ЛГ в сравнение с ОГ демонстрира ли ползи по-отношение на хирургични (оперативни и постоперативни) резултати и постоперативни усложнения?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА**PICO 1**

В метаанализ са включени 25 проучвания – 6 рандомизирани контролирани (РКП) и 19 нерандомизирани контролирани проучвания (НРКП) с участие на 3055 пациенти (1658 с ЛДГ и 1397 с ОДГ). В резултатите ЛДГ се свързва с удължено оперативни време (WMD 48.3 мин.; $p < 0.001$) и по-малко общи усложнения (OR 0.59; $p < 0.001$), медицински усложнения (OR 0.49; $p = 0.002$), малки хирургични усложнения (OR 0.62; $p = 0.001$), по-малка изчислена кръвозагуба (WMD -118.9 mL; $p < 0.001$), по-кратък болничен престой (WMD - 3.6 дни; $p < 0.001$). Периоперативната смъртност и големите усложнения са подобни при двете групи болни. Пациентите с ОДГ имат значимо по-голям брой на изследвани лимфни възли (WMD 3.9 възли; $p < 0.001$), въпреки че делът на пациенти с по-малко от 15 изследвани лимфни възли е подобен при ЛДГ и ОДГ (OR 1.26, $p = 0.09$).¹ Метаанализ със селектирани пет РКП сравнява постоперативни резултати и усложнения след ЛДГ и ОДГ за лечение на СК. Общо 326 пациенти са включени в проучването като 164 са претърпяли ЛДГ, а 162 са след ОДГ. Установена е значимо по-малък обем на интраоперативна кръвозагуба, по-кратък болничен престой и намалена честота на усложнения при ЛДГ. Няма разлика по отношение на възстановяване на оралния прием, честота на туморни рецидиви и смъртност. Оперативното време е значимо по-дълго, а броят на изследвани лимфни възли е по-малък при ЛДГ.²

PICO 2

В метаанализ са включени 4562 пациенти със СК, анализирани в 24 НРКП и в едно РКП.³ Резултатите сочат еднакви общи усложнения и честота на инсуфициенция на анстомоза при болни с ТЛДГ и ЛАДГ. Въпреки тези данни, краткосрочните резултати (кръвозагуба, време на прием на течна храна, употреба на аналгетици и постоперативни нива на CRP) са с по-добри параметри при пациенти с ЛТДГ. В 25 проучвания се изследва оперативно време, а 21 проучвания анализират кръвозагуба и брой на изследвани лимфни възли. Метаанализът показва липса на достоверна разлика по отношение на оперативно време в условия на ТЛДГ и ЛАДГ (WMD 4.51; 95%CI 13.93-4.92, I^2 95%, $p = 0.35$). В контраст на тези резултати кръвозагубата при ЛТДГ е достоверно по-малка в сравнение с тази при ЛАДГ (WMD 35.67; 95%CI 61.09-10.25, I^2 97%, $p = 0.006$) и по-голям брой изследвани лимфни възли (WMD 2.10; 95%CI 0.78-3.41, I^2 69%, $p = 0.002$) при ТЛДГ в сравнение с ЛАДГ, като последната констатация не е статистически значима (WMD 0.41; 95%CI 0.44-1.26, I^2 0%, $p = 0.34$). По отношение на постоперативни резултати 17 проучвания представят данни за първи флатус, 15 проучвания показват данни за време на прием на кашава храна, а 23 – за продължителност на постоперативен болничен престой. Резултатите разкриват липса на статистическа значима разлика между ТЛДГ и ЛАДГ за

време на първи флатус (WMD 0.17; 95%CI 0.41-0.06, I² 94%, $p = 0.14$), докато ЛТДГ позволява по-бързо включване на кашава диета (WMD 0.29; 95%CI 0.52-0.06, I² 80%, $p = 0.02$) и по-кратък боничен престой (WMD 0.76; 95%CI 1.16-0.36, I² 78%, $p = 0.0002$) от ЛАДГ. Извършен е допълнителен подгрупов анализ, за да се определи дали разликата във времето на първа мека диета и продължителността на болничен престой се дължи на различен тип реконструкция (ЛТДГ – интракорпорална срещу ЛАДГ – екстракорпорална), или на вид на анастомоза [Billroth I (B1), Billroth II (B2), Roux-en-Y (RY)]. Тези подгрупови анализи разкриват, че по отношение на време на първа кашава диета има достоверна разлика при Billroth I реконструкция (TLDG_B1 срещу LADG_B1), но не и при Billroth II (TLDG_B2 срещу LADG_B2), докато по отношение на постоперативен болничен престой съществува сигнификантна разлика при Billroth II, но не и при Billroth I. Авторите заключават, че наличието на статистическа значима разлика е опровергано от групите на реконструкция. При пациенти след ТЛДГ се употребяват по-малко постоперативни аналгетици (WMD 0.79; 95%CI 1.52 – 0.05, I² 83%, $p = 0.04$) и се установяват по-ниски стойности на CRP (WMD 0.75; 95%CI 1.25-0.25, I² 0%, $p = 0.003$) в сравнение с ЛАДГ. Не се установява сатистическа разлика по отношение на общи усложнения (OR 0.97; 95%CI 0.79-1.19, I² 14%, $p = 0.78$). За да се избегнат ефекти на туморен стадий и вид на реконструкция, е направен субгрупов анализ. Субгрупов анализ на усложнения на анасто-

моза (инсуфициенция, кървене и стеноза) показва липса на сигнификантна разлика (OR 0.16; 95%CI 0.72-1.88, I² 0%, $p = 0.55$). По-отношение на неанастомотични усложнения (белодробни, панкреасни, интраабдоминално кървене, интраабдоминална колекция, абсцес, инсуфициенция на дуоденален чукан, забавено дуоденално изпразване, чревна обструкция, стомашна пареза, раневи усложнения) липсва статистически значима разлика между ТЛДГ и ЛАДГ.³ Систематично ревю и метаанализ на 12 НРКП с 2255 пациенти с резектабилен СК сравнява постоперативни хирургични резултати и усложнения след ЛТДГ и ЛАДГ. Не е установена разлика в продължителност на оперативна интервенция между двете групи ($p > 0.05$). Оценената интраоперативна кръвозагуба е значимо по-малка при ТЛДГ в сравнение с ЛАДГ ($p < 0.01$). Прилагане на ТЛДГ се характеризира с по-кратък болничен престой и по-ранно захранване с течна храна. Времето на поява на първи флатус и постоперативните усложнения са подобни при двата оперативни подхода.⁴

РІСО 3

Проведен е метаанализ на 9 сравнителни кохортни проучвания и 2 проучвания тип случай-контрола с общо 698 пациенти, които сравняват 314 ЛТГ с 384 ОТГ.⁵ Повечето изследвания произхождат от Азия и само две проучвания са от Европа. Лапароскопска тотална гастректомия, сравнена с ОТГ, се асоциира с достоверно намаляване на интраоперативна кръвоза-

губа (WMD 227.6 mL; 95%CI 144.3-310.9; $p < 0.001$), снижен риск от постоперативни усложнения (RR 0.51; 95%CI 0.33-0.77) и скъсен постоперативен престой (WMD 4.0 дни; 95%CI 1.4-6.5, $p < 0.001$). Тези ползи са за сметка на по-дълго оперативно време (WMD 55.5 минути; 95%CI 24.8-86.2, $p < 0.001$). Честотата на болнична смъртност е сравнима при двете групи – 0.9% за ЛТГ и 1.8% за ОТГ (RR 0.68; 95%CI 0.20-2.36), като в нито едно проучване не е докладвана 30-60-дневна смъртност. Морбидитета е изследван във всички проучвания, като в 7 от тях е основно проучван фактор. Честотата на общи постоперативни хирургични усложнения е по-ниска при ЛТГ в сравнение с ОТГ (9.6% срещу 22.3 %; RR 0.51; 95%CI 0.33-0.77). Инсуфициенция на анастомоза се среща при 2.1% от пациентите, преживяли ЛТГ, и при 3.6% от групата с ОТГ ($p = 0.436$). Стеноза на анастомоза е намарена при 3.1% и в двете групи ($p = 0.990$). Пневмония се среща при 1.6% от пациентите след ЛТГ и при 7% след ОТГ ($p = 0.030$). Проучването представя по-бързо функционално възстановяване при ЛТГ в сравнение с ОТГ. Средният брой дни за първи флатус е по-нисък (WMD 0.8 дни; 95%CI 0.3-1.4, $p < 0.001$), както и средният брой дни на рестартиране на прием на храна (WMD 1.2 дни; 95%CI 0.6-1.8; $p < 0.001$). Това вероятно е свързано с по-лека хирургична травма и по-незначителен системен възпалителен отговор, демонстрирани при ЛТГ чрез по-нисък левкоцитен брой на 1-ви, 3-ти и 7-ми ден. Стойността на CRP е значимо снижен при пациенти след ЛТГ на първи посоперати-

вен ден.⁵Втори метаанализ, включващ 2022 пациенти от 15 НРКП, сравнява оперативни резултати, постоперативни усложнения и морталитет при ЛТГ и ОТГ.⁶ Двете групи имат сравнима постоперативна смъртност (OR 0.74; 95%CI 0.24-2.31, $p = 0.61$). Провеждане на ЛТГ се асоцира с по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD -201.19 mL; 95%CI: -296.50 – -105.87; $p < 0.0001$), по-ниска честота на общи усложнения (OR 0.73; 95%CI 0.57-0.92, $p = 0.009$), по-малко раневи усложнения (OR 0.39; 95%CI 0.21-0.72, $p = 0.002$), по-бързо възстановяване на стомашно-чревния моталитет и по-кратко време на първи флатус (WMD -0.82; 95%CI -1.18 – -0.45; $p < 0.0001$) и възстановяване на орален прием (WMD -1.30; 95%CI -1.84 – -0.75; $p < 0.00001$), по-кратък болничен престой (WMD -3.55; 95%CI -5.13 – -1.96; $p < 0.0001$), но удължено оперативно време (WMD 48.25 мин.; 95%CI 31.15-65.35, $p < 0.00001$) в сравнение с ОТГ.⁶ В трети метаанализ, включващ 19 НРКП с 3943 пациенти, при 1754 е извършена ТАГ а при 2189 – ОТГ.⁷ Анализът показва достоверно по-дълго оперативно време при ЛТГ в сравнение с ОТГ (WMD 48.25 мин., 95%CI 31.15-65.35, $p < 0.00001$). Обобщаване на данните определя ЛТГ като сигурна и ефективна процедура със сравними краткосрочни онкологични резултати: брой на изследвани лимфни възли (WMD -2.49; 95%CI -5.18-0.21, $p = 0.07$), засягане на резекционен ръб (OR 0.57; 95%CI 0.03-9.55, $p = 0.69$), дължина на проксимален резекционен ръб (WMD -0.26; 95%CI -0.54-0.01, $p = 0.06$) и дистален резекционен ръб (WMD 0.32; 95%CI

-0.05-0.68, $p = 0.09$), по-малка интраоперативна кръвозагуба и честота на общи усложнения (OR 0.73; 95%CI 0.57-0.92, $p = 0.009$), по-малка честота на раневи усложнения (OR 0.39; 95%CI 0.21-0.72, $p = 0.002$), по-бързо възстановяване на стомашно-чревния мотилитет (време на първи флатус) (WMD -0.82; 95%CI -1.18 – -0.45, $p < 0.0001$) и време на първи орален прием (WMD -1.30; 95%CI -1.84 – -0.75, $p < 0.00001$) и по-кратък болничен престой (WMD -3.55; 95%CI -5.13 – -1.96, $p < 0.0001$).⁷

РИСО 4

В метаанализ с едно РКП и 13 НРКП са интерпретирани 2596 пациенти (1328 с ЛГД2 и 1268 с ОГД2). Сравняване на ЛГД2 с ОГД2 показва по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD -137.87 mL; 95%CI -164.41 – -111.33, $p < 0.01$), по-малка употреба на аналгетици (WMD -1.94; 95%CI -2.50 – -1.38, $p < 0.01$), скъсено време на първи флатус (WMD -0.98; 95%CI -1.30 – -0.66, $p < 0.01$) и по-кратък интервал на орален прием (WMD -0.85; 95%CI -1.67 – -0.03, $p < 0.05$), по-кратък болничен престой (WMD -3.08; 95%CI -4.38 – -1.78, $p < 0.01$). Постоперативните усложнения са представени в 13 проучвания и резултатите показват по-малко постоперативни усложнения след ЛГД2 (OR 0.78; 95%CI 0.61-0.99, $p < 0.05$), без значима хетерогенност между проучванията (I^2 14%). Субгруповият анализ представя достоверно по-ниска честота на раневи усложнения (ранева инфекция, дехисценция) и пневмония при ЛГД2. Не се установява разлика в честота на големи хирургични

усложнения, като инсуфициенция и стеноза на анастомоза, инсуфициенция на дуоденален чукан, панкреатит, панкреасна фистула и интраабдоминално кървене. Подгруповият анализ не показва сигнификантни разлики за големи хирургични усложнения по отношение на разширяване на гастректомията (дистална гастректомия/проксимална гастректомия/тотална гастректомия). Не се наблюдават значими разлики и за честота на реоперции, постоперативна смъртност, брой на изследвани лимфни възли, туморни рецидиви/метастази, 3-годишна и 5-годишна преживяемост без болест (ПББ) и обща преживяемост (ОП). Честотата на реоперации е представена в 7 проучвания и липсва значима разлика между двете групи (OR 1.58; 95%CI 0.58-4.31), без значима хетерогенност между изследванията (I^2 0%). Прилагането на ЛГД2 демонстрира по-голяма продължителност на оперативна интервенция (WMD 57.06 мин.; 95%CI 41.87-72.25, $p < 0.01$). Честотата на конверсия е документирана в 11 проучвания с вариабилност от 0.00 до 6.67 и осреднена стойност – 1.68%. В 4 статии са разгледани причини за конверсия: кървене ($n = 2$), голям тумор ($n = 2$), нарязване на общ жлъчен канал ($n = 1$), затлъстяване ($n = 1$), технически трудности ($n = 1$), незадоволителен пневмоперитонеум ($n = 1$), проблем с линейарен стаплер ($n = 1$), пътни страствания след отворена сигмоидектомия ($n = 1$) и фиксиран тумор ($n = 1$).⁸ Едно РКП сравнява 162 ЛГД2 със 160 ОГД2 по отношение на техническа сигурност и онкологична издържаност, периоперативни морбидитет и

смъртност; честотата на общи усложнения при ЛГД2 е 11.72% срещу 14.38% при ОГД2 ($p = 0.512$). И при двете групи не е регистрирана периперативна смъртност. Резултатите от изследването представят ЛГД2 като технически възможна и сигурна процедура, извършвана в център от опитен екип.⁹

РІСО 5

В РКП са включени 322 пациенти с локално авансирал СК рТ2-4aN0-3M0 (162 лапароскопски оперирани и 160 с отворена операция). Честотата на 5-годишната ОП е 49% при ЛАГ и 50.7% след ОГД2. Кривите на ОП и ПББ не показват разлика между двете групи ($p = 0.654$), а 5-годишната ПББ за всички пациенти е 48.3%: за ЛАГД2 – 47.2% и за ОГД2 – 49.6%. Не се наблюдава разлика в ОП за пациенти от стадий Іb, ІІ и ІІІ, въпреки че незначима разлика за по-лоша 5-годишна ОП се установява след лапароскопски операции при стадий ІІІ ($p = 0.273$). При мултивариационен анализ ОП и ПББ са тясно свързани с големина на тумора, дълбочина на инвазия и метастатично засягане на регионални лимфни възли. Ефектът от лечението не се различава съществено между двете групи (съотв. $p = 0.386$ и $p = 0.230$). Общата честота на 5-годишни перитонеални рецидивие 27.4% и 28.6% при лапароскопската и 26.0% при отворената група. Не се установява разлика за честотата на 5-годишни локални рецидивие между двете групи ($p = 0.705$): в общата група – 19.3% и 13.3% срещу 12.4% съотв. за лапароскопска и отворена операция ($p = 0.732$). Общата честота на 5-го-

дишни дълечни рецидивие е 19.3-20.4% за лапароскопска и 18.0% за отворена операция ($p = 0.599$). В групата със стадий ІVa 5-годишната ОП е 43.1–43.1% за лапароскопска и 42.4% за отворената операция. Петгодишната ПББ е 40.8% при лапароскопска и 41.9% при отворена хирургия. Кривите за ОП и ПББ не показват разлики между двете групи (съотв. $p = 1.000$ и $p = 0.822$).⁹ В систематичен и метаанализ, включващ 19 проучвания с 3943 пациенти, е валидизирана ЛТГ при ранен и авансирал СК. По отношение на дългосрочни резултати липсва сигнификантна разлика в 5-годишната ОП между ЛТГ и ОТГ при авансирал СК (HR 1.06; 95%CI 0.82-1.30, I^2 0%, $p < 0.001$). При субгрупов анализ според стадий 5-годишната ОП е еднаква при ЛТГ и ОТГ в стадий І (HR 1.00; 95%CI 0.45–1.55, I^2 0%, $p < 0.001$) и стадий ІІ и ІІІ (HR 1.13; 95%CI 0.68-1.59, I^2 0%, $p < 0.001$).⁷

РІСО 6

В систематичен и метаанализ с 3943 пациенти от 19 клинични проучвания са анализирани постоперативни резултати, усложнения и дългосрочни онкологични резултати. Резултатите показват, че ЛТГ изисква повече оперативно време (WMD 39.66; CI 25.4-53.85, I^2 97%, $p < 0.00001$), но има по-малко изследвани лимфни възли (WMD -2.15; 95%CI -3.19-1.11, I^2 81%, $p < 0.0001$), което фоворизира ОТГ. При ЛТГ има по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD -133.55, 95%CI -172.39-94.70, I^2 98%, $p < 0.00001$), скъсено време на първи флатус (WMD -1.09; 95%CI -1.93-0.25, I^2 99%, $p = 0.01$), по-

кратък болничен престой (WMD -3.18; 95%CI -4.64-1.71, I² 99%, $p < 0.0001$) и редуцирана употреба на аналгетици (WMD -2.37; 95%CI -2.59-2.15, I² 27%, $p < 0.00001$). Общите усложнения са по-чести при ОТГ в сравнение с АТГ (OR 0.73; 95%CI 0.61-0.88, I² 34%, $p = 0.0008$). По отношение на големи постоперативни усложнения няма значима разлика между двете групи (OR 0.93; 95%CI 0.69-1.27, I² 17%, $p = 0.67$). Пациенти с АТГ имат намален шанс за малки постоперативни усложнения (OR 0.72; 95%CI 0.55-0.94, I² 22%, $p = 0.02$). Специално за усложнения на езофаго-йеюноанстомоза няма значима разлика между двете групи: инсуфициенция (OR 1.03; 95%CI 0.64-1.64, I² 0%, $p = 0.92$), стеноза (OR 1.37; 95%CI 0.59-3.18, I² 0%, $p = 0.46$) и инсуфициенция на дуоденален чукан (OR 1.02; 95%CI 0.41-2.51, I² 0%, $p = 0.97$). По отношение на дългосрочни резултати липсва статистическа значима разлика в честота на 5-годишна ОП (HR 0.95; 95%CI 0.79-1.11, I² 0%, $p < 0.001$), разбира се с контрол на разширение на лимфна дисекция и съотношение на метастатични лимфни възли. При субгрупов анализ според стадий 5-годишната ОП е еднаква при АТГ и ОТГ в стадий I (HR 1.00; 95%CI 0.45 -1.55), I² 0%, $p < 0.001$) и стадий II и III (HR 1.13; 95%CI 0.68-1.59, I² 0%, $p < 0.001$).⁷

PICO 7

В метаанализ на 16 проучвания с 5764 пациенти (1593 с РАГ и 4171 с ААГ) провеждани на РАГ се свързва с по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD -26.10; 95%CI -42.90 - -9.31, $p = 0.002$), по-кратък болничен пре-

стой (WMD -0.72; 95%CI -1.35 - -0.09, $p = 0.024$) и по-дълго оперативно време (WMD 49.68; 95%CI 35.54-63.82, $p = 0.000$). Без значима разлика при двете групи са честота на конверсия, периоперативна смъртност, усложнения, проксимален резекционен ръб, дистален ръб и брой на изследвани лимфни възли. При дистален и ранен СК резултатите показват по-голям брой изследвани лимфни възли след РАГ (дистален СК: WMD 2.23; 95%CI 0.33-4.13, $p = 0.021$; ранен СК: WMD 2.58; 95%CI 1.05-4.12, $p = 0.001$).¹⁰ Друг метаанализ сравнява постоперативни резултати между РАГ D2 (РАГD2) с ААГ D2 (ААГD2). Резултатите показват по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD 31.93; 95%CI -44.03 - -19.83), по-кратко време за първи флатус (WMD -0.13; 95%CI -0.22-0.04), по-бързо хранане с течна храна (WMD -0.20; 95%CI -0.28-0.12), по-малко тежки (RR 0.62; 95%CI 0.43-0.90) и общи усложнения (RR 0.75; 95%CI 0.62-0.91) и по-голяма продължителност на интервенцията (RR 0.75; 95%CI 0.62-0.91) при РАГD2 в сравнение с ААГD2.¹¹

PICO 8

В метаанализ на 19 изследвания, включващи 7275 пациенти със СК, са анализирани постоперативни резултати и краткосрочни и дългосрочни онкологични резултати на 4598 лапароскопски оперирани случаи и 2677 претърпяли РГ. Не е установена значима разлика между двете групи по отношение на общи постоперативни усложнения (OR 1.07; 95%CI 0.91-1.25, $p = 0.430$) и постоперативна смъртност (OR 0.67; 95%CI 0.24-1.90, $p = 0.450$). Не е наме-

рена сигнификантна разлика при двата оперативни модела в ОП (HR 0.95; 95%CI 0.76-1.18, $p = 0.640$), ПБР (HR 0.95; 95%CI 0.76-1.18, $p = 0.640$), честота на рецидиви (OR 0.90; 95%CI 0.67-1.21, $p = 0.500$). Обобщеният резултат на смъртност е измерен с помощта на модели с фиксирани ефекти поради липса на значима хетерогенност (I^2 0%, $p = 0.880$). Пет проучвания с общо 2148 пациенти със СК съобщават за смъртност. Обединеният анализ не показва значима хетерогенност (I^2 0%, $p = 0.820$) при използване на модел с фиксирани ефекти. Въпреки че не е намарена сигнификантна разлика за смъртност между двете техники, обобщеният анализ представя по-висока смъртност при ЛГ (OR 0.67; 95%CI 0.24-1.90, $p = 0.450$).¹²

РІСО 9

Метаанализ сравнява ЛГ с ОГ при 845 възрастни пациенти със СК, изследвани в 7 проучвания между 1994 и 2015 г. Прилагане на ЛГ в сравнение с ОГ показва по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD -127.47; 95%CI -202.79 – -52.16, $p < 0.01$), скъсено време за самостоятелно предвижване (WMD -2.07; 95%CI -2.84 – -1.30), първи флатус (WMD -1.04; 95%CI -1.45 – -0.63; $p < 0.01$), орален прием (WMD -0.94; 95%CI -1.11 – -0.77, $p < 0.01$) и постоперативен болничен престой (WMD -5.26; 95%CI -7.58 – -2.93, $p < 0.01$). След ЛГ е установена намалена честота на общи постоперативни усложнения (OR 0.39; 95%CI 0.28-0.55, $p < 0.01$), по-малко хирургични усложнения (OR 0.47; 95%CI 0.32-0.69, $p < 0.01$), медицински усложнения (OR 0.35; 95%CI

0.22-0.56, $p < 0.01$), раневи усложнения (OR 0.40; 95%CI 0.19-0.85, $p = 0.02$) и белодробни инфекции (OR 0.49; 95%CI 0.26-0.93, $p = 0.03$). Не се наблюдава значима разлика между ЛГ и ОГ по отношение на брой изследвани лимфни възли, като ЛГ демонстрира по-дълго оперативно време (WMD 15.73; 95%CI 6.23-25.23, $p < 0.01$).¹³ В систематичен и метаанализ са проучвани хирургични и дългосрочни резултати след ЛГ и ОГ при високо рискови пациенти, дефинирани с наличие на един от следващите критерии: възраст > 70 години, BMI > 30 kg/m², ASA grade ≥ 3 и клиничен стадий T4 (сT4). В метаанализа са включени 1651 пациенти (873 с ЛГ и 778 с ОГ) от общо 12 НКП. Оценената кръвозагуба е сигнификантно редуцирана при ЛГ ($p < 0.01$). Няма значима разлика по-отношение на оперативното време ($p = 0.17$) и броя на изследваните лимфни възли ($p = 0.21$). В ЛГ група времето на първи флатус ($p < 0.01$), а време на прием на храна ($p < 0.01$) и постоперативен болничен престой ($p < 0.01$) са значимо по-кратки в сравнение с тези при ОГ. По-малко общи постоперативни усложнения са докладвани след ЛГ (OR -0.10; 95%CI -0.14 – -0.07, $p < 0.01$). Хирургични ($p < 0.01$) и нехирургични ($p < 0.01$) усложнения са значимо редуцирани при ЛГ в сравнение с ОГ. Субгрупов анализ разкрива по-ниска честота на постоперативни усложнения при пациенти над 70 години или 75 години (OR -0.19; 95%CI -0.28 – -0.11, $p < 0.01$), оперирани лапароскопски.¹⁴

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При резектабилен дистален стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат прилагане на лапароскопска дистална гастректомия с оглед по-добри хирургични резултати и снижена честотата на постоперативни усложнения [високо качество на доказателства].

РІСО 2

При резектабилен дистален стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат прилагане на тотално лапароскопска дистална гастректомия с оглед по-добри постоперативни хирургични резултати [умерено качество на доказателства].

РІСО 3

При пациенти със стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат прилагане на лапароскопска тотална гастректомия с оглед снижение на постоперативни усложнения и подобряване на постоперативни хирургични резултати [ниско качество на доказателства].

РІСО 4

При пациенти с локално авансирал стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат прилагане на лапароскопска гастректомия с D2-лимфна дисекция с оглед подобряване на хирургични резултати и снижение на постоперативни усложнения [умерено качество на доказателства].

РІСО 6

При пациенти с ранен и авансирал стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат прилагане на лапароскопска гастректомия с оглед снижение на постоперативни малки хирургични усложнения, подобрене на постоперативни хирургични резултати при сравними дългосрочни резултати [ниско качество на доказателства].

СИЛНА	<p>РІСО 9</p> <p>При възрастни пациенти със стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат прилагане на лапароскопска гастректомия с оглед по-малка интраоперативна кръвозагуба, по-бързо постоперативно възстановяване и значимо намалена честота на постоперативни усложнения [умерено качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>РІСО 5</p> <p>При пациенти с локално авансирал стомашен карцином клиницистите биха могли да обсъждат прилагане на лапароскопска тотална гастректоми с D2-дисекция със сравнима ефективност с отворена гастректомия с D2-лимфна дисекция по отношение на обща преживяемост, преживяемост без болест и рецидиви [умерено качество на доказателства].</p> <p>РІСО 7</p> <p>При пациенти със стомашен карцином клиницистите биха могли да използват робот-асистирана гастректомия като алтернатива на лапароскопски асистирана гастректомия и отворена гастректомия с оглед подобряване на постоперативни хирургични резултати [ниско качество на доказателства].</p> <p>РІСО 8</p> <p>При пациенти със стомашен карцином клиницистите биха могли да използват роботизирана гастректомия като алтернатива на лапароскопска гастректомия със сравними постоперативни усложнения, периоперативна смъртност и дългосрочни онкологични резултати [умерено качество на доказателства].</p>



- **При ранен стомашен карцином хирурзите би трябвало да прилагат лапароскопска резекционна хирургия с оглед бързо постоперативно възстановяване, намаляване на честотата на постоперативни усложнения и по-добро качество на живот.**
- **При резектабилен дистален стомашен карцином лапароскопската дистална гастректомия с D2-лимфна дисекция се препоръчва като алтернатива на отворена дистална D2-гастректомия с цел подобряване на постоперативните хирургични резултати и намаляване на честотата на постоперативни усложнения.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Ma J, Li X, Zhao S, et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta – analysis. *World J Surg Oncol* 2020; 18: 306. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-02080-7>.
2. Wang J, Zhang S, Zhang N, et al. Laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for elderly patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 90. DOI 10.1186/s12957-016-0859-8.
3. Li Z, Zhao Y, Liu Y, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for high-risk patients with gastric T cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2019; 65: 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2019.03.003>
4. Jin HE, Kim MS, Lee CM, et al. Meta-analysis and systematic review on laparoscopic-assisted distal gastrectomy (LADG) and totally laparoscopic distal gastrectomy (TLDG) for gastric cancer: Preliminary study for a multicenter prospective KLASS07 trial. *Eur J Surg Oncolog* 2019; 45 (12): 2231-2240. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.030
5. Zhang YX, Wu YJ, Guo WL, Xia M-M. Systematic review and meta-analysis of totally laparoscopic versus laparoscopic assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 21 (13): 116. DOI 10.1186/s12957-015-0532-7
6. Haverkamp L, Teus JW, Pieter CS. Laparoscopic total gastrectomy versus open total gastrectomy for cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2012; 27 (5): 1509-1520. doi: 10.1007/s00464-012-2661-1.
7. Vinuela EF, Gonen MM, Brenan MF. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. *Ann Surg* 2012; 255 (3): 446-56. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824682f4
8. Ohtani H, Tamamori Y, Naguchi K. Meta-analysis of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Res* 2011; 171 (2): 479-85. doi: 10.1016/j.jss.2010.04.008
9. Xiong JJ, Nunes QM, Huang W, et al. Laparoscopic vs open total gastrectomy for gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (44): 8114-8132.
10. Oh Y, Kim MS, Lee YT, et al. Laparoscopic total gastrectomy as a valid procedure to treat gastric cancer option both in early and advanced stage: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019; 46 (1): 33-43. doi: 10.1016/j.ejso.2019.08.018
11. Zou ZH, Zhao LY, Mou TY, et al. Laparoscopic vs open D2 gastrectomy for locally advanced gastric cancer: A meta – analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (44): 16750-16764. DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16750.

12. Yan Shi Y, Xu X, Zhao Y, et al. Short-term surgical outcomes of a randomized controlled trial comparing laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Surg Endosc* 2018; 32 (5): 2427 – 2433. doi: 10.1007/s00464-017-5942-x.
13. Ma J, Li X, Zhao S, et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: Meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2020; 18: 306. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-02080-7>
14. Zhang X, Zhang W, Feng Z, et al. Comparison of short-term outcomes of robotic-assisted and laparoscopic-assisted D2 gastrectomy for gastric cancer: Meta-analysis. *Videosurgery Miniinv* 2021; 16 (3): 443-454. doi: 10.5114/wiitm.2021.105731.

4. 8. ПАЛИАТИВНА ХИРУРГИЯ

Никола ВЛАДОВ, Цветан ТРИЧКОВ

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

PICO 1. При пациенти с радикално неоперабилен симптоматичен стомашен карцином (СК) извършване на палиативна гастректомия (ПГ), сравнена с нерезекционна хирургия (нРХ), демонстрира ли ползи спрямо кратко- и дългосрочни резултати?

PICO 2. При пациенти с радикално неоперабилен СК извършване на палиативна гастректомия с химиотерапия (ПГХ), сравнена със самостоятелна химиотерапия (СХТ) или самостоятелна палиативна гастректомия (СПГ), демонстрира ли ползи за преживяемост?

PICO 3. При пациенти с метастатичен СК извършване на ПГХ, сравнена със СХТ, демонстрира ли ползи за дългосрочни резултати?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

В систематичен и метаанализ от 2021 г. 649 пациента от 7 ретроспективни кохортни проучвания покриват критериите за включване.¹ От тях при 240 е извършена гастро-йеюноанастомоза (ГЙА), а при 409 – палиативна гастректомия. Използвана е Newcastle Ottawa scale (NOS) за оценяване на риска от субективност при подбора на статии, включени в анализа. Наблюдава се умерено несигнификантен ефект спрямо времето на орален прием между пациенти с ПГ и ГЙА (Hedge's g 0.62; 95%CI -0.55-1.80, $p = 0.30$) с пренебрежимо малка хетерогенност (I^2 17.5%). Три проучвания докладват

болничния престой: наблюдава се малка несигнификантност спрямо време на хоспитализация между пациенти с ПГ и ГЙА (Hedge's g 0.12; 95%CI -0.42-0.67, $p = 0.66$) с малка хетерогенност (I^2 41.8%). Седем серии докладват честотата на усложнения при ПГ и ГЙА: наблюдава се несигнификантна разлика от гледна точка на риск за усложнения между двете групи (OR 1.35; 95%CI 0.68-2.68, $p = 0.38$) с малка хетерогенност (I^2 16.2%). Обща преживяемост (ОП) е докладвана при шест серии: наблюдава се значима несигнификантност между пациенти, претърпели ПГ и ГЙА (Hedge's g 1.22; 95%CI -0.18-2.64, $p = 0.08$) с пренебрежима хетерогенност (I^2 7.09%). Метаанализът не

показва сигнификантност спрямо ОП, захранван, усложнения и болничен престой между пациенти, претърпели ПГ, спрямо тези с ГИА. Друг систематичен и метаанализ включва 128 серии (ретроспективни кохортни серии – 123; проспективни кохортни серии – 3; рандомизирани контролирани проучвания – 2), обхващащи 58675 пациенти.² Трина експерти оценяват методологията и качеството на проучванията съгласно NOS. При 15 серии се докладват резултати спрямо обща честота на усложнения. Прилагане на ПГ се асоциира с повишена честота на общи усложнения, сравнено с нерезекционна хирургия (нРХ) (OR 2.14; 95%CI 1.34-3.46; $p < 0.001$, I^2 46%); регресионен анализ по *Egger* показва сигнификантна субективност ($p = 0.004$). Две серии докладват резултати спрямо честота на значими постоперативни усложнения при пациентите с ПГ и нРХ. Палиативната хирургия се асоциира с повишаване на значими усложнения, сравнена с нРХ (OR 3.41; 95%CI 1.42, 8.20; $p < 0.001$, I^2 0%); не са налични достатъчно данни за определяне на регресионния анализ по *Egger*. В 19 серии се докладват резултати за периоперативна смъртност при пациентите с ПГ и нРХ: палиативната хирургия не се асоциира със сигнификантно повишение на периоперативна смъртност, сравнена с нРХ (OR 1.10; 95%CI 0.73, 1.66; $p = 0.66$, I^2 21%); регресионен анализ на *Egger* показва несигнификантност ($p = 0.495$). В 20 проучвания се докладват резултати спрямо едногодишна преживяемост при пациентите с ПГ и нРХ: палиативната хирургия се асоциира с подобрена едногодишна

преживяемост, сравнена с нерезекционна хирургия (RR 0.421; 95%CI 0.197-0.909, $p = 0.044$), при голяма хетерогенност на проучванията (I^2 85%). В 17 серии се докладват резултати спрямо 2-годишна преживяемост при пациенти с ПГ и нРХ: не се установява сигнификантност между палиативни гастректомии и нерезекционна хирургия (RR 0.432; 95%CI 0.150-1.194, $p = 0.44$), при голяма хетерогенност (I^2 81%). Метаанализът посочва доказателства, че ПГ не подобрява както преживяемост, така и качество на живот. В друг систематичен и метаанализ от 2013 г. са включени 14 ретроспективни кохортни проучвания, обхващащи 3003 пациенти.³ При 1461 е извършена ПГ, а при 1542 не е извършена палиативна хирургия. При 12 серии се отчита средна преживяемост: в групата на ПГ тя е 14.96 месеца (95%CI 14.62-15.29), а в групата на нРХ – 7.07 месеца (95%CI 6.87-7.27). Обща преживяемост е отчетена в 13 проучвания: повечето от сериите демонстрират, че ПГ подобрява ОП при пациенти с инкурабилен СК. Показателят HR за ОП е 0.56 (95%CI 0.39-0.80, $p = 0.0002$), а хетерогенността е сигнификантна ($p < 0.001$, I^2 89%). Резултатите показват, че отчетената средна преживяемост при пациенти с ПГ е по-голяма, отколкото тази без палиативна резекция (14.96 срещу 7.07). Въпреки наличната сигнификантна хетерогенност, метаанализът показва, че ПГ подобрява ОП (HR 0.58; 95%CI 0.48–0.71). Отчита се, че преживяемостта след ПГ се асоциира със сигнификантна морбидност, удължен болничен престой и лошо качество на живот, затова ПГ се препоръчва само

при случаи на сериозни усложнения, като кървене или перфорация. В друг систематичен анализ са включени 59 серии (50 моно – и 9 мултицентрични); от всички проучвания 56 са ретроспективни, а 3 – проспективни.⁴ Свързаната с процедурите морбидност се наблюдава във всички хирургични и нехирургични интервенции, независимо дали е извършена, или не резекция. Усложненията при гастректомии варират между 3.8% и 49%, а при нерезекционна хирургия процентът е между 14% и 21%. Смъртността се движи между 0% и 21%, независимо от това дали е извършена ПГ, или нРХ. При палиативни резекции се докладва ниска смъртност (0-7%), сравнена с тази при останалите процедури (0-21%). Периоперативната смъртност е по-висока при нРХ: експлорация (8-39%) или ГЙА (0-33%). Средната преживяемост е докладвана при 32 серии, а едногодишна преживяемост – при 20; средна преживяемост за нРХ е съобщена в 21 проучвания, а едногодишна преживяемост – в 10. Интервалът на средна преживяемост е по-малък при ПГ (9-13 месеца) и по-голям при нРХ (3-24 месеца); едногодишната преживяемост при ПГ-серии варира между 12% и 66.7%. Средната преживяемост при пациенти, претърпели ГЙА или експлорация, е ниска (3-12 месеца); общата едногодишна преживяемост за ГЙА или експлорация също е ниска (3-37.5%). Компликациите и смъртността показват висока честота и водят до намалена продължителност на живота при всяка една от хирургичните интервенции при авансирал СК.

РІСО 2

В метаанализ от 2018 г. са включени 13 проучвания (12 кохортни, повечето ретроспективни и едно рандомизирано контролирано проучване), обхващащи 2368 пациенти (ПГХ – 1166 и СХТ – 1141 случая) за периода между 2011 и 2017 г.⁵ Рискът от субективност при наблюдателни проучвания е оценен с помощта на NOS. Показателите HR и 95%CI за обща преживяемост (ОП) са определени директно и индиректно от всички 13 включени серии. Почти всички проучвания подкрепят ПГХ, като само при две са посочени противоречиви резултати. При обобщаването на всички HR за ОП се посочва, че лечебният ефект е статистически значим (HR 0.43; 95%CI 0.29-0.65, $p < 0.001$), като ПГХ редуцира риска от смърт с 57%, сравнено със СХТ. Данни за период без прогресия (ПБП) се установяват само при рандомизираното контролирано и при две кохортни проучвания. Показателят HR за СПП е 0.61 (95%CI 0.33-1.13, $p = 0.110$), като резултатите не са статистически значими. Въпреки това, обобщено HR за двете кохортни серии е статистически значимо – 0.45 (95%CI 0.31-0.66, $p < 0.001$), като при ПГХ прогресията на болестта се редуцира с 55%. Единственото рандомизирано контролно проучване REGATTA посочва, че ПГХ не демонстрира предимства спрямо СХТ. Въпреки това, метаанализът показва предимства за преживяемост при ПГХ, което е очакване на авторите. Наблюдава се сигнификантно висок процент на хетерогенност

(I^2 73.3%), което най-вероятно се дължи на голямо различие между броя на пациентите в отделните серии (между 34 и 737). Освен това, различията между отделните клинични показатели варират според страната, от която идва проучването. Метаанализът показва, че ПГХ притежава предимства за ОП на СХТ при нелечим авансирал СК. В друг метаанализа при 11 серии се споменава химиотерапия (ХТ), но само в 3 са посочени детайли на пациенти с ПГХ ($n = 151$) и със СПГ ($n = 108$). Показателят HR е 0.63 (95%CI 0.47-0.84, $p = 0.002$). Заклучава се, че ХТ може да подобри ОП при пациенти, при които е извършена ПГ.³ При анализ на преживяемост при пациенти с ПГ, със или без ХТ, се установи, че при ПГХ са налични сигнификантни ползи в сравнено със СПГ.

РИСО 3

В метаанализ от 2018 г. се диференцира подгрупа в стадий M1 и с ниска хетерогенност.⁵ При оценка на ОП показателят HR е 0.49 (95%CI 0.41-0.60, $p < 0.001$, I^2 16%), а за подгрупата M0 ± M1 е 0.31 (95%CI 0.25-0.38, $p < 0.001$, I^2 0%); въпреки това се установява сигнификантно висока хетерогенност между M подгрупите ($p = 0.001$, I^2 90.3%). Обобщено, при стадий M1 прилагане на ПГХ демонстрира сигнификантно по-добри резултати от СХТ. Пет серии докладват местоположение на метастази: 3 проучвания описват пациенти с перитонеална дисеминация и 2 серии – с чернодробни метастази. За ОП показателят HR при перитонеална карциноза е 0.46

(95%CI 0.28-0.73, $p = 0.001$, I^2 61%), а при чернодробно разпространение – 0.46 (95%CI 0.33-0.65, $p < 0.001$, I^2 0%). Както при перитонеални, така и при чернодробни метастази ПГХ показва повече ползи от СХТ. В друг метаанализа се посочва, че пациенти с ограничена метастатична болест, получили неоадювантна химиотерапия и хирургия, демонстрират по-добра ОП от очакваната при пациентите с дисеминирана болест.² В трети метаанализ също се разглежда темата за метастатичен СК и се анализира ОП при 8 серии, които ясно докладват детайлна информация за пациенти в стадий M1.³ Показателят HR за ОП в M1-подгрупата е 0.62 (95%CI 0.49-0.78, $p < 0.0001$), а в M0 ± M1-подгрупата е 0.39 (95%CI 0.16-0.93, $p < 0.0001$). Сигнификантна хетерогенност на сериите е идентифицирана в M0 ± M1-подгрупата ($p = 0.03$, I^2 95%). В M1-подгрупата хетерогенността не е сигнификантно висока ($p = 0.04$, I^2 52%), затова е решено сигнификантността да се причисли към M0 ± M1-подгрупата, при която стадият е неясен. Прилагане на ПГХ показва тенденция да подобри ОП при пациенти с авансирал СК, особено в стадий M1. Спрямо топиката на метастази се установява, че HR при перитонеална дисеминация е 0.76 (95%CI 0.63-0.92, $p = 0.005$), при чернодробни лезии е 0.41 (95%CI 0.30-0.55, $p < 0.00001$), а при далечни лимфни възли е 0.36 (95%CI 0.23-0.59, $p < 0.00001$). Тези резултати посочват, че ПГХ демонстрира тенденция да подобрява преживяемостта при пациенти със метастатичен СК.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При пациенти с радикално неоперабилен симптоматичен стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат нерезекционна хирургия поради сравними кратко- и дългосрочни резултати и по-добро качество на живот спрямо палиативна гастректомия [умерено качество на доказателства].

РІСО 2

При пациенти с радикално неоперабилен стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат извършване на палиативна гастректомия с химиотерапия поради по-добра преживяемост спрямо самостоятелна химиотерапия или палиативна гастректомия [ниско качество на доказателства].

РІСО 3

При пациенти с метастатичен стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат извършване на палиативна гастректомия с химиотерапия поради по-добри дългосрочни резултати спрямо самостоятелна химиотерапия [ниско качество на доказателства].



- Палиативната хирургия при авансирал стомашен карцином е наложителна за облекчение на симптоми при определени пациенти с цел подобряване на качеството на живот.
- Палиативната гастректомия при авансирал стомашен карцином е метод на избор при спешни състояния, като перфорация или неовладяно кървене.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Lin C, Fan H, Chen W, et al. Palliative Gastrectomy vs. Gastrojejunostomy for Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg* 2021; 8. doi:10.3389/FSURG.2021.723065/FULL
2. Cowling J, Gorman B, Riaz A, et al. Peri-operative outcomes and survival following palliative gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Cancer* 2021; 52 (1): 41-56. doi:10.1007/S12029-020 – 00519-4
3. Sun J, Song Y, Wang Z, et al. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2013; 13. doi:10.1186/1471-2407-13 – 577
4. Mahar AL, Coburn NG, Singh S, et al. A systematic review of surgery for non-curative gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1 (SUPPL.1). doi:10.1007/S10120-011-0088-3
5. Wu P, Wang P, Ma B, et al. Palliative gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for incurable advanced gastric cancer: A meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 4759. doi:10.2147/CMAR.S179368

4. 9. ХИПЕРТЕРМИЧНА ИНТРАПЕРИТОНЕАЛНА ХИМИОТЕРАПИЯ (HIPEC)

Александър ЮЛИЯНОВ

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

PICO 1. При пациенти с локално авансирал стомашен карцином (СК) [T3-4 и/или N+ и/или позитивна перитонеална цитология (Cy+)] без перитонеални метастази, добавяне на HIPEC, сравнено със самостоятелно стандартно лечение, подобрява ли преживяемостта?

PICO 2. При пациенти с перитонеални метастази от СК добавяне на циторедуктивна хирургия плюс HIPEC, сравнено със самостоятелно стандартно лечение, подобрява ли преживяемостта?

ОБОВЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Метаанализ на *Desidero et al.*, включващ данни от 11 проспективни рандомизирани и 21 нерандомизирани проучвания с високо качество (селектирани с валидиран инструмент *methodological index for non-randomised studies*) установява, че добавяне на HIPEC към стандартно лечение при пациенти с авансирал СК без наличие на перитонеални метастази води до статистически значимо удължена 3- и 5-годишна обща преживяемост (ОП) (RR 0.82, $p < 0.01$).¹ Авторите регистрират най-голям ефект от HIPEC върху ОП при пациенти с позитивна перитонеална цитология и ограничено нодално ангажиране (N1-2). Друг систематичен и метаанализ на 12 проспективни

рандомизирани проучвания също демонстрира сигнификантно удължена ОП при добавяне на HIPEC към стандартно лечение на локално авансирал СК: докладват се 1-, 2-, 3- и 5-годишна ОП съотв. 86.9%, 70.5%, 63.7% и 55.7%.² Систематичен анализ на 5 рандомизирани проучвания, публикувани в периода 2019-2021 г., конструиран съгласно препоръки PRISMA, установява сигнификантно удължаване на преживяемост без прогресия в перитонеум (ПБП-П) при добавяне на HIPEC към съвременно стандартно лечение за локално авансирал СК.³ В метаанализ на 10 проспективни рандомизирани и 13 нерандомизирани проучвания с високо качество също се установяват еднозначни онкологични ползи от добавяне на HIPEC към стандартно

лечение за локално авансирал СК – достоверно удължени едногодишна (RR 0.52; $p = 0.004$) и 3-годишна ОП (RR 0.63; $p < 0.00001$), както и редукция на рецидиви (RR 0.60; $p < 0.00001$).⁴ Подобни са заключенията на друг метаанализ, включващ 12 проспективни рандомизирани и 10 нерандомизирани проучвания с високо качество: добавяне на НІРЕС се асоциира със сигнификантно удължени 1-, 3-, и 5-годишна ОП (OR съотв. 5.10, 2.07 и 1.96) и редукция на рецидив на болестта (OR 0.41).⁵

РІСО 2

Резултати от радикална (СС-0) циторедуктивна хирургия с НІРЕС за лечение на СК с перитонеални метастази са обобщени в метаанализ, включващ данни от 21 проспективни рандомизирани проучвания.⁶ Анализът демонстрира статистическо значимо по-високи пълен терапевтичен отговор (RR 2.35; 95%CI 1.67-3.31) и 3-годишна ОП (RR 1.61; 95%CI 1.43-1.82) при прила-

гане на СС-0 циторедуктивна хирургия с НІРЕС срещу стандартно лечение. Не са установени статистически значими разлики в честотата на нежелани странични реакции (RR 1.00; 95%CI 0.87-1.14). Систематичен обзор на клинични проучвания за циторедуктивна хирургия с НІРЕС в лечение на СК с перитонеални метастази демонстрира достоверно увеличена ОП привсички видове дизайн на проучване (проспективно рандомизирано, случаи-контроли, кохортно), без статистически значимо увеличение на тежки нежелани реакции.⁷ Съобщава се за постигане на 1-, 2- и 5-годишна ОП съотв. при 50.0%, 35.8% и 13.0% от пациентите след циторедуктивна хирургия с НІРЕС. Всички проучвания отчитат най-значимо удължаване на преживяемост при пациенти с индекс на перитонеална карциноза < 6 и извършена СС-0 циторедукция.⁷

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При пациенти с локално авансирал стомашен карцином [Т3-4 и/или N+ и/или позитивна перитонеална цитология (С_у+)] без перитонеални метастази клиницистите трябва да обсъждат прилагане на НІРЕС с цел постигане на пълен отговор, редукция на рецидиви и подобряване на преживяемостта [високо качество на доказателства].

СИЛНА

PICO 2

При пациенти с перитонеални метастази от стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат прилагане на циторедуктивна хирургия плюс HIPEC с цел постигане на пълен отговор, редукция на рецидиви и подобряване на преживяемостта [високо качество на доказателства].



При всички пациенти със стомашен карцином с позитивна перитонеална цитология (Cy+), без перитонеални метастази или с изоллирани перитонеални метастази с индекс на перитонеална карциноматоза ≤ 6 и нисък оперативен риск клиницистите трябва да добавят към стандартното лечение циторедуктивна хирургия плюс HIPEC.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Zhuang X, He Y, Ma W. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy may benefit the long-term survival of patients after radical gastric cancer surgery. *Sci Rep* 2022; 12: 2583.
2. Dominic JL, Kannan A, Tara A, et al. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the prevention and control of peritoneal metastasis in patients with gastrointestinal malignancies: A systematic review of randomized controlled trials. *EXCLI J* 2021; 20: 1328-1345.
3. Granieri S, Bonomi A, Frassini S, et al. Prognostic impact of cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in gastric cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47: 2757-2767.
4. Liu YW, Du Y, Chen BA. Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer patients: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Int Med Res* 2019; 47: 5926-5936.
5. Zhang JF, Lv L, Zhao S, Zhou Q, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) combined with surgery: A 12-year meta-analysis of this promising treatment strategy for advanced gastric cancer at different stages. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 3170-3186.
6. Ji ZH, Peng KW, Yu Y, et al. Current status and future prospects of clinical trials on CRS-HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 562-570.
7. Desidero J, Chao J, Melstrom L, et al. Te 30-year experience – a meta-analysis of randomised and high-quality non – randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017; 79: 1-14.

5 Системна терапия

5

СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

5. 1. ПЕРИОПЕРАТИВНА ХИМИОТЕРАПИЯ

Ася КОНСУЛОВА, Росица КРЪСТЕВА

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

PICO 1. При пациенти с резектабилен стомашен карцином (СК) провеждане на периперативна системна (пред- и следоперативна) химиотерапия (ХТ), сравнени с адювантна химиотерапия (АХТ) или самостоятелна хирургия, демонстрира ли предимства по отношение на преживяемост?

PICO 2. При пациенти със СК, планирани за периперативна ХТ, видът на цитостатичен режим корелира ли с онкологични резултати?

PICO 3. При пациенти с резектабилен СК и позитивна перитонеална цитология (ПЦ) провеждане на периперативна ХТ подобрява ли онкологичните резултати?

PICO 4. При пациенти с локално авансирал стомашен карцином (СК) предоперативна химиотерапия с последваща хирургия, сравнена със самостоятелна хирургия, подобрява ли резултатите за обща преживяемост (ОП), R0-резекция и брой на реоперации?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Анализ и симулация чрез модел на *Markov* при 8088 пациенти със СК от 25 проучвания потвърждава, че провеждане на системна периперативна

ХТ срещу самостоятелна АХТ достоверно подобрява средната обща преживяемост (ОП) с 11.0 месеца (61.3 срещу 50.3 месеца, $p < 0.001$) при постигане на R0-резекция и с 6.3 месеца при R1/2 резекция (17.0 срещу 10.7

месеца, $p < 0.001$). Удължава се статистически значимо и очакваната ОП с 14.7 месеца (86.6 спрямо 72.1 месеца) при постигане на R0 резекция.¹ Допълнително, провеждане на предоперативна системна ХТ с последваща хирургия значително покачва процентът на пациенти, при които въобще е приложено системно лечение (100%) спрямо 63% при само адювантния подход. Провеждане на ХТ преди операция води до снижение на стадия и постигане на R0 резекция при 82% от пациентите спрямо 67% без такава. Провеждане на пълен цикъл системно лечение е постигнат при 53 до 91% при периперативния и при 52-94% при адювантния подход с широка вариабилност между различните проучвания, но с най-значима полза за групата с периперативна системна ХТ.¹ Друг метаанализ на 32 клинични проучвания върху 8989 пациенти със СК докладва удължаване на ОП при добавяне на следоперативна ХТ (HR 0.78; 95%CI 0.71-0.86) или на периперативна ХТ (HR 0.69; 95%CI 0.55-0.84), като ползата е сходна между двата подхода – пери- и постоперативно системно лечение (HR 0.71; 95%CI 0.41-1.24).²

РІСО 2

Метаанализ на 8 клинични проучвания при 2434 пациенти с резектабилен КС съобщава, че ПХТ с режим FLOT удължава най-значимо ОП срещу самостоятелна хирургия (HR 0.58; 95%CI 0.43-0.78, SUCRA 93%) и е по-ефективна стратегия спрямо терапия с *cisplatin* и 5-fluorouracil (5-FU) (HR 0.70; 95%CI 0.51-0.95, SUCRA 68%) или *epirubicin*, *cisplatin* и 5-FU/

capecitabine (HR 0.75; 95%CI 0.60-0.94, SUCRA 56%). Пет рандомизирани клинични проучвания⁵⁻⁹ при общо 3741 пациента със СК анализират различни режими на системна ХТ, приложена периперативно: FLOT (5-FU + *leucovorin* + *oxaliplatin* + *docetaxel*), FLO (5-FU + *leucovorin* + *oxaliplatin*), *epirubicin* + *cisplatin* + *capecitabine* (ECX), *cisplatin* + 5-FU и *epirubicin* + *cisplatin* + *capecitabine* (ECF) и *capecitabine* + *oxaliplatin* (CAPOX). Анализът на обобщените данни и от петте проучвания потвърждава ползата от периперативна ХТ като удължаванена ОП се регистрира най-значимо при избор на режим FLOT, приложен при над 50% от изследваните пациенти.³ Провеждане на FLOT се препоръчва при всички пациенти, индицирани за периперативна ХТ, които са в състояние да понесат потенциалната токсичност от комбинирания четириплет. Деескалация към триплет или дублет се обсъжда при пациенти с влошено общо състояние и риск за значима токсичност от четириплетата.

РІСО 3

Систематичен и метаанализ на 21 рандомизирани и обсервационни клинични проучвания върху 6499 пациенти със СК, стадирано изходно с лапароскопия и с проведена ПЦ, установява, че наличие на позитивна ПЦ има негативна прогностична стойност спрямо липсата на такава (HR 3.46; 95%CI 2.77-4.31, $p = 0.0001$). Обобщеният анализ на пациентите с изходно позитивна за перитонеална метастатична болест ПЦ (ПЦ+) без макроскоп-

ски перитонеални метастази и проследяване 60 до 84 месеца показва, че след провеждане на предоперативна ХТ липсата на ПЦ+ води до удължаване на ОП (HR, 0.42; 95% CI 0.31-0.57; $P < 0.0001$).¹ Друго ретроспективно проучване при 61 пациенти с потенциално резектабилна болест и позитивна ПЦ докладва удължаване на средната ОП с 24.9 месеца (36.1 срещу 9.2 месеца) и на двегодишната ОП с 46.4 % (71.4% срещу 25%) при провеждане на предоперативно системно лечение с *cisplatin* и 5-FU с негативизиране на изходно позитивна ПЦ срещу тези, при които ПЦ остава позитивна и след неоадювантно лечение.²

РІСО 4

Данни от метаанализ на 20 проучвания за периода 2000-2021 г. при 3362 пациенти с напреднал СК сравнява хирургия със ($n = 1420$) или без ($n = 1942$) добавяне на предоперативна системна ХТ. Резултатите показват, че добавяне на предоперативна ХТ не променя значимо ОП ($p = 0.240$), брой дисецирани лимфни възли (ЛВ) ($p = 0.200$), честотата на усложнения ($p = 0.080$) и 30-дневна следоперативна смъртност ($p = 0.490$). Въпреки че предоперативната ХТ

води до удължаване на оперативното време ($p < 0.0001$), тя значимо покачва нивата на R0-резекция ($p = 0.003$), необходимостта от повторна хирургия ($p = 0.030$) и анастомозната недостатъчност ($p = 0.007$).¹ Ретроспективен анализ на 1083 пациенти с локално авансирал СК (ЛАКС), лекувани за периода 2012-2016 г., докладва сходна ОП при пациенти с радикална гастректомия с D2 лимфна дисекция, при които е проведена предоперативна ХТ ($n = 378$), в сравнение с начална хирургия в същия обем ($n = 378$, $p = 0.407$). При идентифициране на група с висок риск, обаче, провеждане на предоперативна ХТ удължава 3- (63% срещу 68%) и 5-годишната ОП (41% срещу 49%, $p = 0.004$). Факторите, определящи висок риск, са: възраст > 65 години, размер на първичен тумор > 5 cm, локализация проксимално в стомах, биохимично нива на СА 19-9 > 37 U/ml и на карцино-ембрионален антиген (СЕА) > 5 ng/mL, клиничен стадий T4 (cT4) и позитивен нодален статус (cN+). При обединяване на тези фактори в обща номограма пациентите могат да бъдат разделени в група с нисък (≤ 252 точки) или висок (> 252 точки) риск. Разлика в ОП при групата с нисък риск не се установява ($p = 0.407$).²

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

RICO 1

При резектабилен стомашен карцином (стадий II, IIIA/B) клиницистите трябва да обсъждат провеждане на периперативна пред самостоятелна адювантна системна химиотерапия с цел подобряване на преживяемост [високо качество на доказателства].

RICO 2

При резектабилен стомашен карцином с решение за периперативен подход клиницистите трябва да предпочитат системно лечение с режим FLOT, а при невъзможност – с *epirubicin + cisplatin + 5-FU/capecitabine* (режими ECF/ECX) или *cisplatin + 5-FU* (CF) [умерено качество на доказателства].

RICO 3

При пациенти със стомашен карцином с предлечебно позитивна перитонеална цитология без перитонеални метастази клиницистите трябва да обсъждат периперативна химиотерапия с цел подобряване на преживяемост и клинични резултати [високо качество на доказателства].

RICO 4

При пациенти с локално авансирал стомашен карцином трябва да се обсъжда провеждане на предоперативна химиотерапия с последваща хирургия [умерено качество на доказателства].



При резектабилен стомашен карцином с индикация за системно лечение се препоръчва обсъждане за периперативен подход пред самостоятелно адювантно лечение поради възможност за подобряване на множество онкологични резултати, вкл. честота на R0-резекция и обща преживяемост.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Ahmad MU, Javadi C, Poultides GA. Neoadjuvant treatment strategies for resectable proximal gastric, gastroesophageal junction and distal esophageal cancer. *Cancers* 2022; 4 (7): 1755. <https://doi.org/10.3390/cancers14071755>
2. Choi M, Ishizawa S, Kraemer D, et al. Perioperative chemotherapy versus adjuvant chemotherapy strategies in resectable gastric and gastroesophageal cancer: A Markov decision analysis. *Eur J Surg Oncol* 2021; 48 (2): 403-410
3. Cai Z, Yin Y, Shen C, et al. Comparative effectiveness of preoperative, postoperative and perioperative treatments for resectable gastric cancer: A network meta-analysis of the literature from the past 20 years. *Surg Oncol* 2018; 27 (3): 563-574
4. Ahmad MU, Javadi C, Poultides GA. Neoadjuvant treatment strategies for resectable proximal gastric, gastroesophageal junction and distal esophageal cancer. *Cancers* 2022; 14: 1755. <https://doi.org/10.3390/cancers14071755>
5. Cai Z, Yin Y, Zhao Z, et al. Comparative effectiveness of neoadjuvant treatments for resectable gastroesophageal cancer: A network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2018; 9: 872
6. Lorenzen S, Pauligk C, Homann N, et al. Feasibility of perioperative chemotherapy with Infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *B J Cancer* 2013; 108: 519-526
7. Cunningham D, Stenning SB, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): Primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 Trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 357-370
8. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): An open-label, randomised phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1249-1260
9. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A R *Lancet* 2019; 393: 1948-1957
10. Zhang X, Liang H, Li Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): An open-label, Superior. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1081-1092
11. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21: 10-18. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0749-y>
12. Cabalag CS, Chan STE, Kaneko Y, et al. A systematic review and meta-analysis of gastric cancer treatment in patients with positive peritoneal cytology. *Gastric Cancer* 2015; 18: 11-22. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0388-5>
13. Jian-Hong Y, Zao-Zao W, Ying-Chong F et al. Comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery vs. surgery alone for locally advanced gastric cancer: A meta-analysis. *Chinese Med J* 2021; 134 (14): 1669-1680; doi: 10.1097/CM9.0000000000001603
14. Wang Y, Zhang J, Guo S, et al. Indications of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer patients based on pre-treatment clinical/pathological and laboratory parameters. *J Cancer* 2020; 11 (20): 6000-6008. doi:10.7150/jca.46430

5. 2. ПЪРВА ЛИНИЯ 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 стомашен карцином (СК) първа линия монохимиотерапия и/или комбиниран режим, сравнени с най-добри поддържащи грижи, демонстрират ли полза по отношение на обща преживяемост (ОП)?

PICO 2. При авансирал или метастатичен СК първа линия *capecitabine*-базирани режими, сравнени с инфузионни режими, базирани на *5-fluorouracil* (5-FU), демонстрират ли полза по отношение на ОП?

PICO 3. При авансирал или метастатичен СК първа линия S1-базирана химиотерапия, сравнена с флуорпиримидин-базирани режими, демонстрира ли полза по отношение на ефективност и токсичност?

PICO 4. При авансирал или метастатичен СК първа линия флуорпиримидин-базиран триплетен режим, сравнен с дублетен режим, демонстрира ли полза по отношение на ОП?

PICO 5. При авансирал или метастатичен СК първа линия *cisplatin*-базирана химиотерапия, сравнена с режим несъдържащ *cisplatin*, демонстрира ли полза по отношение на ОП?

PICO 6. При авансирал или метастатичен СК първа линия химиотерапия с режим DCF (*docetaxel*, *cisplatin* и 5-FU), сравнен с режим ECF (*epirubicin*, *cisplatin* и 5-FU), демонстрира ли полза по отношение на ОП?

PICO 7. При авансирал или метастатичен СК първа линия *docetaxel*-базирана химиотерапия, сравнена с *epirubicin*-базирани режими, демонстрира ли полза по отношение ефективност и токсичност?

PICO 8. При авансирал или метастатичен СК първа линия с таксан-базирана химиотерапия, сравнена с останалите конвенционални режими, демонстрира ли полза за ефективност и токсичност?

РІСО 9. При авансирал или метастатичен СК дабавяне на таргетната терапия към конвенционални химиотерапевтични режими на напърва линия демонстрира ли полза за ефективност и безопасност?

РІСО 10. При авансирал или метастатичен СК първа линия лечението с PD-1/PD-L1-инхибитори демонстрира ли полза по отношение на ефективност и безопасност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

РІСО 1

Проведен е метаанализ на фаза II и III рандомизирани клинични изпитвания за химиотерапия на първа линия при авансирал СК, идентифицирани чрез електронно търсене на Medline, Embase, регистър за контролирани проучвания на Cochrane и Cancerlit, ръчно търсене на подходящи резюмета и референтни списъци.¹ Общата преживяемост, отчетена като съотношение на риск (HR) с 95%CI е водещ критерий при търсене. Анализът показва, че химиотерапия срещу най-добри поддържащи грижи (НДПГ) (HR 0.39; 95%CI 0.28-0.52) и комбинирана химиотерапия спрямо единичен агент, главно на база на 5-fluorouracil (5-FU) (HR 0.83; 95%CI 0.74-0.93), демонстрира достоверни ползи по отношение на ОП съотв. за химиотерапия и комбинирана химиотерапия. Допълнено са сравнени режими, съдържащи 5-FU/cisplatin, с режими без антрациклини (HR 0.77; 95%CI 0.62-0.95) и 5-FU/антрациклин-съдържащи комбинации с режими без cisplatin (HR 0.83;

95%CI 0.6-0.91); и двата показват достоверна полза за ОП при комбинация от три медикамента.

Сравняване на комбинации, съдържащи *irinotecan*, с режими, несъдържащи *irinotecan* (главно 5-FU/cisplatin), води до незначима полза за ОП при режими, съдържащи *irinotecan* (HR 0.88; 95%CI 0.73-1.06), но те никога не са сравнявани с комбинация от три лекарства. Авторите заключават, че най-добри резултати за ОП се постигат при триплети, съдържащи 5-FU, антрациклин и *cisplatin*. Сред тях режими, включващи болус на 5-FU, показват по-висок процент на токсични и смъртни случаи, отколкото режими, използващи инфузионни режими с непрекъсната инфузия на 5-FU. За сравнителна оценка на ефективност на химиотерапия срещу НДПГ, комбинирана срещу монокимиотерапия и различни комбинации от химиотерапия при авансирал СК, е проведен друг метаанализ с търсене на данни в Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE и Embase до юни 2016 г.² Ана-

лизиращи са 64 проучвания, от които 60 са рандомизирани контролирани, включват 11698 участници и предоставят данни за ОП. Резултатите показват, че химиотерапията удължава ОП с приблизително 6.7 месеца срещу НДПГ (HR 0.3; 95%CI 0.24-0.55) (184 пациенти от 3 проучвания), а комбинирана химиотерапия удължава ОП само с един допълнителен месец срещу монохимиотерапия (HR 0.84; 95%CI 0.79-0.89) (4447 пациенти от 23 проучвания), което е компенсирано частично от повишена токсичност. Ползата от *epirubicin* в комбинации от три лекарства, при които *cisplatin* се заменя с *oxaliplatin* и 5-FU се заменя с *capecitabine*, е неизвестна. *Irinotecan* удължава незначимо ОП с допълнителни 1.6 месеца срещу режими, които не съдържат *irinotecan* (HR 0.87; 95%CI 0.80-0.95) (2135 пациенти от 10 проучвания). *Docetaxel* удължава незначимо ОП малко над един месец в сравнение с режими, несъдържащи *docetaxel* (HR 0.86; 95%CI 0.78-0.95) (2001 участници от 8 проучвания). Въпреки това, при подгрупов анализ липсват сигурни данни дали комбинации, съдържащи *docetaxel* (*docetaxel*, добавен към комбинация от един агент или комбинация от две лекарства), повишават ОП поради доказателства с умерено качество (HR 0.80; 95%CI 0.71-0.91) (1466 участници от 4 проучвания). Когато друга химиотерапия е заменена с *docetaxel*, вероятно има малка или никаква разлика в ОП (HR 1.05; 95%CI 0.87-1.27) (479 участници от 3 проучвания). Установена е вероятна малка или никаква разлика в ОП при сравняване на *capecitabine* срещу режими, съдържащи

5-FU (HR 0.94; 95%CI 0.79-1.11) (732 участници от 5 проучвания), срещу режими, съдържащи *cisplatin* (HR 0.81; 95%CI 0.67-0.98) (1105 участници от 5 проучвания). Липсват сигурни данни дали таксан-платина – базирани комбинации (срещу тяхно отсъствие) плюс флуоропиримидини повишават ОП поради много ниско качество на доказателства (HR 0.86; 95%CI 0.71-1.06) (482 участници от 3 проучвания). Режими с *tegafur/gimeracil/oteracil* (S-1) подобряват ОП незначимо (с по-малко от един допълнителен месец) срещу режими, съдържащи 5-FU (HR 0.91; 95%CI 0.83-1.00) (1793 участници от 4 проучвания), но S-1 се използва в различни дози и схеми при азиатски и неазиатски популации, затова приложимостта на тази констатация е несигурна. Авторите заключават, че химиотерапията подобрява ОП (с допълнителни 6.7 месеца) в сравнение с НДПГ, а комбинирана химиотерапия подобрява ОП (с допълнителен един месец) в сравнение с 5-FU като самостоятелен агент. Изследването на всички пациенти за HER2 – статус може да помогне за идентифициране на HER2-позитивни тумори, за които е доказана полза (при липса на противопоказания) от *trastuzumab* в комбинация с *capecitabine* или 5-FU плюс *cisplatin*. За HER2-отрицателни тумори всички комбинации от две и три лекарства, включително *irinotecan*, *docetaxel*, *oxaliplatin* или перорални флуоропиримидини, са валидни възможности и страничните ефекти на всеки режим е от съществено значение при избор на лечение. Комбинации, съдържащи *irinotecan*, и комбинации, съдържащи

docetaxel (при които *docetaxel* е добавен към едно лекарство или дублет с комбинация платина/5-FU), показват значими ползи за преживяемост.

Освен това, *docetaxel*-съдържащи триплети (DCF, FLO-T) демонстрират по голяма степен на отговор, но предимствата им се балансират от повишена токсичност. От друга страна, схеми, съдържащи *oxaliplatin*, демонстрират полза за ОП в сравнение с тези, съдържаща *cisplatin*, и се отчита умерено подобрение на ОП при S-1 в сравнение със схеми, съдържащи 5-FU. Под въпрос е дали ползата за преживяемост при комбинации от три лекарства, включително *cisplatin*, 5-FU и *epirubicin*, сравнени със същата схема без *epirubicin*, е все още валидна, когато терапията от втора линия се прилага рутинно и когато *cisplatin* се заменя с *oxaliplatin* и 5-FU или *capecitabine*. Освен това, ползата за ОП при триплети не е достатъчно голяма, за да бъде клинично значима. За разлика от сравненията, при които с цената на повишена токсичност се наблюдава полза за преживяемост чрез добавяне на трето лекарство към режим с две лекарства, сравненията на схеми, при които друга химиотерапия е заменена с *irinotecan*, се свързва с полза за преживяемост (с гранична статистическа значимост), но без повишена токсичност. Поради тази причина комбинации, съдържащи *irinotecan*/5-FU, са атрактивна опция за лечение на първа линия. Въпреки че трябва да се тълкуват с повишено внимание, подгруповите анализи на едно проучване показват, че възрастни хора имат по-голяма полза от *oxaliplatin*

в сравнение с *cisplatin*-базиран режим и че хората с локално авансирала болест или под 65-годишна възраст могат да се възползват повече от триплет, включващ 5-FU, *docetaxel* и *oxaliplatin*, в сравнение с дублет от 5-FU и *oxaliplatin* – хипотеза, която се нуждае от допълнително потвърждение.

PICO 2

Метаанализ на клиничните проучвания REAL-2 (EOX/EOF/ECX/ECF) и ML17032 (CF/CX) доказват, че *capecitabine* не е с по-ниска ефективност от 5-FU по отношение ОП и преживяемост без прогресия (ПБП), съотв. при авансирала карцином на хранопровод и СК.³ Събрани са индивидуални данни за всички пациенти, рандомизирани в проучванията (n = 1318), генерирани са криви на преживяемост и log-rank тестът е използван за сравняване на пациенти, получаващи комбинации от 5-FU или *capecitabine*. Използван е мултивариационен регресионен Cox-анализ за изчисление на HR и 95%CI за ОП и ПБП, а за обективна степен на отговор (ОСО) е използвана логистична регресия. Резултатите показват, че ОП е по-добра при 654 пациенти, лекувани с комбинации от *capecitabine*, срещу 664 пациенти, лекувани с комбинации от 5-FU (HR 0.87; 95%CI 0.77-0.98, $p = 0.02$). Наличие на лош пърформанс статус (PS), възраст < 60 години и метастатична болест са независими предиктори за лоша преживяемост. При мултивариационен анализ липсва достоверна разлика в ПБП между третираните групи. Пациенти, лекувани с комбинации от *capecitabine*, показват достоверно по-голяма

вероятност за обективен терапевтичен отговор, отколкото тези, лекувани с комбинации на 5-FU (HR 1.38; 95%CI 1.10-1.73, $p = 0.006$). Авторите заключават, че ОП е по-висока при пациенти със СК, лекувани с комбинации на *capecitabine*, в сравнение с комбинации на 5-FU.

РІСО 3

Проведен е метаанализ, за да се изследва ефикасност и токсичност на терапия, базирана на *tegafur/gimeracil/oteracil* (S-1), в сравнение с терапия, базирана 5-FU/*capecitabine*, и S-1-базирана комбинирана терапия в сравнение с монотерапия с S-1.⁴ Търсени са данни от рандомизирани клинични проучвания в MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, резюмета от срещи на ASCO и ESMO и ClinicalTrials.gov до май 2015 г. Оценявани са данни за ОП, ПБП, степен на обективен отговор (COO) и нежелани събития от *степен 1-2* и *степен 3-4*. Извлечени са стратифицирани данни на ОП за подгрупи. Резултатите показват, че S-1 не се различава от 5-FU (8 проучвания, $n = 2788$) по отношение на ОП (HR 0.93; 95%CI 0.85-1.01) и ПБП (HR 0.87; 95%CI 0.73-1.04), но е с по-висока COO (HR 1.43; 95%CI 1.05-1.96). Липсва подгрупова разлика за ефективност при азиатски и неазиатски пациенти, но при пациенти от Кавказка раса S-1 корелира с по-нисък процент на фебрилна неутропения, смъртни случаи, свързани с токсичност, и стоматит и мукозит от *степен 3-4* в сравнение с 5-FU. Групата с S-1 не показва разлика за ефективност в сравнение с *capecitabine* (3 про-

учвания, $n = 329$), но се свързва с по-ниска честота на неутропения от *степен 3-4* и синдром ръка – крак от *степен 1-2*. Комбинирана терапия с S-1 е по-добра от монотерапия (8 проучвания, $n = 1808$) по отношение на ОП (HR 0.76; 95%CI 0.65-0.90), ПБП (HR 0.68; 95%CI 0.56-0.82) и COO (HR 1.20; 95%CI 1.04-1.38), но е по-токсична. Ползата за преживяемост от комбинирана спрямо монотерапията с S-1 е най-силно изразена при пациенти с немерима болест, хистология за дифузен тип СК и перитонеални метастази. Авторите заключават, че S-1 не се различава от 5-FU по отношение на ОП, но демонстрира по-висока COO; ефективен и поносим е за терапия от първа линия както при азиатски, така и при вропейски пациенти с авансирал СК.

РІСО 4

Систематичен и метаанализ на рандомизирани клинични проучвания, включващи сравнения между различни системни терапии на първа линия при авансирал СК в PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase, ASCO и ESMO библиотека до октомври 2018 г., използва за основна крайна цел параметъра ОП.⁵ Селектирани са общо 119 проучвания и в общия анализ йерархията на преживяемост се оглавява от триплет, базиран на флуоропиримидин плюс платина (HR 0.91; 95%CI 0.83-0.99, $p = 0.903$, $p = 0.04$). Въпреки това, той показва по-лоша поносимост срещу стратегията флуоропиримидин плюс платинов дублет. Конкретно *capecitabine* плюс *cisplatin*-базиран триплет плюс таргетен медикамент

оглавява класацията сред всички схеми в допълнителния анализ. Въпреки това, не е постигнато статистическо превъзходство спрямо дублет от флуоропиримидин плюс *oxliplatin* по отношение на ползи за преживяемост, но се регистрира значимо по-лош профил на безопасност. Заключениеето на авторите е, че дублетът от флуоропиримидин плюс *oxliplatin* (особено с *capecitabine* или S-1) все още трябва да се счита за предпочитан на първа линия поради сравними ползи по отношение на преживяемост и по-ниска токсичност. От друга страна, скалата за клинични ползи на ESMO препоръчва HR 0.65 да се приема за клинично значимо, следователно, предвид данните за преживяемост и профил на безопасност, все още няма достатъчно основания, за да се препоръча замяна на флуоропиримидин плюс платинов дублет с флуоропиримидин плюс триплет на базата на платина.

Допълнително е направен извод, че е по-подходящо да се запази препоръката за дублет флуоропиримидин плюс *oxliplatin* (особено с *capecitabine* или S-1) като предпочитан на първа линия и е широко прилаган в клиничната практика. Друг метаанализ сравнява рандомизирани клинични проучвания за първа линия химиотерапия при авансирал СК в PubMed, Embase и Cochrane Central Register of Controlled Trials и всички резюмета от годишните срещи на ESMO и ASCO до октомври 2018 г.⁶ Първична крайна цел е ОП, а вторични крайни цели са ПБП, време до прогресия (ВДП), СОО и токсичност. Анализът включва 23 рандомизирани контролирани проучва-

ния с 4540 пациенти и 8 вида режими на триплетна и дублетна химиотерапия, а резултатите показват, че в общите популации триплетна химиотерапия е по-добра в сравнение с дублетна по отношение на средна ОП (HR 0.92; 95%CI 0.86-0.98, $p = 0.02$), ПБП (HR 0.82; 95%CI 0.69-0.97, $p = 0.02$) и ВДП (HR 0.92; 95%CI 0.92-1.21, $p < 0.0001$). Подгрупов анализ показва, че сравнена с дублетна химиотерапия, ОП се подобрява при флуоропиримидин-базиранни режими (HR 0.80; 95%CI 0.66-0.96, $p = 0.02$), платина-базиранни режими (HR 0.75%; 95%CI 0.75%, $p = 0.04$) и други триплети химиотерапии (HR 0,79; 95%CI 0.69-0.90, $p = 0.0006$), невключващи антрациклин (HR 0.70; 95%CI 0.70%, $p = 0.0006$) и такива на базата на *mitomycin* (HR 0.81; 95%CI 0.47-1.39, $p = 0.44$) и таксани (HR 0.91; 95%CI 0.81-1.01, $p = 0.94$). При различни пациенти триплетните режими, сравнение с дублетни, подобряват ОП (HR 0.89; 95%CI 0.81-0.99, $p = 0.03$) при западни, но не и при азиатски пациенти (HR 0.96; 95%CI 6-1.07, $p = 0.47$). Заключениеето на авторите е, че, сравнена с дублетна химиотерапия, триплетната подобрява ОП, ПБП, ВДП и СОО при пациенти с авансирал СК в общата популация и подобрява ОП при западни, но не и при азиатски пациенти.

PICO 5

Проведен е метаанализ на рандомизирани проучвания, сравняващи първа линия *cisplatin*-базирана химиотерапия със схеми, при които *cisplatin* е заменена с други агенти.⁷ Идентифицирани са 14 проучвания (5 от фаза III

и 9 от фаза II), включващи 2981 пациенти, а главна крайна цел е ОП, отчетена като HR и 95%CI. Като цяло, схемите на химиотерапия без *cisplatin* достоверно подобряват ОП (HR 0.79; 95%CI 0.68-0.92, $p = 0.003$), ПБП (HR 0.77; 95%CI 0.66-0.90, $p = 0.003$) и СОО (OR 1.25, $p = 0.004$) в сравнение със схеми, съдържащи *cisplatin*. Не е възможен подгрупов анализ според хистология, място на първичен тумор и разпространение на болестта поради липса на данни. Авторите заключават, че в сравнение с дублети и триплети на базата на *cisplatin*, комбинациите, при които *cisplatin* е заменен с други медикаменти, подобряват резултата при авансирал СК и следователно трябва да бъдат обсъждани при метастатична болест. Ограничение на този метаанализ е невъзможността да бъдат идентифицирани пациентски подгрупи с по-голяма полза от режими без *cisplatin*.

РІСО 6

Проведен е метаанализ, сравняващ ефикасност и безопасност на режими DCF и ECF.⁹ При търсения в PubMed, EMBASE, Ovid MEDLINE, Science Direct, Web of Science, The Cochrane Library и Scopus са открити 7 рандомизирани проучвания, включващи общо 598 пациенти. За крайни цели са използвани ПБП, ОП, СОО, степен на контрол на болестта (СКБ) и нежелани лекарствени реакции (НАР-и). Обединените стойности на 95%CI между групите с режими DCF и ECF са сравними за ПБП (95%CI 0.58-1.46, $p = 0.73$), ОП (95%CI 0.65-1.10, $p = 0.21$) и общи НАР-и (95%CI 0.93-1.29, $p = 0.30$).

Групата с DCF е достоверно по-ефективна от групата с ECF по отношение на СОО (95%CI 1.13-1.75, $p = 0.002$) и СКБ (95%CI 1.03-1.41, $p = 0.02$). Въпреки това, честотата на НАР-и от *степен 3-4* също е по-висока в групата с DCF, отколкото с ECF (95%CI 1.16-1.88, $p = 0.002$), особено по отношение на неутропения и фебрилна неутропения. Заключениеето на авторите е, че схемата DCF е с по-добри стойности за СОО и СКБ и изглежда е по-подходяща за авансирал СК, отколкото схемата ECF. Въпреки това, се отбелязва по-високият процент на НАР-и в групата на DCF.

РІСО 7

Систематичен и метаанализ оценява ефективност и токсичност на *docetaxel*-базирана химиотерапия, сравнена със схеми, съдържащи *epirubicin*, с първична крайна цел – ефективност и вторична – токсичност.¹⁰ Включени са общо 553 пациенти, от които 278 получават лечение на основата на *epirubicin*, а 313 – на *docetaxel*. Съотношението на комбинирания риск (HR) за СОО и СКБ е съотв. 1.08 (95%CI 0.85-1.37, $p = 0.52$) и 0.90 (95%CI 0.75-1.08, $p = 0.27$).

Популацията с *docetaxel* демонстрира снижение на риска от неутропения, анемия, умора, астения, диария и парестезия, а популацията с *epirubicin* – намаление на риска от левкопения, тромбоцитопения, анорексия, гадене-повръщане, стоматит и фебрилна неутропения. Авторите заключават, че резултатите демонстрират сходна активност на химиотерапевтичните схе-

ми на базата на *docetaxel* и *epirubicin* при метастатичен СК. Други параметри, като коморбидност например, трябва да се вземат предвид при избор на най-добър терапевтичен подход за всеки отделен пациент.

PICO 8

Систематичен и метаанализ проучва ефективност и безопасност на таксани, като лечение на първа линия за авансирал СК, и резултатите включват ОП, ПБП, СОО и токсичност.¹ Качеството на доказателствата е оценено с подхода GRADE и с помощта на софтуер GRADEpro. Включени са 11 проучвания с общо 1932 пациенти, като 969 са в групата на таксани и 963 – в контролна група. Таксаните достоверно подобряват ОП (HR 0.84; 95%CI 0.76-0.92, $p = 0.0004$) и имат несигнификантен ефект върху СОО (RR 1.23; 95%CI 1.00-1.51, $p = 0.0004$). Въпреки това, таксаните могат да повишат риска от неутропения и левкопения, подобно на ефекти, наблюдавани при други конвенционални химиотерапевтични режима, като *oxliplatin* и *epirubicin*. Заключениеето на авторите е, че добавяне на таксан към наличните режими от първа линия може да подобри ОП, ПБП и СОО, но същевременно увеличава риска от токсичност. Ефектът на таксаните е подобен на този на конвенционалните режими, съдържащи *oxliplatin* и *epirubicin*, следователно други пациентски характеристики, включително коморбидност, пърформанс статус (PS) и предходни терапи, трябва да се имат предвид преди да се избере таксан.

PICO 9

Систематичен анализ извършва търсене в база данни на Cochrane (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE и CINAHL до декември 2015 г. за оценка на ефективност и безопасност на таргетна терапия, самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, при пациенти с авансирал СК.¹¹ Включени са 11 рандомизирани проучвания с 4014 участници, провеждали таргетна терапия плюс конвенционална химиотерапия или самостоятелна химиотерапия. От тях 5 са с нисък риск за отклонение, а при другите 6 проучвания рискът е висок, главно поради отворения им дизайн. Всички проучвания съобщават данни за преживяемост. Откриват се доказателства с ниско качество, че таргетната терапия има несигнификантен ефект върху смъртността (HR 0.92; 95%CI 0.80-1.05, при 10 проучвания) в сравнение със самостоятелна конвенционална химиотерапия; по същия начин тя може да има недостоверен ефект върху ПБП (HR 0.90; 95%CI 0.78-1.04, при 11 проучвания). При подгрупов анализа не се съобщават доказателства за разлики в преживяемост според вид на таргетни агент (EGFR- или VEGF-насочени) или според туморен тип и не е съобщено наличие или липса на прогностичен биомаркер или тип таргетен агент. От друга страна, открити са доказателства с ниско качество, че таргетната терапия може да увеличи туморния отговор (OR 1.24; 95%CI 1.00-1.55). Данни от едно малко проучване са окачествени като твърде ограничени, за да се определи ефектът от лечението върху качеството на живот. Добавяне на таргетна към химиоте-

рапия вероятно увеличава риска от нежелани (OR 2.23; 95%CI 1.27-3.92, при 5 проучвания с 2290 участници) и тежки нежелани събития (OR 1.19; 95%CI 1.03-1.37, при 8 проучвания с 3800 участници) в сравнение със самостоятелна химиотерапия. Заключениеята на авторите са, че са налице несигурни данни за ефективност от добавяне на таргетна терапия към химиотерапия, много малко информация за въздействие върху качеството на живот и по-сигурни доказателства за повишен риск от нежелани и сериозни нежелани събития.

Основното ограничение на доказателствата за преживяемост е несъответствие на оценката за ефективност в различните проучвания, което не може да се обясни с предварително дефинирани подгрупи по отношение на вид на терапия или вид на тумор. Текущите публикации в тази област са малки и за разбиране на ползата от таргетна терапия са необходими по-големи проучвания. Друг систематичен и метаанализ интерпретира база данни и протоколи от големи онкологични срещи в периода 2005-2014 г., включвайки 22 рандомизирани клинични проучвания за таргетна терапия при 7022 пациенти с авансирал СК.¹² Резултатите доказват полза на антиангиогенни медикаменти за ОП (HR 0.759; 95%CI 0.655-0.880, $p < 0.001$). От друга страна, не се установява полза при EGFR-инхибитори (HR 1.077; 95%CI 0.847-1.370, $p = 0.543$). Метаанализ за инхибитори на HER2-пътя потвърждава полза за преживяемост, вече известен за този клас лекарства (HR 0.823; 95%CI 0.722-0.939, $p = 0.004$). Обединеният анализ демонстрира значима полза за преживяемост (ОП: HR 0.823;

ПБП: HR 0.762) с приемлив профил на поносимост за таргетни терапии срещу конвенционални лечения. Тези данни противоречат на резултати от повечето индивидуални проучвания, вероятно поради лош дизайн или лош подбор на пациенти. Авторите заключават, че резултатите демонстрират значима полза за преживяемост при таргетна терапия като цяло, конкретно свързана с антиангиогенни и анти-HER2-агенти.

PICO 10

Липсват систематичен/метаанализ. Изследователската мрежа на Cancer Genome Atlas (TCGA) извършва цялостна молекулярна характеристика на 295 нелекувани стомашни аденокарциноми и категоризира СК в 4 подтипа: микросателитно нестабилни (MSI-H) тумори, EBV-позитивни тумори, тумори, проявяващи хромозомна нестабилност и геномно стабилни тумори. В този анализ на нелекувани тумори 22% са MSI-H, но докладваната честота при метастатична болест е много по-ниска – само 3%.¹³ KEYNOTE-062 е фаза III проучване, сравняващо *pembrolizumab*, със или без химиотерапия (*cisplatin + 5-FU/capecitabine*), спрямо химиотерапия за лечение от първа линия на PD-L1- положителен (CPS ≥ 1) стомашен или гастрорезофагеален аденокарцином. В сравнение с химиотерапия *pembrolizumab* е с не по-лош резултат за ОП (10.6 срещу 11.1 месеца; HR 0.91; 95%CI 0.69-1.18) при пациенти с PD-L1-експресия CPS ≥ 1 .¹⁴ При тези, които са със CPS ≥ 10 , *pembrolizumab* подобрява ОП (17.4 срещу 10.8 месеца; HR 0.69; 95%CI 0.49-0.97) в сравнение с химиотерапия. Тази разлика обаче не е статистически тествана. *Pembrolizumab* плюс химиотерапия

не подобрява ОП (12.5 срещу 11.1 месеца; HR 0.85; 95%CI 0.70-1.03; $p = 0.05$) или преживяемост без прогресия (ПБП) (6.9 срещу 6.4 месеца; HR 0.84; 95%CI 0.70-1.02, $p = 0.04$) при пациенти със CPS ≥ 1 или ≥ 10 . Групата с PD-L1 CPS ≥ 1 и MSI-H тумори ($n = 35$) показва полза от *pembrolizumab* спрямо химиотерапия с удължаване на ОП от 47% до 79% (HR 0.29).

Дните от KEYNOTE-062 показват, че монотерапия с *pembrolizumab* или в комбинация с химиотерапия не е по-добра от самостоятелна химиотерапия на първа линия. CheckMate-649¹⁵ е фаза III проучване, при което пациенти с авансирал или метастатичен СК (хистологично потвърден аденокарцином), независимо от статус на PD-L1, са рандомизирани да получат *nivolumab* + *ipilimumab*, *nivolumab* + химиотерапия (FOLFOX/XELOX) или самостоя-

телна химиотерапия по избор на изследователя (XELOX или FOLFOX). При пациенти с PD L1 CPS ≥ 5 *nivolumab* плюс химиотерапия в сравнение със самостоятелна химиотерапия подобрява ОП (14.4 срещу 11.1 месеца, HR 0.71; 95%CI 0.59-0.86, $p < 0.0001$), както и в общата група (средна ОП 13.8 срещу 11.6 месеца; HR 0.80; 95%CI 0.68-0.94, $p = 0.0002$). В окончателния анализ комбинираната терапия подобрява и ПБП (7.7 срещу 6.1 месеца; HR 0.68; 95%CI 0.56-0.81, $p < 0.0001$). Комбинацията *nivolumab* + *ipilimumab* без химиотерапия не показва ясна полза за ОП в сравнение със самостоятелна химиотерапия. Това проучване променя практиката, правейки химиотерапия (платина/флуоропиримидин) плюс *nivolumab* нов стандарт за първа линия лечение при пациенти с PD-L1 CPS ≥ 5 и HER2-негативен СК.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

РІСО 1

За първа линия системна терапия при авансирал или метастатичен стомашен карцином клиницистите трябва да използват химиотерапия с цел подобряване на преживяемостта, с предимство на комбинирани режими пред монохимиотерапия. Клиницистите трябва да използват триплетни режими, съдържащи 5-*fluorouracil* (5-FU), антрациклин и *cisplatin*, и инфузионни режими на 5-FU пред болусен режим на 5-FU, като част от комбинирана терапия, поради по нисък процент на токсични и смъртни случаи. Клиницистите могат да използват *docetaxel*-съдържащ триплет (DCF, FLO-T) с цел по-висока степен на отговор, но с риск от повишената токсичност. Може да се използват *oxaliplatin*-базирани, вместо *cisplatin*-базирани, режими и S-1-базирани, вместо 5-FU-базирани, режими с цел по-добра преживяемост [умерено качество на доказателства].

СИЛНА

СИЛНА	<p>PICO 2 За първа линия системна терапия при авансирал или метастатичен стомашен карцином клиницистите трябва да предпочитат комбинации на <i>capecitabine</i> пред комбинации на 5- <i>fluorouracil</i> с цел по-добра преживяемост [умерено качество на доказателства].</p> <p>PICO 4 За първа линия системна терапия при авансирал или метастатичен стомашен карцином клиницистите трябва да предпочитат флуоропиримидин/платина-базиран дублет пред триплет. Препоръчва се използване на флуоропиримидин (особено <i>capecitabine</i> или S-1) плюс <i>oxaliplatin</i>-базиран дублет [умерено качество на доказателства].</p> <p>PICO 9 За първа линия системна терапия при авансирал или метастатичен стомашен карцином клиницистите не трябва да добавят таргетна към химиотерапия поради повишен риск от нежелани събития [ниско качество на доказателства], с изключение на <i>trastuzumab</i> при HER2-позитивни тумори (в комбинация с <i>capecitabine</i> или 5-FU плюс <i>cisplatin</i>) [умерено качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>PICO 3 За първа линия системна терапия при авансирал или метастатичен стомашен карцином клиницистите биха могли да използват с еднаква ефективност и поносимост S-1- и 5-FU-базирани режими както при азиатски, така и при европейски пациенти [ниско качество на доказателства].</p> <p>PICO 5 За първа линия системна терапия при авансирал или метастатичен стомашен карцином клиницистите биха могли да заменят <i>cisplatin</i> с други медикаменти в дублети и триплети [умерено качество на доказателства].</p> <p>PICO 6 За първа линия системна терапия при авансирал или метастатичен стомашен карцином клиницистите биха могли да обсъждат с предимство режима DCF, вместо ECF, с цел по-добри степени на отговор и контрол на болестта [умерено качество на доказателства].</p>

СЛАБА

РІСО 7

За първа линия системна терапия при авансирал или метастатичен стомашен карцином клиницистите биха могли да обсъждат с еднаква ефективност *docetaxel*- или *epirubicin*-базирани химиотерапевтични схеми [умерено качество на доказателства].

РІСО 8

За първа линия системна терапия при авансирал или метастатичен стомашен карцином клиницистите биха могли да обсъждат таксан-базирани режими с ефект върху преживяемост, подобен на конвенционалните *oxaliplatin*- и *epirubicin*-съдържащи режими, но с повишен риск за токсичност [умерено качество на доказателства].



- **Преди да се избере подходящ лекарствен режим при авансирал или метастазирал стомашен карцином трябва да се имат предвид пациентските характеристики, включително коморбидност, пърформанс статус и предходни терапии.**
- **За правилен избор на имунни чекпойнт инхибитори при стомашен карцином на първа линия е необходимо идентифициране на предиктивни биомаркери и разработване и внедряване на комбинирани подходи за максимизиране на терапевтичната ефективност.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Petrelli F, Zaniboni A, Coiu A, et al. Cisplatin or not in advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013; 8 (12): e83022. doi:10.1371/journal.pone.0083022.
2. Li B, Chen L, Luo H-L, et al. Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil compared with epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen for advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Case* 2019; 7 (5): 600 – 615. doi: 10.12998/wjcc.v7.i5.600.
3. Petriolia R, Roviello G, Zanotti L, et al. Epirubicin-based compared with docetaxel-based chemotherapy for advanced gastric carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 102: 82-88. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.04.001
4. Shi J, Gao P, Songq Y, et al. Efficacy and safety of taxane-based systemic chemotherapy of advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2017; 7 (1): 5319. doi: 10.1038/s41598-017-05464-0.

5. Song H, Zhu J, Lu DH, et al. Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database System Rev* 2016; 7 (7). DOI:10.1002/14651858.CD011461.pub2
6. Domenico C, Nicoletta S, Francesca C, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized trials on the role of targeted therapy in the management of advanced gastric cancer: Evidence does not translate? *Cancer Biol Ther* 2015; 16 (8): 1148-1159. doi: 10.1080/15384047.2015.1056415
7. Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (3): 264-279. doi: 10.3322/caac.21657
8. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: The KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1571-1580. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3370
9. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta – analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0245.
10. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (8). doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub4
11. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, et al , Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: Evaluating capecitabine – based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20 (9): 1529-1534. doi: 10.1093/annonc/mdp047
12. Moehler MH, Janjigian YY, Adenis A, et al. CheckMate 649: A randomized, multicenter, open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) or nivo + chemotherapy (CTX) versus CTX alone in patients with previously untreated advanced (Adv) gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2018; 36 (4 suppl): TPS192. doi:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.TPS192
13. Ter Veer E, Mohammad NH, Lodder P, et al. The efficacy and safety of S-1-based regimens in the first-line treatment of advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016; 19: 696–712. doi: 10.1007/s10120-015-0587-8
14. Cheng J, Cai M, Shuai X, et al. First-line systemic therapy for advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1–44. doi: 10.1177/1758835919877726.
15. Guo X, Zhao F, Ma X, et al. A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; 19: 1125. doi: 10.1186/s12885-019-6294-9

5. 3. ВТОРА И ПОСЛЕДВАЩИ ЛИНИИ СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛА ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ*Марчела КОЛЕВА, Наталия ЧИЛИНГИРОВА***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При метастатичен стомашен карцином (СК), прогресирал на първа линия системна терапия, кои цитотоксични агенти на втора и трета линия, сравнени с най-добри поддържащи грижи (НДПГ), демонстрират полза за преживяемост?

PICO 2. При метастатичен СК кои комбинации от цитостатични агенти за втора и трета линия, сравнени с монохимиотерапия, демонстрират полза за преживяемост и токсичност?

PICO 3. При метастатичен СК, прогресирал на първа линия системна терапия, приложение на антиангиогенни агенти, сравнени със самостоятелна химиотерапия, демонстрира ли ползи за преживяемост и степен на отговор?

PICO 4. При метастатичен СК, прогресирал на първа линия системна терапия, приложение на имуноонкологични агенти демонстрира ли клинични ползи?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА**PICO 1**

В три метаанализа с включени 4810 пациенти от 28 проучвания се доказва, че се удължава преживяемост на болните със СК прогресирали на първа линия, които провеждат следваща линия на химиотерапия (ХТ), сравнено с тези подложени на НДПГ.¹⁻⁴ Това се потвърждава и от едно фаза III отворено проучване за втора и последващи линии на терапия.⁶ В публикации, разглеждащи реална клинична практика, *ramucirumab*, *paclitaxel*, *docetaxel* и *irinotecan* като втора линия доказват подобрение в обща преживяемост (ОП), преживяемост

без прогресия (ПБП) и контрол на симптоми.⁵ В проведени фаза III клинични проучвания монотерапия за втора линия на лечение с *ramucirumab*, *paclitaxel*, *docetaxel* или *irinotecan* се установява подобрение на ОП за всеки един от лекарствата. За *ramucirumab* подобрение за ОП е от 5.2 срещу 3.8 месеца за плацебо (HR 0.776; 95%CI 0.603-0.998, $p = 0.047$), а за ПБП е 2.1 месеца срещу 1.3 месеца ($p < 0.0001$). *Paclitaxel* и *irinotecan* са други две проучени избора за втора линия монотерапия, като *paclitaxel* срещу *irinotecan* показва следните резултати: за общ отговор – 20.9% срещу 13.6% ($p = 0.24$), за ПБП – 3.6 срещу 2.3

месеца ($p = 0.33$) и за ОП – 9.5 срещу 8.4 месеца ($p = 0.38$). *Docetaxel* в проучване COUGAR-02 показва подобрение в 12-месечна ОП от 5.2 срещу 3.6 месеца за НДПГ (HR 0.67, $p = 0.01$). Един метаанализ разглежда ефекта от прилагане на втора и спасителна ХТ спрямо НДПГ.⁸ Отчита се, че прилагане на трета линия и спасителна ХТ превъзхождат плацебо или НДПГ по отношение на удължаване на ОП и ПБП. Отбелязва се обаче по-честа хематологична токсичност при спасителна ХТ.^{3,6} Във фаза III проучване TAGS е изследвана активност на *trifluridine/tipiracile* спрямо НДПГ при претретиранни пациенти със СК. Достигната е средна ОП от 5.7 месеца (95%CI 4.8-6.2) в активното рамо срещу 3.6 месеца (95%CI 3.1-4.1) за плацебо (HR 0.69; 95%CI 0.56-0.85, $p = 0.00029$). Този резултат е независим от обема на предходна хирургия. Във фаза III проучване с включени 273 пациенти, прогресирали след втора и последваща линия терапия, се изследва активност на *apatinib* спрямо плацебо; постигната е средна ПБП от 2.6 срещу 1.8 месеца ($p < 0.001$) и е отчетена клинична полза в 42.05% срещу 8.79% ($p < 0.001$). В ретроспективно проучване триседмичен режим на *paclitaxel* при рефрактерни на *irinotecan*, флуоропиримидини и платина пациенти постига степен на обективен отговор (COO) от 23.2%, а ПБП е 3.5 месеца при ОП от 6.7 месеца. Резултати от количествен метаанализ на 6 рандомизирани проучвания показват, че средната продължителност на ОП и ПБП са значимо по-дълги при случаи, лекувани с ХТ от трета линия в сравнение с пациенти, получаващи НДПГ (Hedgesg 0.315 ± 0.077, $p < 0.00$). Авторите заключават, че *ramucirumab + paclitaxel* е предпочитано лечение от втора линия; монотерапи-

ята с таксан или *irinotecan* е алтернатива, въпреки че абсолютната полза за преживяемост е ограничена. При лечение от трета линия монотерапия с *apatinib* е предпочитана опция.³

PICO 2

В метаанализ, включващ три фаза III проучвания, се изследва полза от комбинирани цитостатични режими, сравнени с монотерапия при пациенти със СК, прогресирал на първа линия. Комбинация от *paclitaxel* плюс *ramucirumab*, сравнена с НДПГ, показва 6-месечна ОП от 32% на 63%. За сравнение 6-месечна ОП от монотерапия с *ramucirumab*, *paclitaxel*, *docetaxel*, *irinotecan* е с честота 41-57%. Ретроспективен анализ за прилагане на режим FOLFIRI разкрива общ отговор между 12.3% и 22.8% при ОП от 6.4 месеца. В същия анализ модифициран FOLFIRI режим показва добри резултати за клинична полза от 10-29% с ОП от 6.2 до 10.9 месеца. Във фаза III проучвания, включващи пациенти, прогресирали на първа линия терапия с S-1 (JACCRO GC-05, TRICS), преминаване на втора линия терапия с *irinotecan* плюс *cisplatin* не допринася полза и не подобрява значимо ОП.⁷ Проучван е режим FOLFIRI + *ramucirumab* след прогресия на първа линия платина/флуоропиримидин при пациенти с гастрорезофагеален аденокарцином^{8,9}; общият отговор, ПБП, ОП и профилът на токсичност се сравняват благоприятно с *paclitaxel + ramucirumab* в проучване RAMIRIS.¹⁰

PICO 3

Прилагане на *bevacizumab* във фаза III рандомизирано проучване

AVAGAST не подобрява ОП, но демонстрира подобрене в общ отговор – 46.0% срещу 37.4% ($p = 0.0315$) и ПБП – 6.7 срещу 5.3 месеца (HR 0.80; 95%CI 0.68-0.93, $p = 0.0037$). Тези резултати дават надежда за използване на таргетна терапия при СК. Метаанализ, включващ 882 публикации, показва, че *paclitaxel + ramucirumab* като втора линия е с по дълга ОП, сравнен с монокимиотерапия както следва: спрямо *ramucirumab* (ОП HR 0.51; 95%CI 0.30-0.86), спрямо *paclitaxel* (ОП HR 0.81; 95%CI 0.68-0.96), спрямо *docetaxel* (ОП HR 0.56; 95%CI 0.33-0.94) и спрямо *irinotecan* (ОП HR 0.71; 95%CI 0.52-0.99). Във фаза III проучвания, включващи пациенти, прогресирали на първа линия терапия с S-1 (JACCRO GC-05, TRICS), преминаване на втора линия терапия с *irinotecan* плюс *cisplatin* не допринася полза и не подобрява значимо ОП. В проучване RAINBOW комбиниране на *paclitaxel* плюс *ramucirumab*, сравнена с НДПГ, покачва 6-месечна ОП от 32% на 63%. За сравнение 6-месечна обща преживяемост от монотерапия с *ramucirumab*, *paclitaxel*, *docetaxel*, *irinotecan* е с честота 41-57%. Ретросекптивен анализ за прилагане на режим FOLFIRI разкрива общ отговор между 12.3% и 22.8%, при ОП от 6.4 месеца. В същия анализ модифициран FOLFIRI режим показва добри резултати за клинична полза от 10-29% с ОП от 6.2 до 10.9 месеца. Във фаза III проучвания, включващи пациенти, прогресирали на първа линия терапия с S-1 (JACCRO GC-05, TRICS), преминаване на втора линия терапия с *irinotecan* плюс *cisplatin* не допринася полза и не подобрява значимо ОП.

⁷ Проучвана е ролята на режима FOLFIRI + *ramucirumab* след прогресия

на първа линия платина/флуоропиримидин при пациенти с гастроэзофагеален аденокарцином: общият отговор, ПБП, ОП и профил на токсичност се сравняват благоприятно с *paclitaxel + ramucirumab* подчертават значението на фаза II проучване RAMIRIS, изследващо FOLFIRI + *ramucirumab* срещу *paclitaxel + ramucirumab*:¹⁰ подобрява клиничните резултати в сравнение *paclitaxel*, постигайки средна ОП от 9.6 (95%CI 8.5-10.8) срещу 7.4 месеца (95%CI 6.3-8.4) (HR 0.807; 95%CI 0.678-0.962, $p = 0.017$), ПБП – 4.4 срещу 2.9 месеца (HR 0.635, $p < 0.0001$) и общ отговор в 28% срещу 16% ($p < 0.0001$). В проучване TAGS е изследвана активност на *trifluridine/tipiracile* спрямо НДПГ при претретирани пациенти със СК. Достигната е средна ОП от 5.7 месеца (95%CI 4.8-6.2) в активното рамо срещу 3.6 месеца (95%CI 3.1-4.1) за плацебо (HR 0.69; 95%CI 0.56-0.85, $p = 0.00029$). Този резултат е независим от обема на предходна хирургия. Във фаза III проучване с включени 273 пациенти, прогресирали след втора и последваща линия терапия, се изследва активност на *apatinib* спрямо плацебо; постигната е средна ПБП от 2.6 срещу 1.8 месеца ($p < 0.001$) и е отчетена клинична полза в 42.05% срещу 8.79% ($p < 0.001$).^{2,3}

PICO 4

От проведени три фаза III клинични изпитвания се определя полза от имунотерапия във втора линия на лечение на СК. В проучване KEYNOTE-059 се изследва прилагане на монотерапия с *pembrolizumab* като трета и последваща линия. Постигната е СОО в 11.6% (95%CI 8.0-16.1%), а от тях пълна

ремисия – в 2.3% (95%CI 0.9-5.0%). Средната родължителност на отговор е 8.4 месеца (1.6+ до 17.3+). Наблюдава се разлика в СОО при тумори с наличие или отсъствие на PD-L1: 15.5% (95 CI 10.1-22.4%) за PD-L1-позитивни срещу 6.4% (95%CI 2.6-12.8%) при PD-L1-негативни. Подобни са резултатите от KEYNOTE-061, фаза III проучване на *pembrolizumab* спрямо *paclitaxel* за втора линия при СК; СОО е по-висока за *pembrolizumab* при PD-L1 CPS над 10, а продължителността на отговор е по-дълга с *pembrolizumab* при всички гранични стойности на PD-L1 CPS.¹³ В азиатско фаза III рандомизирано проучване ATTRACTION-2 се изследва ефект на *nivolumab* срещу плацебо при 493 пациенти със СК, прогресирал на първа линия. Отбелязано е подобрене на ОП – 27.3% срещу 11.6% за първата година и 10.6% спрямо 3.2% за втората.¹² В метанализ на три рандомизирани клинични проучвания се определя необходимостта от изследване на биомаркери преди прилагане на

имунни терапии. Тези анализи на изпитвания с имунотерапия потвърждават необходимост от изследване на dMMR/MSI-H, TMB и PD-L1 CPS като предиктори на отговор. Включване на комбинирани имуно-имуно режими е препоръчително само при Т-клетъчно-инфламирани тумори. Комбиниране на таргетни и имунни агенти е ефективно, но на този етап не е препоръчително извън клинични изпитвания. *Pembrolizumab* е индициран при тумори с доказани MSI-H или dMMR и при TMB high (≥ 10 мутации/мегабаза). *Dostarlimab-gxly* е приложен при тумори с MSI-H или dMMR след прогресия на предходна терапия, която не включва чекпойнт инхибитор (PD-1, PDL-1 или CTLA4 инхибитор) и липсват други терапевтични опции. Предходно приложение на имунотерапия прави тези пациенти неподходящи за терапия с *dostarlimab-gxly*.¹⁴


ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

РІСО 1

СИЛНА

При локално авансирал и метастатичен стомашен карцином, прогресирал на първа линия системна терапия, клиницистите трябва да обсъждат втора линия комбинация *ramucirumab* + *paclitaxel* или монотерапия с *docetaxel*, *paclitaxel*, *irinotecan*, *ramucirumab* [високо качество на доказателства], а при прогресия – трета линия с *trifluridine/tipiracil* или *apatinib* (независимо от HER2-статус) [умерено качество на доказателства].

<p>СИЛНА</p>	<p>PICO 3 При локално авансирал и метастатичен стомашен карцином, прогресирал на първа линия системна терапия, клиницистите трябва да обсъждат комбинирани режими, включващи <i>ramucirumab</i>, при пациенти с добър пърформанс статус и без противопоказания за анти-VGFR терапия [умерено качество на доказателства].</p> <p>PICO 4 При локално авансирал и метастатичен стомашен карцином, прогресирал на първа линия системна терапия, клиницистите трябва да обсъждат монотерапия с имунни чекпойнт инхибитори: <i>nivolumab</i> (за трета линия) и <i> pembrolizumab</i> (при PD-L1 CPS \geq 1 или при MSI-H) [високо качество на доказателства].</p>
<p>СЛАБА</p>	<p>PICO 2 При локално авансирал и метастатичен стомашен карцином, прогресирал на първа линия системна терапия, клиницистите биха могли да обсъждат включване на комбинирани цитостатични режими за втора и последваща линии предимно в рамките на клинични изпитвания [умерено качество на доказателства].</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Втора линия химиотерапия с таксани (docetaxel, paclitaxel или irinotecan) или ramucirumab са предпочитана монотерапия; при пациенти в добър пърформанс статус (PS) 0-1 може да се обсъждат комбинирани режими.</i> ■ <i>Трета и последващи линии на системна терапия се обсъждат при стриктна оценка на очаквана токсичност спрямо полза.</i> ■ <i>Имунотерапия се обсъжда след предварително изследване на биомаркери.</i>
---	--

ИЗТОЧНИЦИ

- Rizzo A, Mollica V, Ricci AD, et al. Third – and later-line treatment in advanced or metastatic gastric cancer: a systematic review and meta-analysis; *Future Oncol* 2019; 16. <https://doi.org/10.2217/fo-2019-0429>
- Chen L-T, Satoh T, Ryu M-H, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. *Gastric Cancer* 2020; 23: 510-519
- Catenacci DV, Chao J, Muro K, et al. Toward a treatment sequencing strategy: A systematic review of treatment regimens in advanced gastric cancer/gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Oncologist* 2021; 26 (10): e1704 – e1729. doi: 10.1002/onco.1390
- Yen C-J, Bai L-Y, Cheng R, et al. Ramucirumab in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Learnings from East Asian data; *J Cancer Res Practice* 2018; 5 (2): 43-46. <https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2018.03.001>
- Rizzo A, Mollica V, Ricci AD, et al.] Third-and later-line treatment in advanced or metastatic gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Future Oncology* 2019; 16 (3) doi:10.2217/fo-2019-0429
- Yang L, Wang Y, Wang H. Use of immunotherapy in the treatment of gastric cancer (Review). *Oncol Letters* 2019; 5681 – 5690. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10935>
- Yen C-J, Bai L-Y, Cheng R, et al. Ramucirumab in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Learnings from East Asian data; *J Cancer Res Practice* 2018; 5 (2): 43-46. <https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2018.03.001>
- Fornaro R, Spallanzani A, de Vita F, et al. Beyond the guidelines: The grey zones of the management of gastric cancer. Consensus Statements from the Gastric Cancer Italian Network (GAIN). *Cancers* 2021; 13: 1304. <https://doi.org/10.3390/cancers13061304>
- Fornaro R, Spallanzani A, de Vita F, et al. Beyond the guidelines: The grey zones of the management of gastric cancer. Consensus Statements from the Gastric Cancer Italian Network (GAIN). *Cancers* 2021; 13: 1304. <https://doi.org/10.3390/cancers13061304>
- Catenacci DV, Chao J, Muro K, et al. Toward a treatment sequencing strategy: a systematic review of treatment regimens in advanced gastric cancer/gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Oncologist* 2021; 26 (10): e1704 – e1729. doi: 10.1002/onco.13907
- Chang E, Pelosof L, Lemery S, et al. Systematic review of PD-1/PD-L1 inhibitors in oncology: From personalized medicine to public health. *The Oncologist* 2021; 26 (10): e1786–e1799. <https://doi.org/10.1002/onco.13887>
- Veer ET, Mohammad NH, van Valkenhoef G, et al. Second – and third-line systemic therapy in patients with advanced esophagogastric cancer: A systematic review of the literature: *Cancer Metastasis Rev* 2016; 35: 439-456. DOI 10.1007/s10555-016-9632-2
- Zheng Y, Zhu X-Q, Ren X-G. Third-line chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96 (24): e6884. doi: 10.1097/MD.0000000000006884
- Klempner SJ, Maron SB, Chase L, et al. Initial report of second-line FOLFIRI in combination with ramucirumab in advanced gastroesophageal adenocarcinomas: A multi-institutional retrospective analysis. *Oncologist* 2019; 24 (4): 475-482. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0602

5. 4. ИМУНО- И ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ, БАЗИРАНА НА ПРЕДИКТИВНИ БИОМАРКЕРИ

Ася КОНСУЛОВА

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

PICO 1. При пациенти с резектабилен стомашен карцином (СК) определяне на микросателитна нестабилност (MSI) има ли предиктивно значение?

PICO 2. При пациенти с авансирал или метастатичен стомашен карцином изследване на молекулярни биомаркери демонстрира ли предиктивна стойност за добавяне на таргетна към системна химиотерапия?

PICO 3. При пациенти с авансирал или метастатичен стомашен карцином определяне на PD-L1, MSI, EBV-статус, туморен мутационен товар (ТМВ) и други молекулярно-генетични анализи демонстрират ли предиктивна стойност?

ОБОВЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Метаанализ на 4 рандомизирани клинични проучвания (*MAGIC*, *CLASSIC*, *ARTIST* и *ITACA-S*) върху 1556 пациенти с резектабилен СК установява позитивна прогностична стойност на висока микросателитна нестабилност (MSI-H).¹ Тя се установява при 7.8% от пациентите като при тях петгодишните преживяемост без болест (ПББ) и обща преживяемост (ОП) за статистически значимо по-високи: 5-годишната ПББ е с 19.5% по-честа (71.8 % срещу 52.3%, $p < 0.001$), а ОП – с 18.2% (77.5 % срещу 59.3%, $p < 0.001$). След начална хирургия статистически значима полза от добавяне на

следоперативна ХТ е регистрирана само при микросателитно стабилните тумори (MSS/MSI-L) с увеличаване на 5 – годишната ПББ с 16% (57 срещу 41%; HR 0.65, 95%CI 0.53-0.79) и с 9% на ОП (62% срещу 53%; HR 0.75, 95%CI 0.60-0.94).

При СК с MSI-H добавяне на следоперативна ХТ не подобрява проследяваните показатели: 5-годишната ПББ е по-малка със 7% (70% срещу 77%; HR 1.27, 95%CI 0.53-3.04) и 5-годишната ОП е по-малка с 8% (75% срещу 83%; HR 1.50, 95%CI 0.55-4.12).¹ Друг анализ на ретроспективна кохорта от 41 пациенти със СК в стадий IB-IIIС открива наличие на висока ми-

кросателитна нестабилност (MSI-H) по-често при по-възрастни пациенти ($p < 0.001$), хистология, различна от кохезивен СК тип “пръстен с камък” ($p = 0.005$), интестинален тип ($p = 0.028$), дистална локализация в стомах ($p = 0.005$) и липсваща периневрална инвазия ($p = 0.027$). Пациенти с резециран радикално СК и с MSI-H статус имат тенденция за по-добра ПББ (HR 0.4; $p = 0.059$) и ОП при мултивариантен анализ (HR 0.4; $p = 0.063$). При анализ на 162 пациенти с резециран радикално СК и MSI-H в стадий II-III също докладва полза от адювантна ХТ с достоверно удължаване на ПББ ($p = 0.047$) и ОП ($p = 0.043$). Мултивариантният анализ също потвърждава полза от адювантна ХТ за удължаване на ПББ и при тази подгрупа (HR 0.4; $p = 0.040$).²

PICO 2

Метаанализ на 11 рандомизирани клинични проучвания при 4085 пациенти с хистологично потвърден авансирал СК изследва клиничните ползи от добавяне на прицелно лечение към системна химиотерапия (ХТ).¹ Пет от проучванията са заслепени и плацебо-контролирани. Данни за преживяемост без проресия (ПБП), ОП, степен на обективен отговор (СОО) и поносимост са обобщени като са изследвани следните таргетни терапии (ТТ-и): анти-VEGF, анти-EGFR и анти-HER2. Пълният анализ на случаите в 10 от проучванията с 3843 пациенти съобщават за минимално, но статистически значимо удължаване на ОП при добавяне на ТТ към системна ХТ (HR 0.92;

95%CI 0.85-0.99). Подобно минимално, но статистическо значимо удължаване на ПБП е установил и анализът на 5 от проучванията с нисък риск от отклонения (HR 0.90; 95%CI 0.83-0.97). Показателят СОО от 5 проучвания с 3723 пациенти с мерима болест също се удължава от добавяне на ТТ към системна ХТ, като в комбинираното лечение пълен и частичен отговор е постигнат при 42.1%, докато при самостоятелна ХТ е при 36.5% и със значима статистическа хетерогенност (I^2 52%, $p = 0.02$). Данни от 5 проучвания при 2290 пациенти показват повишен риск от странични реакции в комбинираното рамо (OR 2.23; 95%CI 1.27-3.92) и липса на хетерогенност между проучванията (I^2 0%, $p = 0.60$). Според вида на ТТ данни за потенциална полза за удължаване на ПБП и ОП са докладвани при приложение единствено на *trastuzumab* при пациенти с HER2-позитивни тумори: HR 0.80, 95%CI 0.63-1.02 за ОП (2 клинични проучвания) и HR 0.78, 95%CI 0.63-0.95 за ПБП (2 клинични проучвания). При проучванията, в които е прилагана ТТ без изследване на предиктивен биомаркер, няма регистрирана клинична полза. Авторите на този метаанализ заключават, че ПБП се удължава единствено при добавяне на ТТ само при пациенти с HER2-метастатична болест, като данните за ОП са гранични предвид значима статистическа хетерогенност в подгрупите. Въпреки това, СОО се подобрява от добавяне на ТТ (42.1% срещу 36.5%; OR 1.24, 95%CI 1.00-1.55, $p = 0.05$) за сметка на допълнителен риск от токсичност и странични реакции.¹

РІСО 3

Метаанализ обобщава данни от едно рандомизирано клинично проучване при пациенти с авансирал или метастатичен КС, при които е изследван PD-L1 и са анализирани данни за 395 пациенти със CPS ≥ 1 и с прогресия след първа линия системна химиотерапия (ХТ).^{1,2} Случаите са разпределени в две групи – втора линия с *paclitaxel* или *pembrolizumab*.

Средната ОП при лечение с *pembrolizumab* е 9.1 месеца (95%CI 6.2-10.7) и 8.3 месеца (95%CI 7.6-9.0) за групата с *paclitaxel* при HR 0.82, 95%CI 0.66-1.03 и $p = 0.0421$. Средната ПБП при лечение с *pembrolizumab* е 1.5 месеца (95%CI 1.4-2.0) и 4.1 месеца (95%CI 3.1-4.2) за групата с *paclitaxel* при HR 1.27 и 95%CI 1.03-1.57 на фона на по-редки странични събития от степен 3-5 за пациенти, лекувани с *pembrolizumab* (14%) срещу тези с *paclitaxel* (35%).² При последващ анализ след 4.4 години,³ групата пациенти с PD-L1 CPS ≥ 1 на лечение с *pembrolizumab* показва тенденция за подобряване на ОП спрямо *paclitaxel* (HR 0.81) като нивата на 2-годишна ОП са подобрени с 11.1%: 19.9% спрямо 8.5%. Ползата от лечение с *pembrolizumab* нараства с покачване нивата на експресия на PD-L1: 24-месечна ОП при PD-L1 CPS ≥ 5 : HR 0.72, 24.2% спрямо 8.8%; при PD-L1 CPS ≥ 10 : HR 0.69, 32.1% спрямо

10.9%). При липса на разлика в ПБП в групите с различни нива на PD-L1 CPS (≥ 1 , ≥ 5 или ≥ 10) СОО нараства с покачване нивата на експресия и е най-значима в групата с PD-L1 CPS ≥ 10 : *pembrolizumab* спрямо *paclitaxel* е 24.5% спрямо 9.1% със значимо по-редки странични явления в групата на лечение с *pembrolizumab* (53%) спрямо *paclitaxel* (84%). Данни от рандомизирани клинични проучвания с различни имунотерапевтични медикаменти като *pembrolizumab* (Keynote-061¹), *nivolumab* (ATTRACTION 2²), *toripalimab* (NCT02915432³) определят ТМВ като възможен предиктивен биомаркер за полза от имунотерапевтично лечение.

Висок ТМВ (≥ 10 Mut/Мб), както и висока PD-L1-експресия (CPS ≥ 1), нивата на циркулираща туморна ДНК (ctDNA) и промяна в броя на копията (CNAs) корелират със СОО, ПБП и ОП¹⁻⁷, като лечението може да се провежда като монотерапия или в комбинация с различни химиотерапевтични режими на втора и последваща линии. Допълнително при свръхекспресия на HER2-протеин или при HER2-SISH свръхекспресиращ метастатичен КС високият ТМВ е предиктивен за по-добър отговор към системна ХТ в комбинация с *trastuzumab*.⁹⁻¹³

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p>РІСО 2</p> <p>При пациенти с авансирал или метастатичен стомашен карцином клиницистите трябва да провеждат насочено изследване (имуно-хистохимия или <i>in situ</i>-хибридизация) на HER2-статус с оглед добавяне на <i>trastuzumab</i> към системна химиотерапия, независимо от линия на лечение [умерено качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>РІСО 1</p> <p>При пациенти с резектабилен стомашен карцином не се препоръчва изследване на микросателитна нестабилност (MSI) с цел предикция за избор на периперативна химиотерапия [умерено качество на доказателства].</p> <p>РІСО 3</p> <p>При пациенти с авансирал или метастатичен стомашен карцином, прогресирал след първа линия системна химиотерапия, клиницистите биха могли да обсъждат определяне на PD-L1 за избор на втора линия [умерено качество на доказателства], както и туморен мутационен товар, нива на циркулираща туморна ДНК, EBV-статус и промяна в брой на копия като предиктивни биомаркери за отговор към чекпойнт инхибитор [много ниско качество на доказателства].</p>



Добавяне на анти-HER2 таргетна терапия в метастатичен стадий на стомашен карцином изисква изследване на HER2-статус (свърхекспресия на HER2-протеин или при HER2 ISH) от туморна тъкан, взета чрез ребиопсия непосредствено преди съответна линия лечение.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Tomita Y, Moldovan M, Chang Lee R, et al. Salvage systemic therapy for advanced gastric and oesophago-gastric junction adenocarcinoma. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2020; 11. doi: 10.1002/14651858.CD012078.pub2
2. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392 (10142): 123-133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1
3. Fuchs CS, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial. *Gastric Cancer* 2022; 25 (1): 197-206. doi: 10.1007/s10120-021-01227-z
4. Kim JH, Ryu MH, Park YS, et al. Predictive biomarkers for the efficacy of nivolumab as \geq 3rd-line therapy in patients with advanced gastric cancer: A subset analysis of ATTRACTION-2 phase III trial. *BMC Cancer* 2022; 22 (1): 378. doi: 10.1186/s12885-022-09488-2
5. Wang F, Weil XL, Wang FH, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase Ib/II clinical trial NCT02915432. *Ann Oncol* 2019; 30: 1479-1486
6. Kim J, Kim B, Kang SY, et al. Tumor mutational burden determined by panel sequencing predicts survival after immunotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 314. doi:10.3389/fonc.2020.00314
7. Lentz RW, Friedrich T, Hu J, et al. Tissue tumor mutational burden (TMB) as a biomarker of efficacy with immune checkpoint inhibitors (ICI) in metastatic gastrointestinal (mGI) cancers. *JCO* 2021; 39: 15_suppl, e14559-e14559
8. Guo X, Liang X, Wang Y, et al. Significance of tumor mutation burden combined with immune infiltrates in the progression and prognosis of advanced gastric cancer. *Genet* 2021; 12: 642608. doi: 10.3389/fgene.2021.642608
9. Lu Z, Chen H, Li S, et al. Tumor copy-number alterations predict response to immune-checkpoint-blockade in gastrointestinal cancer. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e000374. doi:10.1136/jitc-2019-000374
10. Kim HR, Ahn S, Jo H, et al. The impact of tumor mutation burden on the effect of frontline trastuzumab plus chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced gastric cancers. *Front. Oncol* 2021; 11: 792340. doi: 10.3389/fonc.2021.792340
11. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *JCO* 2019; 37 (35): 3392-3400
12. Kim JW, Cho SY, Chae J, et al. Adjuvant chemotherapy in microsatellite Instability-high gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2020; 52 (4): 1178-1187. doi:10.4143/crt.2020.313
13. Song H, Zhu J, Lu D. Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2016; 7: CD011461. doi: 10.1002/14651858.CD011461.pub2

6 Лъчелечение

6

ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

6. 1. ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБИЛНА БОЛЕСТ

Христина ИВАНОВСКА, Захари ЗАХАРИЕВ

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

PICO 1. При локално авансирал нерезектабилен стомашен карцином (СК) едновременно лъчехимиолечение (ЕЛХЛ), сравнено със самостоятелна химиотерапия (ХТ), демонстрира ли онкологична полза?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Липсват систематичен и/или метаанализ. Откриват се ретроспективни проучвания върху малък брой (под 100) пациенти. Две ранни рандомизирани проучвания на Gastro-Intestinal Tumor Study Group (GITSG) сравняват ЕЛХЛ (с 5-FU и MeCCNU с 50 Gy), разделено от двуседмично прекъсване поради висока токсичност, срещу самостоятелна ХТ. Резултатите показват, че 25% от пациентите се влошават или умират още в първите 10 седмици. При преживяли се отбелязва подобрение на 4-годишната обща преживяе-

мост (ОП) – 18% срещу 6%.¹ Във второто проучване лъчелечението (ЛЛ) е без прекъсване и се добавя *doxorubicine*. И в тези резултати 25% от пациентите не могат да завършат планираното лечение, а при преминали ОП е подобрена в сравнение със самостоятелна ХТ.² Автори от Тайван публикуват ретроспективно проучване за периода 2010-2019 г. върху 65 болни, сравнявайки ХТ срещу ЛХЛ с по-високо-технологични лъчетерапевтични техники. При пациенти с ЕЛХЛ се отчита значимо по-ниска токсичност и достоверно по-висока ОП ($p = 0.011$) и преживяемост без прогресия (ПБП)

($p = 0.008$), демонстрирайки резултат от реалната практика. Химиотерапията използва режим mFOLFOX-4, а дозите за ЛЛ са 45-50.4 Gy в 25-28 фракции за 5 седмици, с различни обеми според туморната локализация; сравняващата ХТ е 6 курса. При 25 болни (38.5%) е отчетена възможност за хирургия с радикална цел. Не е установена разлика в туморния контрол и в токсичността между двете схеми. В групата с добавено ЛЛ средната ОП е 14 срещу 10 месеца ($p = 0.011$), а средната ПБП е 9 срещу 8 месеца ($p = 0.008$).³

Корейската асоциация за стомашен карцином не препоръчва неoadювантно ЕЛХЛ за азиатска популация, аргументирайки се с нехомогенност дори и на единичните проучвания, а Японската асоциация за стомашен карцином въобще не обсъжда метода.^{4, 5} В САЩ е стартирано рандомизирано проучване E4201, сравняващо ЕЛХЛ с ХТ при пациенти с иноперабилен СК, което прекъсва през 2005 г., събирайки само 75 болни. Изводът е, че *gemcitabine* плюс ЛЛ води до по-добри резултати, отколкото самостоятелна ХТ.⁶

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СЛАБА

РІСО 1

При пациенти с локално авансирал нерезектабилен стомашен карцином клиницистите биха могли да изберат едновременно лъчехиоолечение пред химиотерапия само при строго селектирани пациенти [много ниско качество на доказателства].



- *Самостоятелно дефинитивно лъчелечение няма клинична полза при нерезектабилен стомашен карцином.*
- *Според разположението на тумора се очертават различни туморни обеми: (1) при проксимална трета (кардия и гастроезофагеална връзка, 3-5 ст от дистален хранопровод, медиална лява част на диафрагма, панкреас и дрениращи стомаха лимфни басейни) – паразезофагеални, перигастрични, супраипанкреатични, целиачни, хилус на слезка, при порта хепатис и панкреатодуоденални лимфни възли; (2) при тумор в дистална трета [антрум, пилор, глава на панкреаса, 3-5 ст от дуоденум (при прорастване към гастродуоденална област)] – супраипанкреатични, целиачни, хилус на слезка, порта хепатис и панкреатодуоденални лимфни възли.*



■ Препоръчва се доза от 50 Gy за тумор и лимфни метастази и от 45 Gy за останалите обеми, с едновременен буст и образно ръководено модулирано по интензитет лъчелечение (IGRT).

ИЗТОЧНИЦИ

1. Schein PS, Smith FP, Woolley PV, Ahlgren JD. Current management of advanced and locally unresectable gastric carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 2590-2596.
2. Gastrointestinal Tumor Study Group. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 1771.
3. Yeh Y-S, Huang M-Y, Ma C-J. Observational study comparing efficacy and safety between neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy and chemotherapy for patients with unresectable locally advanced or metastatic gastric cancer. *J Oncol* 2020; 2020: 6931317. doi: 10.1155/2020/6931317.
4. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: An evidence-based, multidisciplinary approach. *J Gastric Cancer* 2019; 19 (3): 372-373. <https://doi.org/10.5230/jgc.2019.19.e32>
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021; 24: 1-21
6. Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR, et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15): 4506-4506

6. 2. ПРЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ

Калоян ЙОРДАНОВ, Марчела КОЛЕВА

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

PICO 1. При локално авансирал стомашен карцином (СК) предоперативно едновременно лъчехимиолечение (ПСАХЛ) демонстрира ли полза за обща преживяемост (ОП), преживяемост без болест (ПББ), R0-резекция, резектабилност, снижение на стадий и локорегионални рецидиви?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Липсват систематичен и/или метаанализ. Мултиинституционално еднорамово проучване на *Ajani et al.* демонстрира 70% R0-резекции и 30% патологичен пълен отговор (pCR) след ПСАХЛ, състояща се от два цикъла индукционна химиотерапия с *5-fluorouracile, leucovorin* и *cisplatin*, последвани от лъчелечени до 45 Gy + *5-fluorouracile*.¹ Патологичният пълен/частичният отговор и R0-резекцията са асоциирани с подобрена ОП. Фаза

II клинично проучване RTOG 9904 демонстрира 26% pCR и 77% R0-резекции след два цикъла индукционна химиотерапия с *5-fluorouracile, leucovorin* и *cisplatin*, последвани от лъчелечение – 45 Gy, съчетана с *5-fluorouracile* и *paclitaxel*.² Липсват фаза III рандомизирани клинични проучвания. Очакват се резултати от проучване TOPGEAR, сравняващо предоперативна химиотерапия със и без ПСАХЛ³, и от проучване CRITICS-II, при което ПСАХЛ е 45 Gy плюс седмични *carboplatin* и *paclitaxel*.⁴

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СЛАБА

PICO 1

При локално авансирал стомашен карцином не се препоръчва стандартно приложение на предоперативно едновременно лъчехимиолечение, освен в рамките на клинични проучвания [много ниско качество на доказателства].



Засега в рутинната практика се препоръчва периоперативна химиотерапия, но в ход са големи рандомизирани проучвания за прецизно дефиниране на ролята на предоперативно лъчехимиолечение при локално авансирал стомашен карцином.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14): 2774-2780. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.015>
2. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, et al. TOPGEAR: A randomized, phase III trial of perioperative ECF chemotherapy with or without preoperative chemoradiation for resectable gastric cancer: Interim results from an international, intergroup trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (8): 2252-2258. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5830-6>
3. Slagter AE, Jansen E, van Laarhoven H, et al. CRITICS-II: A multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer. *BMC Cancer* 2018; 18 (1): 877. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4770-2>
4. Tung I, Sahu A. The treatment of resectable gastric cancer: A literature review of an evolving landscape. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13 (2): 871-884. doi:10.21037/jgo-21-721
5. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24 (24): 3953-3958. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4840>

6. 3. СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ

Татяна ХАДЖИЕВА, Ася КОНСУЛОВА

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

PICO 1. При пациенти с R0-резекция за стомашен карцином (СК) и D2-лимфна дисекция провеждане на следоперативно лъчехимиолечение (СЛХЛ) има ли предимства спрямо адювантна химиотерапия (АХТ) по отношение на онкологични резултати и токсичност?

PICO 2. При СЛХЛ прилагане на модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ), сравнено с конформално триизмерно лъчелечение, показва ли предимства за намаляване на лъчеви реакции?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Рандомизирано проучване ARTIST при 458 пациенти със СК с R0-резекция с D2-дисекция не показва повишаване на преживяемостта без болест (ПББ) след провеждане на СЛХЛ в сравнение със самостоятелна АХТ ($p = 0.0862$).¹¹ Метаанализ на шест рандомизирани клинични проучвания при 1020 пациенти с резециран СК докладва значимо удължаване на 3 – (RR 0.89; 95%CI 0.81-0.97) и 5-годишната обща преживяемост (ОП) (RR 0.82; 95%CI 0.71-0.95) при провеждане на СЛХЛ срещу системна химиотерапия (ХТ). Удължени са и 3- (RR 0.83; 95%CI 0.77-0.91) и 5-годишната ПББ (RR 0.80; 95%CI 0.65-0.98).¹ Друг метаанализ на четири рандомизирани клинич-

ни проучвания при 960 пациенти с радикално опериран СК с проведена D2-лимфна дисекция сравнява полза от ЛХЛ спрямо системна ХТ. Резултатите сочат, че при липса на значима разлика в страничните реакции от *степен 3-4* и липса на значима статистическа хетерогенност следоперативното ЛХЛ води до значимо намаление в честотата на локалните рецидиви (RR 0.50; 95%CI 0.34-0.74, $p = 0.0005$), подобрява ПББ (HR 0.73; 95%CI 0.60-0.89, $p = 0.002$), но не повлиява ОП (HR 0.91; 95%CI 0.74-1.11, $p = 0.34$), както и честотата на далечно метастазирание (RR 0.81; 95%CI 0.60-1.08, $p = 0.15$).² Пореден метаанализ на 35 рандомизирани клинични проучвания при 8973 пациенти анализира онкологичните показатели при проведена радикална

хирургия за авансирал СК.³ Следоперативно ЛХЛ води до удължаване на 2-годишната ПББ срещу следоперативна системна ХТ (HR 0.73; 95%CI 0.59-0.90). Добавяне на ЛХЛ след радикална хирургия води до удължаване на едногодишната ОП срещу следоперативна системна ХТ (HR 0.72; 95%CI 0.54-0.96). Подобни са резултатите за 2-, 3- и 5-годишната ОП (HR 0.75-0.76). 3 Вариации има в използваното системно лечение и техника на облъчване. Две от проучванията използват модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT) и едно – конформално лъчелечение, а останалите три – по-стари техники на облъчване (APPA). Липсват данни за обем на лимфна дисекция като включващ критерий за анализ, което би могло частично да обясни различните резултати от последните два метаанализа. Допълнително над 60% от включените пациенти са със значителна локорегионално авансирала болест преди хирургия. Двата метода, следоперативно ЛХЛ и ХТ, водят до сходни 3-годишна ПББ (OR 1.28; 95%CI 0.92-1.80), 5-годишна ОП (OR 1.32; 95%CI 0.92-1.88), честота на далечно метастазиране (OR 0.76; 95%CI 0.57-1.03).

Следоперативното ЛХЛ води до подобрене на 5-годишната ПББ (OR 1.56; 95%CI 1.09-2.24) и честота на локорегионални рецидиви (OR 0.46; 95%CI 0.32-0.67) отново без значима разлика в токсичността.³ И в двата метаанализа единствена разлика в токсичността е преходна неутропения след лечение, която е по-изразена в групата с ХТ. Прилаганите схеми на лъче-

лечение са с типично дозово фракционирание от 45 Gy в 25 фракции.^{3,4} Проблемът продължава да се дискутира особено в Азия, като в периода 2013-2016 г. са публикувани 4 метаанализа, обхващащи над 4000 пациенти след радикална хирургия с D2-резекция.⁵⁻⁸ Всички показват подобряване на ПББ и намаляване на локалните рецидиви в сравнение със самостоятелна АХТ, без разлика в токсичност. Метаанализ на *Huang Y et al.*⁹ върху 895 болни и на *Min et al.*¹⁰ върху 1171 болни също доказват снижение на локорегионални рецидиви (HR 0.53; 95%CI 0.32-0.87; $p = 0.01$) и на ПББ (HR 0.72; 95%CI 0.59-0.89, $p = 0.002$), без да открояват статистически значимо намаляване на преживяемост без далечни метастази (HR 0.86; 95%CI 0.66-1.11, $p = 0.25$) и подобряване на ОП (HR 0.79; 95%CI 0.61-1.03, $p = 0.08$). Останалите два метаанализа потвърждават полза от СЛХЛ и върху ОП. Авторите заключават, че при радикално оперирани пациенти (R0) с D2-дисекция влиянието на СЛХЛ върху ОП остава дискутабилно. Корейски систематичен анализ включва 6 рандомизирани проучвания и 7 балансирани изследвания върху общо 2603 пациенти.¹² Подробно се обсъжда водещото проучване INT-0116, което променя клиничната практика в Европа за СЛХЛ срещу наблюдение след радикална хирургия.^{6,7} Резултатите показват полза от СЛХЛ срещу АХТ за ПББ (OR 1.264, $p = 0.053$) с по-изразено предимство в субгруповия анализ на шесте рандомизирани (OR 1.440, $p = 0.006$) и балансирани проучвания (OR 1.417, $p < 0.001$). Показателят за ОП, обаче, не се различа-

ва при сравняване на двата метода (OR 1.124, $p = 0.347$). Гранично значима е разликата за ОП в субгруповия анализ на балансиран в двете рамена проучвания (OR 1.279, $p = 0.055$). Според показателя за локални рецидиви СЛХЛ показва предимство при пациенти в стадий \geq III (OR 1.663, $p = 0.005$). Честотата на далечни рецидиви (метастази) също фаворизира СЛХЛ пред АХТ (OR 0.768; 95%CI 0.611-0.965, $p = 0.023$) при много ниска хетерогенност ($p = 0.504$, $I^2 \sim 0.0\%$). Показано е, че разликата в ПББ е по-открояваща се на пета година (53.3% срещу 40.9%), отколкото на трета (62.5% срещу 57.1%).

Особено внимание се акцентира върху СЛХЛ при D2-резекция в стадий IIIA и IIIB: 5-годишната ОП за стадий IIIA е 61.5% срещу 34.5% ($p = 0.03$), а за стадий IIIB е 46.4% срещу 26.1% ($p = 0.035$). Включване на лъчелечение към АХТ не води до повишен процент на гадене и повръщане, но повишава индуцирана левкопения. Изводът на авторите е, че СЛХЛ следва да се предпочита при пациенти с висок риск от локални метастази, като се обръща внимание на методи, намаляващи индуцираната левкопения. От друга страна, се отчита, че реалната клинична практика не е приела рутинно провеждане на СЛХЛ.

РІСО 2

Метаанализ на 9 контролирани проучвания 516 пациенти със СК срав-

нява резултати и токсичност при прилагане на триизмерно конформално лъчелечение и модулирано по интензитет ЛЛ (МИЛЛ, IMRT).¹³ Тригодишната ОП е числово по-добра при прилагане на МИЛЛ без статистически значима разлика, но 3-годишният локален туморен контрол е по – добър с МИЛЛ с не по-висока токсичност при по-ниско технологичния режим. Токсичност от *степен 2-4* не е по-висока при считащо се за по-ниско технологично триизмерно конформално ЛЛ. Авторите отчитат като недостатък на проучването силната нехомогенност на анализа и разликите в дозите в различните проучвания. Препоръките на NCCN 2022 описват само техники с МИЛЛ, които следва да се прилагат като стандарт. Сложността на очертаване на лъчелечебните обеми е поради факта, че при различните стадии и туморно разположение има различни оперативни техники, остатъчни обеми, различни рискови регионални лимфни басейни.^{14,15} Не е решен въпросът дали остатъчният след резекция стомах или стомашният чукан да се включат в обема за лъчелечение. *Chang et al.* 16 съобщават, че доминиращите локални рецидиви в стадий III са извън района на извършената D2-дисекция и по-подходящо е да се включат лимфните басейни около абдоминалната аорта.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СЛАБА

RICO 1

След хирургия за стадий pT3-4 и/или лимфни метастази, и/или R1-2-резекция, и/или непроведена D2-дисекция клиницистите биха могли да предпочетат следоперативно лъчехимиолечение пред следоперативна химиотерапия с цел подобряване на преживяемост без болест и снижение на токсичност [ниско качество на доказателства].

RICO 2

За следоперативно лъчехимиолечение при стомашен карцином клиницистите биха могли да обсъждат избор на модулирано по интензитет лъчелечение пред конформално триизмерно лъчелечение за снижение на лъчеви реакции [умерено качество на доказателства].



- *При невъзможност за стандартно поведение при пациенти със стомашен карцином (липса на periоперативна химиотерапия, обем на дисекция < D2) след начална хирургия трябва да се обсъжда следоперативното лъчехимиолечение или системна химиотерапия.*
- *За едновременно лъчехимиолечение се препоръчва химиотерапия с cisplatin и capecitabine.*
- *Модулирано по интензитет лъчелечение се провежда с дневна доза от 1.8 Gy до доза 45 Gy в комбинация с химиотерапия.*
- *Облъчваните обеми зависят от локализация на първичния тумор и от извършен обем на абдоминална дисекция. При неизвършена D2-дисекция се счита, че лъчелечението може да я компенсира.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Fiorica F, Trovò M, Ottaiano A, et al. Can the addition of radiotherapy postoperatively increase clinical outcome of patients with gastric cancer? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 9 (12): 10734 – 10744. doi:10.18632/oncotarget.23754
2. Kozak KR, Moody JS et INT-0116 trial. The survival impact of the intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72 (2): 517-521

3. Smalley SR, Benedetti JK. Updated analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30 (19): 2327-2333
4. Chang, JS, Lim JS, Noh SH, et al. Patterns of regional recurrence after curative D2 resection for stage III (N3) gastric cancer: Implications for postoperative radiotherapy. *Radiother Oncol* 2012; 104: 367-373
5. Soon YY, Leong CN, Tey JCS, et al. Postoperative chemo-radiotherapy versus chemotherapy for resected gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Med Imag Radiat Oncol* 2014; 58 (4): 483-496
6. Minn AY, Hsu A, La T, et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. *Cancer* 2010; 116 (16): 3943-3952. doi: 10.1002/cncr.25246
7. Huang Y, Yang Q, Zhou S, et al. Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy for completely resected gastric cancer with D2 lymphadenectomy: A meta-analysis. *Plos ONE* 2013; 7: e68939
8. Rim C, Shin I, Lee HY, et al. Oncologic benefit of adjuvant chemoradiation after d2 gastrectomy: A stepwise hierarchical pooled analysis and systematic review. *Cancers* 2020; 12: 2125. doi: 10.3390/cancers12082125
9. Min C, Bangalore S, Jhavar S, et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: A meta-analysis of randomized trials. *Oncology* 2014; 86 (2): 79-85
10. Kozak KR, Moody JS. The survival impact of the intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72 (2): 517-521
11. Wo JY, Yoon SS, Guimaraes AR et al. Gastric lymph node contouring atlas: A tool to aid in clinical target volume definition in 3-dimensional treatment planning for gastric cancer. *Pract Rad Oncol* 2013; 3:e11–e19. DOI: 1016/j.prro.2012.03.007
12. Wu D-M, Wang S, Wen X, et al. Survival benefit of three different therapies in postoperative patients with advanced gastric cancer: A network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2018; 9: 929. doi: 10.3389/fphar.2018.00929
13. Ren F, Li S, Zhang Y. et al. Efficacy and safety of intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation treatment for patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2019; 14 (1): 84. doi: 10.1186/s13014-019-1294-0
14. Zhou MI, Kang M, Li Gc, et al. Postoperative chemoradiotherapy versus chemotherapy for R0 resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: An up-to-date meta-analysis. *World J Surg Onc* 2016; 14: 209. https: /doi.org/10.1186/s12957-016-0957-7
15. Dai Q, Jiang L, Lin RJ, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol* 2015; 111: 277-284. https: /doi.org/10.1002/jso.23795
16. Wong RK, Jang R, Darling G. Postoperative chemoradiotherapy vs. preoperative chemoradiotherapy for locally advanced (operable) gastric cancer: Clarifying the role and technique of radiotherapy. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6 (1): 89-107. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.089

6. 4. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕЦИДИВНА И МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Татяна ХАДЖИЕВА

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

PICO 1. При рецидивиращ или метастатичен стомашен карцином (СК) с изолирани регионални лимфни рецидиви или с олигометастатична болест лъчелечение или стереотактична радиохирургия (СРХ), добавени към стандартна системна терапия, демонстрират ли полза за обща преживяемост (ОП) или туморен контрол?

PICO 2. При СК със симптоматични локални рецидиви и/или метастази (с изключение на чревна обструкция) палиативно лъчелечение, сравнено с наблюдение или химиотерапия, демонстрира ли предимство за контрол на симптоми при приемливи лъчеви реакции и качество на живот?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Липсват систематичен и/или метаанализ. Най-чести рецидиви са перитонеални (33.9%), последвани от хематогенни метастази (26.2%) и рядко – изолирани локални и регионални рецидиви (19%).¹ Налице са единични ретроспективни проучвания с малък брой болни върху лечение на ограничени локорегионални рецидиви и олигометастази с локални методи – хирургия или лъчелечение (радиохирургия).^{1,4,5} Публикациите за оперативно лечение са преди 2015 г. и съобщават за ниска резектабилност и по-висока морбидност.¹ Има проучване върху вид на рецидиви след D2-

резекция.² Според медицината, основана на доказателства, следоперативно лъчелечение или лъчехимиолечение нямат ефект върху намаляване на локални рецидиви или метастази. Установено е, че лимфни области № 1-6 имат висока честота на метастазиране и висока на рецидиви, № 7-9 имат и двата вида рецидиви, а № 10-16 – ниска метастатичност и висока склонност към рецидиви. По литературни данни № 16a/b водят до рецидиви в 56% и 76%.² В малка серия *Kim et al.* прилагат 45-51 Gy в 3 фракции и отчитат 3-годишна ОП в 56% и преживяемост без болест (ПББ) в 29%, без сериозна токсичност.³

РІСО 2.

Публикуван е един систематичен и метаанализ, интерпретиращ публикации от 1995-2015 г. за палиативно лъчелечение за контрол на кървене, болка и обструкция.⁶ Включени са 7 наблюдателни и несравнителни проучвания, обхващащи около 300 пациенти. Резултатите демонстрират големи разлики в прилагани дози и фракциониране (от стандартно използвани дневни дози от 1.8-8 Gy до обща доза от 8-50 Gy) и показват, че най-често се използват 10

фракции по 3 Gy, или 4 фракции по 8 Gy. Над две трети от пациентите получават облекчаване на симптомите с повлияване на кървене – 74%, контрол на болка – 67% и повлияване на обструкция – 68%. Не се установява разлика в ефекта при високи (≥ 39 Gy) и ниски (< 39 Gy) биологично еквивалентни дози (BED) ($p = 0.39$). При 20% от болните е прилагано лъчехимиолечение, което води до 15% повишена токсичност от *степен 3-4*, без съществена разлика в ефекта на палиация. Липсват данни за влияние върху качеството на живот.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 2

При симптоматични метастази или/и локални рецидиви от стомашен карцином (при отсъствие на чревна обструкция) клиницистите трябва да обсъждат в мултидисциплинарен екип палиативно лъчелечение [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

РІСО 1

При избрани пациенти с изолирани регионални лимфни рецидиви или олигометастатична болест от стомашен карцином клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на стереотактична радиохирургия на фона на системно лечение [много ниско качество на доказателства].



Провеждането на стереотактична радиохирургия при ограничени или симптоматични рецидиви и метастази на стомашен карцином не се различава от стандартната практика при други олигорецидивни или олигометастатични тумори с прецизна селекция на пациенти.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Yoon HI, Chang JS, Lim JS, et al. Defining the target volume for post-operative radiotherapy after D2 dissection in gastric cancer by CT-based vessel-guided delineation. *Radiother Oncol* 2013; 108 (1): 72-77
2. Kim M-S, Yoo SY, Koo Ch, et al. Stereotactic body radiotherapy for isolated para-aortic lymph node recurrence after curative resection in gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 488-492.
3. Salati M, Valeri N, Spallanzani A, et al. Oligometastatic gastric cancer: An emerging clinical entity with distinct therapeutic implications. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45 (8): 1479-1482. doi: 10.1016/j.ejso.2018.11.006.
4. Tey J, Soon YY, Koh WY, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 25797-25805. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15554>
5. *Oncotarget* 2017; 8: 25797-25805. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15554>
6. Song KY, Park SM, Kim SN, Park CH. The role of surgery in the treatment of recurrent gastric cancer. *Am J Surg* 2008; 196 (1): 19-22
7. Lee J, Yoon HI, Rha SY, et al. Integration of radiotherapy and chemotherapy for abdominal lymph node recurrence in gastric cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19 (10): 1268-1275. doi:10.1007/s12094-017-1665-716

7 Най-добри поддържащи грижи

7

НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ

7. 1. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

Радослав МАНГАДЖИЕВ

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

PICO 1. За контрол на стомашно кървене при неоперабилен стомашен карцином (СК) някой от методите – ендоскопска терапия (ЕТ), транскатетърна артериална емболизация (ТАЕ) и палиативно лъчелечение (ПЛЛ) – демонстрира ли предимство?

PICO 2. За контрол на кървене, болка и обструкция при неоперабилен СК различни лъчелечебни дозови режими на ПЛЛ имат ли предимство?

PICO 3. За контрол на малигнена дистална стомашна обструкция при локално авансирал СК гастрорейоностомия (ГЕС), сравнена с ендоскопско стентирание (ЕС), демонстрира ли предимство?

PICO 4. За контрол на карциномна болка при авансирал СК акупунктура демонстрира ли клинична полза като част от мултимодален подход?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1

Липсват систематичен и/или метаанализ. Според литературен обзор двата основни начина, по които се повлиява кървене при неоперабилен СК, се различават от поведение при доброкачествени лезии поради висок про-

цент на повторно кървене след успешна хемостаза и по факта, че не само ЕТ и ТАЕ, но и ПЛЛ може да се прилага в клиничните условия.¹ Въпреки това, липсват специфични насоки за лечението на неоперабилен СК с кървене. Очаквани са висок процент на начална хемостаза при правилно използ-

ване на различни ендоскопски техники (абсолютен етанол, хипертоничен физиологичен разтвор на *epinephrine*, аргонова плазмена коагулация [АРС], термокоагулация), както и комбинация от няколко ЕТ-и. Ако ЕТ не успее, се обмисля спешно ТАЕ (ефективност от 85-100%), за да се избегне животозастрашаващо състояние. Ранно ПЛЛ с 36 Gy в 12 дневни фракции (биологично ефективната доза, BED, от 48.6 Gy) е с успеваемост от 80%. По правило ПЛЛ се понася добре и води до подобряване на качеството на живот (КнЖ).

Схемите с висока BED от ≥ 39 Gy трябва да се обмислят не само за пациенти с активно кървене, но и за тези с успешна хемостаза и неактивен кръвоизлив, тъй като може да даде по-продължителен отговор с малко очаквани усложнения. Необходими са по-нататъшни проспективни, сравнителни проучвания, разглеждащи не само хемостатичната ефикасност на тези модалности, но и КнЖ, за да се установят стратегии за лечение на кървене от неоперабилен СК.

РІСО 2

Проведен е метаанализ за преглед на ефективност и токсичност на ПЛЛ при симптоматичен локално авансирал СК и за определяне на оптимална доза за облекчаване на симптоми.² Търсене в MEDLINE и CENTRAL за допустими проучвания, публикувани от 1995 до 2015 г., откриват данни на интерес за контрол на кървене, болка и обструкция. Включени са 7 несравнителни наблюдателни проучвания. Резултатите показват големи

вариации в лъчелечебната доза и фракциониране. Обединените общи нива на отговор (RR) за кървене, болка и симптоми на обструкция са съотв. 74%, 67% и 68%. Няма разлика в степента на отговор на кървене между схеми с BED от ≥ 39 Gy срещу режими с ниски BED < 39 Gy ($p = 0.39$). Токсичност от степен 3-4 се наблюдава до 15% от пациентите, лекувани само с ПЛЛ, и до 25% от тези, третирани с химиолъчелечение. Не са докладвани резултати, свързани с КнЖ. Авторите заключават, че повече от две трети от пациентите, получаващи ПЛЛ, биха имали клинична полза; схемите с ниски дози изглеждат подходящи за облекчаване на симптоми; степента на токсичност изглежда приемлива за пациенти, лекувани само с ПЛЛ, но оптималният режим на фракциониране на дозата за облекчаване на симптоми остава неясен. Оправдани са бъдещи проспективни проучвания за определяне на ефектите на ПЛЛ върху КнЖ.

РІСО 3

Метаанализ на 9 проучвания сравнява резултати от ГЕС с ЕС.³ С помощта на претеглени средни разлики са сравнени време за процедура, време до възобновяване на перорален прием, продължителност на болничен престой, продължителност на проходимост и общи дни за преживяемост. Техническият и клиничен успех, свързаната с процедура смъртност, усложненията, степента на повторна обструкция, постоперативната химиотерапия и повторната интервенция са сравнени с помощта на коефициент

на шансове (OR). Резултатите показват, че техническият и клиничен успех не се различават достоверно между групите с ГЕС и ЕС. Групата с ЕС има по-кратко време за процедура (WMD -80.89 мин; 95%CI -93.99 – -67.78, $p < 0.001$), по-бързо възобновяване на перорален прием (WMD -3.45 дни; 95%CI -5.25 – -1.65, $p < 0.001$) и по-кратка продължителност на болничен престой (WMD -7.67 дни; 95%CI -11.02 – -4.33, $p < 0.001$). Процентът на леки усложнения е достоверно по-висок в групата на ГЕС (OR 0.13; 95%CI 0.04-0.40, $p < 0.001$). Въпреки това, честотата на големи усложнения (OR 6.91; 95%CI 3.90-12.25, $p < 0.001$), повторна обструкция (OR 7.75; 95%CI 4.06-14.78, $p < 0.001$) и повторна интервенция (OR 6.27; 95%CI 3.36-11.68, $p < 0.001$) са достоверно по-ниски в групата на ГЕС. Освен това ГЕС е сигнификантно свързан с по-дълга продължителност на проходимост (WMD -167.16 дни; 95%CI -254.01 – -89.31, $p < 0.001$) и обща преживяемост (ОП) (WMD -103.20 дни; 95%CI -161.49 – -44.91, $p = 0.001$).

Заклучението на авторите е, че както ГЕС, така и ЕС са ефективни процедури за лечение на малигна обструкция на стомашния изход, причинен от СК. Прилагане на ЕС се свързва с по-добри краткосрочни резултати, но ГЕС е за предпочитане по отношение на по-ниската честота на усложнения, свързани със стент, повторна обструкция и повторна интервенция, т.е. ГЕС

трябва да се разглежда като избор за лечение на пациенти с дълъг живот и добро общо състояние.

РІСО 4

Проведен е систематичен и метаанализ на 29 рандомизирани контролирани проучвания, оценяващи ефекти на акупунктура върху болка, свързана със злокачествена болест, химиотерапия (ХТ), лъчелечение (ЛЛ) или индуцирана от хирургия или от хормонална терапия.⁴ Интерпретирана е хетерогенност, анализ на модератора, отклонение в публикации и риск от отклонение, свързан с включените проучвания. При общо 36 измерения на ефекта резултатите показват, че общият ефект на акупунктура върху карцином-свързана болка е -0.45 (95%CI -0.63 – -0.26). Субанализът демонстрира облекчаване на болка, свързана с карцином или оперативно индуцирана (g -0.71 и -0.40; 95%CI -0.94 – -0.48 и -0.69 – -0.10), но не и при болка, индуцирана от ХТ, ЛЛ или хормонотерпия (g -0.05 и -0.64; 95%CI -0.33-0.24 и -1.55-0.27). Авторите заключават, че акупунктура е ефективна за облекчаване на болка, свързана с карцином, особено болка, свързана със злокачествени болести и хирургично индуцирана болка, т.е. че методът може да бъде приет като част от мултимодален подход за контрол на карцином-свързана болка.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

За контрол на остро стомашно кървене при неоперабилен стомашен карцином клиницистите трябва да използват: ендоскопска терапия и/или транскатетърна артериална емболизация. За превенция и продължителен контрол на стомашно кървене се препоръчва палиативно лъчелечение [много ниско качество на доказателства].

РІСО 2

За контрол на кървене, болка и кардиална обструкция при неоперабилен стомашен карцином клиницистите трябва да обсъждат палиативно лъчелечение с различни дозови режими [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

РІСО 3

При малигнена дистална обструкция от локално авансирал стомашен карцином клиницистите биха могли да обсъждат гастрорейностомия с цел по-ниска честота на усложнения, повторна обструкция и повторна интервенция или ендоскопско стентирание, но само с цел подобряване на краткосрочни резултати [ниско качество на доказателства].

РІСО 4

За контрол на болка при авансирал стомашен карцином клиницистите биха могли да обсъждат акупунктура като част от мултимодален подход [умерено качество на доказателства].



■ Ако при пациенти с активно кървене от стомашен карцином ендоскопска терапия е неуспешна, се обмисля спешна транскатетърна артериална емболизация, за да се избегне животозастрашаващо състояние.



- **За контрол на кървене, болка и проксимална обструкция от стомашен карцином трябва да се обсъжда ранно палиативно лечение.**
- **При дистална стомашна обструкция от нерезектабилен стомашен карцином се предпочита хирургична деривация пред ендоскопско стентирание, с изключение на пациенти с очаквана продължителност на живот под 3 месеца.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Kawabata H, Hitomi M, Motoi Sh. Management of bleeding from unresectable gastric cancer. *Bio-medicines* 2019; 7 (3): 54. doi: 10.3390/biomedicines7030054
2. Tey J, Soon YY, Koh YW, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8 (15): 25797-25805. doi: 10.18632/oncotarget.15554
3. Bian SB, Shen WS, Xi HQ, et al. Palliative therapy for gastric outlet obstruction caused by unresectable gastric cancer: A meta-analysis comparison of gastrojejunostomy with endoscopic stenting. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129 (9): 1113-1121. doi: 10.4103/0366-6999.180530
4. Chiu HY, Hsieh YJ, Tsai PS. Systematic review and meta-analysis of acupuncture to reduce cancer-related pain. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26 (2). doi: 10.1111/ecc.12457

7. 2. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ АНЕМИИ, СВЪРЗАНИ СЪС СТОМАШЕН КАРЦИНОМ И/ИЛИ ГАСТРЕКТОМИЯ

Маргарита ГЕНОВА, Георги БАЛАЦЕНКО

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

PICO 1. При пациенти със стомашен карцином (СК) нивото на хемоглобин има ли прогностична стойност?

PICO 2. При пациенти със СК и анемия кои изследвания и лабораторни тестове определят индикации и вид на противоанемично лечение?

PICO 3. При пациенти със СК и анемия периперативни алогенни хемотрансфузии демонстрират ли клинична полза?

PICO 4. При пациенти със СК и анемия стимулиращи еритропоезата агенти (СЕА-и) демонстрират ли клинична полза?

PICO 5. При пациенти със СК и анемия интравенозна заместителна терапия с желязо демонстрира ли клинична полза?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1

Систематичен анализ на 60 проучвания показва 65% общо увеличение на риска от смърт при онкологични пациенти с данни за анемия в сравнение с пациенти без анемия.¹ Влиянието на анемията върху преживяемостта е свързано със забавяне или невъзможност за завършване на лечението, по-слаб отговор към цитотоксично лечение поради недостатъчни нива на кислород, активиране на фактори, индуцирани от хипоксия (HIFs), които се считат за основни регулатори на карциномна прогресия, резистентността към лъчелечение (ЛЛ) и химиотерапия (ХТ) посредством възходяща регула-

ция на гени, участващи в ангиогенезата, имунното избягване и метаболитното препрограмиране на малигнените клетки.² Друг систематичен анализ на проучвания за анемия при пациенти със злокачествени болести (с изключение на случаи, индуцирани от ХТ) установява положителна асоциация между качество на живот (КнЖ) и нива на хемоглобин в 15 от 16 проучвания.³ Като се има предвид влиянието на анемията върху КнЖ, прогресията на болестта и преживяемостта при пациенти с карцином, адекватните стратегии за лечение изглеждат от първостепенно значение. Няколко проучвания показват, че лечението на карциномна анемия (КА) определя значител-

но подобрение на КнЖ⁴, особено при пациенти с лека до умерена анемия. Може също да има потенциал да подобри поносимостта и ефикасността на противотуморното лечение с възможно въздействие върху прогнозата^{5,6}. Метаанализ върху 17 проучвания с 13154 пациенти със СК показва общо 36% предоперативна анемия (95%CI 27-44), която корелира с лоша обща преживяемост (ОП) и значително по-ниска преживяемостта без болест (ПББ) в сравнение с пациентите без анемия. Тези констатации се потвърждават и от подгруповите анализи.⁷ Шестнадесет от проучванията оценяват връзка между предоперативна анемия и преживяемост и показват по-кратка ОП при наличие на анемия (HR 1.33; 95%CI 1.21-145, I² 48.9%), което се потвърждава и от подгрупови анализи според размер на изследваната група и дефинирани прагови стойности (прагова стойност ≥ 110 g/L: HR 1.32; 95%CI 1.21-1.44, I² 28.4%; прагова стойност < 110 g/L: HR 1.48; 95%CI 1.21-1.80, I² 31.3%; размер на групата ≥ 500 : HR 1.27; 95%CI 1.16-1.39, I² 42.4%; размер на групата < 500 : HR 1.48; 95%CI 1.18-1.86, I² 50.8%). Обединеният резултат, основан на мултивариационен анализ на HRs, остава значим (HR 1.25; 95%CI 1.13-1.39, I² 45,9%). Резултатите се потвърждават и в подгрупови анализи при стратифициране по туморен стадий, качество на изследване и страна на публикуване, което потвърждава неблагоприятна ОП при предоперативна анемия. Шест от проучванията оценяват връзка между предоперативна анемия и ПББ и показват значимо по-кратък показател при наличие на анемия (HR 1.62;

95%CI 1.13-2.32, I² 91.1%). Подгрупови анализи според размер на изследваната група, прагова стойност, вид на анализа и държава на публикуване показват, че прогностичната стойност за ПББ е сходна при изследване на ≥ 500 пациенти (HR 1.55; 95%CI 1.03-2.31, I² 83.1%), прагова стойност на хемоглобин ≥ 110 g/l (HR 1.62; 95%CI 1.06-2.49, I² 84.9%), едновариантен HR (HR 2.07; 95%CI 1.21-3.2, I² 84.6%) и проучвания в азиатски страни (HR 1.62; 95%CI 1.13-2.32, I² 91.1%). Налице е тенденция за по-кратка ПББ, когато размерът на групата е < 500 пациенти (HR 1.76; 95%CI 0.94-3.26, I² 90.6%), но този анализ не е проведен в неазиатските страни, което ограничава заключенията. Едно от ограниченията на метаанализа е, че включените в него проучвания са по-скоро кохортни, отколкото рандомизирани контролирани проучвания (РКП). Въпреки че проведеният анализ на хетерогенност на данните в отделните проучвания да не показва значимо влияние върху резултатите, за категорично дефиниране на тази прогностична стойност са необходими допълнителни широкомащабни многоцентрови проучвания върху хомогенни популации и стратегии. Липсват систематични и метаанализи на потенциалното прогностично значение на ниски нива на хемоглобина при пациенти с авансирал и метастатичен СК, третирани с ХТ. Публикувани са няколко ретроспективни едноцентрови проучвания върху средно 382 пациенти, резултатите от които (при унивариационен и мултивариационен анализ) насочват към значимо по-кратка преживяемост при случаи с анемия.

Освен ретроспективния характер на тези серии, проблем представлява и прилагането на различни прагови стойности. *Ma et al.*, 2021, и *Ye et al.*, 2015, установяват връзка със значимо по-кратка ОП при пациенти с начални стойности на хемоглобин < 90 g/L (съотв. HR 0.71; 95%CI 0.53-0.96, $p = 0.024$ и HR 0.584; 95%CI 0.433-0.787, $p = 0.004$), без да е възможно подобрене дори след корекция на стойностите чрез трансфузии.^{8,9} Подобни резултати са публикувани при прилагане на прагова стойност от < 80 g/L от *Li et al.*, 2020 (HR 1.608; 95%CI 1.109-2.332, $p = 0.012$).¹⁰ *Wei et al.*, 2020, съобщават за прогностичен потенциал за ОП на нива на хемоглобина < 100 g/L след ХТ (HR 1.187; 95%CI 1.072-1.302, $p = 0.048$), а *Li et al.*, 2020 – за прогностичен потенциал на намаляването на хемоглобина ≥ 30 g/L както за ОП (HR 1.244; 95%CI 1.002-1.546, $p = 0.048$), така и за преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 1.594; 95%CI 1.302-1.951, $p < 0.001$).^{10,11} По-кратка ПБП се установява и при пациенти с < 110 g/L, подлежащи на имунотерапия с чекпойнт инхибитор (HR 0.46; 95%CI 0.26-0.82, $p = 0.008$).¹² На базата на тези резултати някои от изследователските екипи включват ниво на хемоглобин като елемент на прогностични точкови системи, които следва да бъдат доказани проспективно в добре контролирани проучвания и върху по-големи пациентски кохорти.

РІСО 2

Систематичен анализ на проучвания за анемия при пациенти със злокачествени болести (с изключение на случаи, индуцирани от ХТ) установява,

че между 30% и 90% от пациентите с карцином имат анемия, като данните варират в широки граници според използваното определение за анемия (напр. 7%, когато състоянието е определено като ниво на хемоглобин < 90 g/L; до 86%, когато анемията е определена като стойност на хемоглобина < 110.0 g/L).¹³ Друг систематичен анализ на 35 публикувани ръководства за диагностика и лечение на желязодефицитна анемия показва, че само 5 от тях (AAP, Crohn's & Colitis Foundation, NCCN, ACOG и AAAP) изобщо предоставят определени измервания (по отношение на хемоглобина) за оценка на наличие на анемия, като само 4 включват и дефиниции за дефицит на желязо, а само една (AAFP) има ясно определение на желязодефицитна анемия.¹⁴ Обикновено анемията се дефинира по отношение само на измервания на хемоглобин, като се прилагат прагови стойности на WHO, основно ограничение на които е липса на основана на доказателства обосновка и контекстът на хранителните дефицити, за които те са разработени. Ръководство на NCCN възприема стойности на хемоглобин < 110 g/L или намаляване до < 20 g/L под изходна стойност при отделен пациент. Според тези тези ръководства наличието на дефицит на желязо следва да се потвърди чрез стойности на серумен феритин (sFer) и процент на трансферина сатурация (TSAT), изчислен или като съотношение на желязо към трансферин или на желязо към общ желязосвързващ капацитет. Дефицитът на желязо се определя от Crohn and Colitis Foundation и ACC при sFer < 100

ng/mL или ако sFer > 100 ng/mL при TSAT < 20%, докато NCCN възприема по-широки граници на sFer – 30-800 ng/mL и TSAT < 20-50%. Стойността на TSAT се утвърждава като надежден параметър, като основното му ограничение е в това, че се изчислява на базата на серумно желязо и се влияе от промени в тези стойности, които могат да намалееят при инфекции, възпаление, злокачествена болест или да се увеличат при чернодробна болест.¹⁵ Основно ограничение на феритина е фактът, че като острофазов параметър отразява широк спектър от нарушения и не винаги е надежден индикатор на желязен дефицит.^{16,17} Съдържанието на хемоглобин в ретикулоцити (CHr) на практика се очертава като друг надежден параметър, който се влияе само от количество желязо тъй като ретикулоцитите се отделят от еритробластите след синтез на хемоглобин, преминават в периферната кръв и се превръщат в зрели еритроцити в рамките на няколко дни. Метаанализ на 17 проучвания определя CHr като по-добър биомаркер в сравнение с MCV и феритин, но с по-ниска ефикасност от TSAT.¹⁸ Проучването има редица ограничения и предполага необходимост от допълнителни данни. Макар и много рядко срещана, микроангиопатична хемолитична анемия (МАНА) с тромбоцитопения и органна недостатъчност, причинена от тумор – асоциирана тромботична микроангиопатия (ТМА), е животозастрашаваща онкологична спешност. В обзор върху всички публикувани за периода 1979-2012 г. случаи 26.2% (44/168) са със СК, макар че до момента общият им брой ос-

тава по-малко от 60, главно като единични случаи или малки едноцентрови серии. Пациентите се характеризират с констелация на Coombs-отрицателна хемолитична анемия при наличие на шизоцити в хемограма и тромбоцитопения. Бързата диагноза и прецизно разграничаване от други форми на ТМА е от решаващо значение за избор на подходяща терапия, която основно е насочена към лечение на подлежащото злокачествено заболяване (ХТ, имунотерапия).^{19,20} До момента липсват систематични или метаанализи за приложимост на различните системи за оценка на тежест на анемия. В Европа и Америка е възприета скалата на National Cancer Institute (NCI), основана на терминология за нежелани събития на Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), която се отличава от скалата на WHO главно при идентифициране на лека и умерена анемия.²¹⁻²³ Китай работи със собствена система за оценка, основана на клинична практика и терапевтични методи.²⁴

РІСО 3

В метаанализ на 16 проучвания от 7 страни са интерпретирани 9189 пациенти, оперирани по повод СК, от които 4117 (44.8%) са получили периперативни алогенни хемотрансфузии. Резултатите показват, че пациенти, получили хемотрансфузии, са с подчертано по-неблагоприятна прогноза спрямо тези, без трансфузии: (1) значително по-ниска 5-годишната преживяемост – 48.2% (1589 от общо 3298 пациенти) срещу 71.2% (3612 от общо

5072 пациенти) (RR 0.74; 95%CI 0.69-0.79, $p < 0.00001$); (2) по-висока честота на рецидиви – 32.9% (416 от 1265 пациенти) срещу 12.3% (395 от 3213 пациенти) (RR 1.82; 95%CI 1.32-1.51, $p = 0.0003$) и (3) значително по-висока честота на следоперативни усложнения – 26% (211 от 810 пациенти) срещу 21.5% (529 от 2459 пациенти) (RR 1.36; 95%CI 1.02-1.81, $p = 0.03$). В друг сходен метаанализ са включени 18 проучвания върху 9120 пациенти със СК, проследявани в продължение на 19-97 месеца, от които 3309 (36.3%) са получили периперативни хемотрансфузии. Установено е, че наличие на хемотрансфузии корелира с достоверно по-неблагоприятна прогноза: (1) значимо по-висока смъртността от всички причини, съотв. 49.1% (1403 случая от общо 2858 трансфузирани пациенти) срещу 29.5% (1510 случая при 5114 нетрансфузирани пациенти) (OR 2.17; 95%CI 1.72-2.74, $p < 0.001$), като количеството прелята кръв е с прогностична значимост – смъртността от всички причини е сигнификантно по-ниска при пациенти, получили ≤ 800 ml кръв, спрямо тези, трансфузирани с > 800 ml (OR 0.58; 95%CI 0.37-0.92, $p = 0.02$); (2) по-висока свързана с карциномна смъртност, съотв. 62.9% (146 починали от 232 трансфузирани пациенти) срещу 40.9% (114 починали от 279 нетрансфузирани пациенти) (OR 2.57; 95%CI 1.24-5.34, $p = 0.011$) и (3) по-висока честота на рецидиви, съотв. 31.9% (336 случая от 1054 трансфузирани пациенти) срещу 12.5% (345 случая от 2765 нетрансфузирани пациенти) (OR 1.52; 95%CI 1.08-2.15, $p = 0.017$). Като цяло, пациенти, получили хемо-

трансфузии, спрямо тези без такива, са по-възрастни и се характеризират с по-напреднал стадий на болестта, с по-ниски стойности на хемоглобин при хоспитализация, с по-голям туморен диаметър, по-продължителна хирургическа интервенция, по-честа тотална гастректомия и спленектомия.²⁶ В трето проучване с препоръки за систематичен и метаанализ (PRISMA) са включени 38 проучвания с 13396 пациенти, от които 3487 са с хемотрансфузии и 9909 – без такива. Намерена е значима асоциация между периперативни кръвопреливания и прогноза, като наличието на хемотрансфузии корелира със скъсена ОП (HR 1.49; 95%CI 1.32-1.69, $p < 0.00001$), скъсена ПББ (HR 1.48; 95%CI 1.18-1.86, $p = 0.007$), скъсена болест-специфична преживяемост (БСП) (HR 1.66; 95%CI 1.5-2.19, $p = 0.0004$) и с повишена честота на следоперативни усложнения (OR 3.33; 95%CI 2.10-5.29, $p < 0.00001$).²⁷ Сходни резултати за периперативни хемотрансфузии и прогноза се съобщават и в метаанализи при пациенти, оперирани по повод карцином на пикочен мехур²⁸, след радикална простатектомия²⁹, хепатоцелуларен карцином³⁰, при хепатектомия по повод метастази от колоректален карцином³¹ и при хирургически интервенции върху панкреас³². В специален систематичен анализ на клинични и лабораторни данни се предлага становище, че неблагоприятното въздействие на периперативни кръвопреливания е свързано с два основни фактора: антитуморна имunosупресия от алогенни хемотрансфузии и наличие на неблагоприятни фактори, свързани със самия пациент

(например предоперативна анемия), които сами за себе си са свързани с по-лоша прогноза и с по-високи изисквания за периперативни кръвопреливания.

Напоследък приложение намира т.нар. програма за управление на кръвта на пациента (ВМ), чиято концепция е предложена от WHO 2011 и включва фокусиран върху пациента и базиран на доказателства систематичен подход за оптимизиране на грижи и преливане на кръвни продукти. Концепцията е организирана в три основни подхода: (1) оптимизиране на еритроцитната кръвна маса и управление на анемията чрез ранно откриване и използване на средства, стимулиращи еритропоезата; (2) минимизиране на ятрогенната загуба на кръв и (3) оптимизиране на специфичния физиологичен толеранс на пациентите към анемия с рестриктивна трансфузионна стратегия.³³ Прилагането на този подход при 789 пациенти със СК е асоциирано с редукция на относителния дял на случаи с хемотрансфузии от 39.1% на 27.0%, редукция на инфекциозни усложнения от 25% на 16.4%, на реоперации – от 8.1% на 6.1%, на медианна продължителност на хоспитализация – от 11 на 8 дни ($p < 0.001$), на повторна хоспитализация – от 14.1% на 8.9%, на смъртност – от 7.9% на 4.8% и на неуспешно спасяване – от 62.7% на 32.7%.³⁴ При мултивариационен анализ като предиктивни фактори за алогенна трансфузия на еритроцитен концентрат се съобщават: (1) по-ниски нива на хемоглобин по време на диагноза (съотв. 100 g/l срещу

124 g/l при пациенти без трансфузии) (OR 15.53; 95%CI 7.17-33.62), лечение в болнични заведения без внедрена програма за ограничаване на трансфузии (OR 2.13; 95%CI 1.37-3.34) и по-голям брой асоциирани висцерални десекции (5.8% срещу 3.4%) (OR 1.59; 95%CI 1.08-2.36).³⁵ Според експертен консенсус на NCCN се разграничават три основни категории пациенти: (1) безсимптомни и без изразена коморбидност, при които е необходимо единствено наблюдение и периодично проследяване; (2) високорискови пациенти (напр. с прогресивно спадане на хемоглобин и с интензивна ХТ) или безсимптомни с изразена коморбидност (напр. сърдечни болести, хронични белодробни болести, церебрално-съдова болест), при които хемотрансфузиите могат да се имат предвид, и (3) симптоматични пациенти, които трябва да бъдат трансфузирани – трайна тахикардия, тахипнея, болки в гърдите, диспнея при натоварване, замаяност, синкоп или тежко изразена умора, не позволяваща работа или обичайна физическа активност.³⁶ Според препоръки на American Association of Blood Banks, 2016, въз основа на систематичен анализ на 31 рандомизирани клинични проучвания с 12587 пациенти хемотрансфузии не се препоръчват преди достигане на ниво на хемоглобин 70 g/L при възрастни хоспитализирани пациенти, които са хемодинамично стабилни, вкл. и при критично болни. Трансфузии при ниво на хемоглобин 80 g/L се препоръчват при пациенти със предхождаща сърдечносъдова болест.³⁷

РICO 4

В метаанализ на 57 РКП с 9353 пациенти със злокачествени болести е установено, че прилагането на *epoetin* или *darbepoetin* е свързано с 36% намаляване на необходимостта от хемотрансфузии спрямо контролна група, при която не са използвани СЕА-и (RR 0.64; 95%CI 0.60-0.68 срещу RR 0.62; 95%CI 0.57-0.69). Допълнително използването на СЕА-и е свързано с по-голяма вероятност от постигане на хематологичен отговор, дефиниран като нарастване на нивото на хемоглобин с 20 g/L (RR 3.43; 95%CI 3.07-3.84 срещу RR 3.52; 95%CI 2.95-4.20).³⁸ В друг систематичен анализ на 91 проучвания с 20102 пациенти се потвърждават данни, че прилагане на СЕА-и достоверно намалява относителния риск от трансфузии на еритроцитни концентрати (RR 0.65; 95%CI 0.62-0.68), като пациенти, третирани със СЕА-и, получават с 1 единица по-малко еритроцитен концентрат срещу контролна група (MD -0.98; 95%CI -1.17 – -0.78). При пациенти, третирани със СЕА-и, хемотрансфузии получават 25 на 100 лица срещу 39 на 100 в контролна група. Хематологичен отговор също е наблюдаван значително по-често при пациенти, получили СЕА-и (RR 3.93; 95%CI 3.10-3.71). Налице са силни доказателства, че прилагане на СЕА-и е свързано с нарастване на смъртността по време на активния период на съответните проучвания (HR 1.17; 95%CI 1.06-1.29) и намаляване на ОП (HR 1.05; 95%CI 1.00-1.11). Установен е летален изход до 30-и ден след края на проучването при 114 на 1000 лекувани

със СЕА-и срещу 98 на 1000 от контролна група. Съобщава се и за повишен риск от тромбоемболични усложнения при пациенти, получили СЕА-и (RR 1.52; 95%CI 1.34-1.74), от артериална хипертония (RR 1.30; 95%CI 1.08-1.56 срещу RR 1.12; 95%CI 0.94-1.33) и от тромбоцитопения и хеморагии (RR 1.21; 95%CI 1.04-1.42). Липсват доказателства за значението на СЕА-и за туморния отговор (RR 1.02; 95%CI 0.98-1.06).³⁹ В друг метаанализ, включващ 17 фаза II/III проспективни рандомизирани контролирани проучвания с 10738 пациенти с карцином, директно са сравнявани случаи, лекувани със СЕА-и, с нелекувани, като целта на проучването е да се оцени ефективност при анемия, общ риск от неблагоприятни сърдечносъдови ефекти и въздействието им върху прогнозата. Получените резултати подкрепят данните, че прилагането на СЕА-и е ефективно при анемични пациенти със злокачествени болести, достоверно намаляващо нужди от хемотрансфузии и повишаващо нивото на хемоглобин (средна стойност и относителен дял на повлияни пациенти). От друга страна, терапията със стимулиращи еритропоезата агенти е свързана с редица нежелани сърдечносъдови явления, включително венозен тромбоемболизъм, тромбофлебит, артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, аритмия, артериален тромбоемболизъм и сърдечен арест, като венозният тромбоемболизъм е най-значим нежелан ефект. Независимо от това, липсва достоверна промяна в ОП, така че приложение на СЕА-и може да се извършва при карцином-

свързана анемия при внимателна оценка на рискови фактори за тромбоемболия, съотношение риск/полза и проследяване на нива на хемоглобин.⁴⁰

PICO 5

Два метаанализа на общо 19 РКП с над 3200 онкологични пациенти, сравняващи приложение на интравенозно желязо срещу плацебо или перорално желязо при анемия, индуцирана от ХТ, потвърждава активността на желязото (самостоятелно интравенозно или в комбинация със СЕА-и) с достоверно повишаване на хемопоеичния отговор и намаляване на трансфузионните нужди. Подобряването на хематологичния отговор корелира с общата интравенозно приложена доза желязо, независимо от изходния му статус. За разлика от това, перорално желязо не повишава хемопоеичния отговор, нито броя трансфузии.^{41,42} Значителен обем доказателства потвърждават ползи само от интравенозно желязо, особено когато се прилагат по-нови съединения от трето поколение. Интравенозно приложение може да е монотерапия при абсолютен и функционален железен дефицит, постигайки повишаване на хемоглобин и/или намаляване на трансфузии. *Steinmetz et al.* идентифицират изходните нива на феритин < 100 ng/mL като основен предиктор за отговор.⁴³ При прилагане на СЕА-и може да се наблюдава функционален железен дефицит, дефиниран като ниво на феритин между 30 и 500 ug/l и ниво на трансферинова сатурация (TSAT) < 50%.⁴⁴ Преглед на клинични проучвания показва, че добавяне на интравенозно

желязо към СЕА-и показва засилване на ефекта им и позволява намаляване на дозата им при лечение на анемии, индуцирани от ХТ.⁴⁵ В метаанализ на 8 РКП с 1606 пациенти с онкологични болести и с анемия е установено, че относителният риск за хематологичен отговор при допълнително прилагане на парентерално желязо при третирани със СЕА-и е 1.29 срещу 1.04 при прилагане на перорално желязо.

Необходимостта от хемотрансфузии е намалена при допълнително парентерално прилагане срещу неприлагане (RR 0.77; $p = 0.02$), но не и срещу получили перорално желязо. Добавянето на желязо към СЕА-и корелира с един месец по – бърз хематологичен отговор, без токсичност, свързана с желязо. Като цяло, комбинираното прилагане на парентерално желязо със СЕА-и е свързано с 23% намаляване на необходимостта от хемотрансфузии и увеличаване с 29% на вероятността от постигане на хематологичен отговор срещу самостоятелни СЕА-и. От друга страна, перорално приложение на желязо не води нито до повишаване на относителния дял на хематологичен отговор, нито до намаляване на необходимостта от хемотрансфузии.⁴² Данни от клинични проучвания показват, че комбинирано приложение на интравенозно желязо плюс СЕА-и е свързано с по-висока честота на терапевтичен отговор, когато желязото се прилага при пациенти с TSAT < 20%.⁴⁴ Засега липсват систематични и метаанализи за специфично приложение на интравенозно желязо при пациенти със СК. Данни

от едно рандомизирано контролирано проучване върху 454 пациенти⁴⁶ и едно наблюдателно едноцентрово проучване върху 123 пациенти⁴⁷ със СК и остра изоволемична анемия след гастректомия показват клинична полза на интравенозно приложение на желязна карбоксималтоза или желязна сукроза за подобрене на хемоглобинов отговор на 12-та седмица, по-добри нива на феритин и TSAT, но не и по-добро КнЖ срещу плацебо или група на наблюдение. Метаанализ върху 4 РКТ за предоперативно приложение на желязо по отношение на честота на периперативни алогенни трансфузии при пациенти с големи коремни хирургични интервенции показва, че стратегията води до повишаване на хемоглобиновото съдържание, но не повлиява трансфузионните нужди.⁴⁸ Аналогично в два систематични анализа, в които не попадат пациенти със СК, не се установяват убедителни данни за предоперативно приложение на желязо за корекция на анемия и/

или намаляване на периперативни трансфузии като цяло.^{49,50} Засега нито една интравенозна форма на желязо не е одобрена на FDA специално за лечение на онкологични пациенти, независимо от препоръки в клинични ръководства, но дългосрочните последици до голяма степен са неизвестни и проучванията, оценяващи безопасността на интравенозно желязо в онкологията, до момента не разглеждат въздействието му върху туморния растеж.¹⁴ В систематичен и метаанализ е интерпретиран рискът от инфекциозни усложнения при интравенозно прилагане на желязо, съпоставен с този при използване на орално желязо или без желязо. Анализирани са 154 РКТ с 32762 пациенти и е установено, че прилагане на интравенозно желязо е свързано с повишен риск от инфекции срещу перорален му прием или без желязо (RR 1.16; 95%CI 1.03-1.29, I² 36%). Липсват данни за значението му за смъртност или за продължителност на болничен престой.⁵¹

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**СИЛНА****РІСО 1****При пациенти със стомашен карцином и анемия клиницистите трябва да използват изходни нива на хемоглобин като удобен и рентабилен биомаркер за прогнозиране на преживяемост [високо качество на доказателства].**

СИЛНА	<p>РІСО 2 При пациенти с хемоглобин < 110 g/L или спад с > 20 g/L в хода на болестта преди да се вземе решение за метод на лечение трябва да се извърши физикален преглед и лабораторни тестове, насочени към определяне на етиологията на анемията и прилагане на лечение с най-нисък риск от нежелани реакции [ниско качество на доказателства].</p> <p>РІСО 3 При анемия, свързана със стомашен карцином, клиницистите трябва да се въздържат от хемотрансфузии преди достигане на ниво на хемоглобин 70 g/L при хемодинамично стабилни пациенти, включително и при критично болни. Трансфузии при ниво на хемоглобин 80 g/L се препоръчва при пациенти със сърдечносъдова болест [високо качество на доказателства].</p> <p>РІСО 4 При пациенти със стомашен карцином и анемия, свързана с химиотерапия, при които лечението на болестта не е с потенциал за излекуване и чийто хемоглобин е снижен под 100 g/L, клиницистите трябва да обсъжда прилагане на стимулиращи еритропоезата агенти. Препоръчва се целево ниво на хемоглобин до най-ниска концентрация, необходима за избягване или намаляване на необходимост от еритроцитни хемотрансфузии. При пациенти, които не отговарят на терапия след 6 до 8 седмици (нарастване на хемоглобин с < 10-20 g/L или без намаляване на нужди от трансфузия), се препоръчва преустановяване и изследване за подлежаща прогресия на тумора, железен дефицит или друга етиология на анемия. Не се препоръчва приложение на стимулиращи еритропоезата агенти при пациенти, при които лечението на злокачествената болест е с потенциал за излекуване [високо качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>РІСО 5 При пациенти, получаващи стимулиращи еритропоезата агенти, със или без дефицит на желязо, или при остра изоводемична анемия след гастректомия клиницистите биха могли да обсъждат приложение на интравенозно желязо с цел подобряване на хематологичния отговор и намаляване на алогенни хемотрансфузии [високо качество на доказателства].</p>



- При всички пациенти със стомашен карцином изследване на показателите, свързани с анемия, следва да се провежда както към момента на диагнозата, така и в хода на лечението (периоперативно, преди и в хода на химиотерапия).
- При вземане на решение за трансфузионна корекция на анемия при пациенти със стомашен карцином рисковите нива на хемоглобин не са достатъчен фактор, а се препоръчва категоризиране на пациентите като: (1) безсимптомни, без изразена коморбидност, при които е необходимо единствено наблюдение и периодично проследяване; (2) високо рискови пациенти (напр. с прогресивно спадане на хемоглобина при интензивна химиотерапия) или безсимптомни с изразена коморбидност (напр. сърдечни, хронични белодробни, мозъчносъдови болести), при които може да се обсъжда провеждане на хемотрансфузии, и (3) симптоматични пациенти (напр. трайна тахикардия, тахипнея, болки в гърдите, диспнея при натоварване, замаяност, синкоп или тежко изразена умора, непозволяваща обичайна физическа активност), които трябва да бъдат трансфузирани.
- При възрастни пациенти със стомашен карцином, които получават стимулиращи еритропоезата агенти за корекция на анемия, се смята, че ероетин beta и alfa, darbepoetin alfa и биоподобният ероетин alfa са еквивалентни по отношение на ефективност и безопасност. Поради повишен риск при всички стимулиращи еритропоезата агенти клиничните лекари трябва много внимателно да преценяват рисковете от тромбоемболизъм при всеки отделен пациент.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Lyu X, Qiao W, Li D, Leng Y. Impact of perioperative blood transfusion on clinical outcomes in patients with colorectal liver metastasis after hepatectomy: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 41740–8.
2. Ma T, Wu Z, Zhang X, et al. Development and validation of a prognostic scoring model for mortality risk stratification in patients with recurrent or metastatic gastric carcinoma. *BMC Cancer* 2021; 21 (1): 1326. doi: 10.1186/s12885-021 – 09079-7.
3. Mavros MN, Xu L, Maqsood H, et al. Perioperative blood transfusion and the prognosis of pancreatic cancer surgery: Systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4382-4391.
4. Ye X, Liu J, Chen Y, Wang N, Lu R. The impact of hemoglobin level and transfusion on the outcomes of chemotherapy in gastric cancer patients. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (3): 4228-4235. PMID: 26064334; PMCID: PMC4443168.

- World Health Organization (WHO) Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management 14-15 March 2011.
- Li WH, Zhang JY, Liu WH, Chen XX. Role of the initial degree of anaemia and treatment model in the prognosis of gastric cancer patients treated by chemotherapy: A retrospective analysis. *BMC Cancer* 2020; 20 (1): 414. doi: 10.1186/s12885-020-06881-7.
- Osorio J, Jericó C, Miranda C, et al. Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47 (6): 1449 – 1457.
- Wei Q, Yuan X, Xu Q, Li J, Chen L, Ying J. Correlation between hemoglobin levels and the prognosis of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 7009-7019. doi: 10.2147/CMAR.S256074.
- Osorio J, Jericó C, Miranda C, et al. Perioperative transfusion management in gastric cancer surgery: Analysis of the Spanish subset of the EURECCA oesophago-gastric cancer registry. *Cirugía Española* (English Edition) 2018; 96 (9): 546-554.
- Gou M, Zhang Y, Liu T, et al. The prognostic value of pre-treatment hemoglobin (Hb) in patients with advanced or metastatic gastric cancer treated with immunotherapy. *Front Oncol* 2021; 11: 655716. doi: 10.3389/fonc.2021.655716.
- Hematopoietic Growth Factors. NCCN Guidance Guidelines. V.1.2022. Available at: www.nccn.org.
- Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl 7A): 11S-26S. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.008.
- Numan S, Kaluza K. Systematic review of guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia using intravenous iron across multiple indications. *Curr Med Res Opin* 2020; 36 (11): 1769-1782. doi: 10.1080/03007995.2020.1824898.
- Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of Iron deficiency anemia. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2015; 11 (4): 241-50.
- Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of serum ferritin in diagnosing iron deficiency in inflammatory conditions. *Int J Chronic Dis* 2018; 2018: 9394060. doi: 10.1155/2018/9394060.
- Carson JL, Guyatt G, Heddle NM. Clinical practice guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA* 2016; 316 (19): 2025-2035. doi:10.1001/jama.2016.9185
- Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (Suppl 1): S4-8.
- Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *JNCI* 2006; 98 (10): 708-714.
- Kiliç M, Özpinar A, Serteser M, et al. The effect of reticulocyte hemoglobin content on the diagnosis of iron deficiency anemia: A meta-analysis study. *J Med Biochem* 2022; 41 (1): 1-13. doi: 10.5937/jomb0-31435.
- Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database System Rev* 2012; 12 (12): CD003407. doi: 10.1002/14651858.CD003407.pub5.
- Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: Clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine* (Baltimore) 2012; 91 (4): 195-205. doi: 10.1097/MD.0b013e3182603598.
- Rao SR, Bugazia S, Dhandapani TP, et al. Efficacy and cardiovascular adverse effects of erythropoiesis stimulating agents in the treatment of cancer-related anemia: A systematic review of randomized controlled trials. *Cureus* 2021; 13 (9): e17835. doi: 10.7759/cureus.17835.
- Berger AK, Allgäuer M, Apostolidis L, et al. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia in patients with advanced gastric cancer: A retrospective single-center analysis. *World J Gastrointest Oncol* 2020; 12 (11): 1288-1295. doi: 10.4251/wjgo.v12.i11.1288.
- Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia – Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol* 2013; 52 (1): 18-29. doi: 10.3109/0284186X.2012.702921.

25. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: A meta – analysis of randomized trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138 (2): 179-187. doi: 10.1007/s00432-011-1072-3.
26. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: A systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91 (12): 2214-2221.
27. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed on March 09, 2018).
28. Steinmetz T, Tschechne B, Harlin O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer – and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol* 2013; 24 (2): 475-482. doi: 10.1093/annonc/mds338.
29. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (19): 1616-34. doi: 10.1093/jnci/91.19.1616. Erratum in: *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (6): 497. PMID: 10511589.
30. Hematopoietic Growth Factors. NCCN Guidance Guidelines. V.1.2022. Available at: www.nccn.org.
31. Rodgers GM, Gilreath JA. The role of intravenous iron in the treatment of anemia associated with cancer and chemotherapy. *Acta Haematol* 2019; 142 (1): 13-20. doi: 10.1159/000496967.
32. WHO. Iron deficiency anaemia assessment, prevention and control. World Health Organisation 2001. <https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23-archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control>.
33. Zhang ZN, Shen T (eds.) Hematopathy diagnosis and curative standard. Beijing: Science publishing house, 2007: 5-6. Experts Committee on Cancer-Related Anemia; Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO). Clinical practice guidelines on cancer-related anemia (2012-2013 Edition). *Chin Clin Oncol* 2012; 1 (2): 18. doi: 10.3978/j.issn.2304 – 3865.2012.10.01.
34. Li L, Zhu D, Chen X, Huang Y, et al. Perioperative allogeneic blood transfusion is associated with worse clinical outcome for patients undergoing gastric carcinoma surgery: A meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94 (39): e1574.
35. Kim YW, Bae JM, Park YK, et al; FAIRY Study Group. Effect of intravenous ferric carboxymaltose on hemoglobin response among patients with acute isovolemic anemia following gastrectomy: The FAIRY Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317 (20): 2097-2104. doi: 10.1001/jama.2017.5703.
36. Schito L, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: Master regulators of cancer progression. *Trends Cancer* 2016; 2: 758 – 770. Semenza GL. Hif-1 and tumor progression: Pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol Med* 2002; 8: S62-S67.
37. Yoon HM, Kim YW, Nam BH, et al. Intravenous iron supplementation may be superior to observation in acute isovolemic anemia after gastrectomy for cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (7): 1852-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1852.
38. Sun C, Wang Y, Yao HS, Hu ZQ. Allogeneic blood transfusion and the prognosis of gastric cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2015; 13: 102e10.
39. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: A systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl 7A): 11S-26S. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.008. PMID: 15050883
40. Meyer J, Cirocchi R, Di Saverio S, et al. Pre-operative iron increases haemoglobin concentration before abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 2158. doi: 10.1038/s41598-022-05283-y. Erratum in: *Sci Rep* 2022; 12 (1): 6084.
41. Agnes A, Lirosi MC, Panunzi S, et al. The prognostic role of perioperative allogeneic blood transfusions in gastric cancer patients undergoing curative resection: A systematic review and meta-analysis of non-randomized, adjusted studies. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44 (4): 404-419.
42. Elhenawy AM, Meyer SR, Bagshaw SM, et al. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2021; 10 (1): 36. doi: 10.1186/s13643-021-01579-8.

43. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: A review evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2003; 14: 511-519.
44. Cata JB, Lasala J, Pratt G, et al. Association between perioperative blood transfusions and clinical outcomes in patients undergoing bladder cancer surgery: A systematic review and meta-analysis study. *J Blood Transfusion* 2016; 2016: 9876394.
45. Ng O, Keeler BD, Mishra A, et al. Iron therapy for pre-operative anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12: CD011588. doi: 10.1002/14651858.CD011588.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD011588. PMID: 26694949
46. Calabrich A, Katz A. Management of anemia in cancer patients. *Future Oncol* 2011; 7: 507-517. Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: Impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology* 2005; 69: 2-7.
47. Li SL, Ye Y, Yuan XH. Association between allogeneic or autologous blood transfusion and survival in patients after radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12: e0171081.
48. Busti F, Marchi G, Ugolini S, et al. Anemia and iron deficiency in cancer patients: role of iron replacement therapy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11 (4): 94.
49. Liu L, Wang Z, Jiang S, et al. Perioperative allogeneic blood transfusion is associated with worse clinical outcomes for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2013; 8: e64261.
50. Shah AA, Donovan K, Seeley C, et al. Risk of infection associated with administration of intravenous iron: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (11): e2133935.
51. Huang XZ, Yang YC, Chen Y, et al. Preoperative anemia or low hemoglobin predicts poor prognosis in gastric cancer patients: A meta-analysis. *Dis Markers* 2019; 2019: 7606128. doi: 10.1155/2019/7606128.

© Албена Факирова, Александър Кацаров, Александър Юлианов, Ася Консулова, Боряна Илчева, Васил Михайлов, Веселина Колева, Галина Кирова, Георги Балаценко, Даниел Костов, Димитрия Вълчева, Димитър Калев, Драга Тончева, Елена Пиперкова, Захари Захариев, Ивелин Такоров, Иво Гергов, Ирена Костадинова, Калоян Йорданов, Лидия Чавдарова, Маргарита Генова, Марчела Колева, Милка Георгиева, Наталия Младенова, Наталия Чилингинова, Никола Владов, Николай Белев, Петко Карагъзов, Радослав Мангалджиев, Росица Кръстева, Светлана Христова, Свитлана Бачурска, Соня Сергиева, Татяна Хаджиева, Христина Ивановска, Цветан Тричков – *автори, 2022*

© Димитър КАЛЕВ – *редактор, 2022*

© Арт Трейсър ООД – *издател, 2022*

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

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

клинично ръководство, основано на доказателства

Графично оформление: *Петър Желев*

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

Варна, 2022

ISBN 978-619-7094-64-0



