

УЧЕБНА КНИГА 2011

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ



MOPE 2011

www.more-conference.com

научна програма

ВТОРА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ

13-15 октомври 2011, Варна

Научна програма MOPE 2011

Варна, Златни пясъци
Хотел Адмирал
Голяма зала

13 октомври 2011, четвъртък

9.00–18.00	Регистрация	
16.00–16.30	Официално откриване*	
16.30–17.50	ПЪРВА ПЛЕНАРНА СЕСИЯ** Контрол на риска, скрининг и проследяване при колоректален и анален карцином Дамян Дамянов, д-р, д.м.н., проф., чл. кор., – председател	
16.30–16.50	Молекулярен и генетичен скрининг на нефамилен и фамилен риск за колоректален и анален карцином.	М. Георгиева, проф. д-р Д. Тончева
16.50–17.10	Скрининг и профилактика на колоректален и анален карцином.	Проф. д-р И. Коцев
17.10–17.30	Хирургична редукция на фамилен риск за колоректален карцином.	Проф. д-р Д. Дамянов, д-р Е. Костадинов
17.30–17.50	Интензивно проследяване при колоректален карцином.	Доц. д-р А. Дудов, д-р М. Колева
20.00	Коктейл <i>Добре дошли</i>	

14 октомври 2011, петък

8.00–12.00	Регистрация	
9.00–10.00	ВТОРА ПЛЕНАРНА СЕСИЯ Диагностика и стадиране на колоректален и анален карцином Елена Пиперкова, д-р, д.м.н., проф., – председател	
9.00–9.20	Избор на образни методи за диагноза, стадиране и оценка на лечебен отговор при колоректален и анален карцином.	Д-р В. Стойнова
9.20–9.40	Място на FDG-PET/CT за диагноза, стадиране и оценка на лечебен отговор при колоректален и анален карцином.	Проф. д-р Е. Пиперкова
9.40–10.00	Диагностична стойност на ендокваветарен ултразвук за стадиране на колоректален карцином.	Доц. д-р Л. Танкова
10.00–10.30	Кафе пауза	

* Официалното откриване се предшества от симпозиум, подкрепен от индустрията (виж *Научна програма, Сателитни симпозиуми*).

** Сесията се последва от симпозиум, подкрепен от индустрията (виж *Научна програма, Сателитни симпозиуми*).

14 октомври 2011, петък (продължение)

10.30–11.30	ТРЕТА ПЛЕНАРНА СЕСИЯ Патология и генетика на колоректален и анален карцином Драга Тончева, д-р, д.б.н., проф., – председател	
10.30–10.50	Хистологични прогностични и предиктивни маркери при колоректален и анален карцином.	Доц. д-р С. Христова
10.50–11.10	Генетични прогностични и предиктивни маркери при колоректален и анален карцином.	Проф. д-р Д. Тончева, М. Георгиева
11.10–11.30	Анална интраепителна неоплазия.	Доц. д-р С. Христова
12.00–13.00	Обяд	
15.00–16.20	ЧЕТВЪРТА ПЛЕНАРНА СЕСИЯ* Предоперативно и хирургично поведение при ранен колоректален карцином Татяна Хаджиева, д-р, д.м.н., проф., – председател	
15.00–15.20	Избор на отворена или лапароскопска резекция при карцином на дебело и право черво.	Проф. д-р К. Иванов, доц. д-р Н. Колев, д-р А. Тонев
15.20–15.40	Защо предоперативното химиолъчелечение стана „златен стандарт“ при локално авансирал ректален карцином.	Проф. д-р Т. Хаджиева
15.40–16.00	Риск-базиран избор на оперативни техники при ректален карцином.	Проф. д-р Т. Темелков и съавт.
16.00–16.20	Хирургично поведение при обструктивен колоректален карцином.	Проф. д-р Р. Маджов
16.20–17.00	Кафе пауза	
17.00–18.20	ПЕТА ПЛЕНАРНА СЕСИЯ Хирургично и следоперативно поведение при ранен колоректален и анален карцином Александър Юлиянов, д-р, д.м., доц., – председател	
17.00–17.20	Следоперативно лъчелечение и лъчехимиолечение при ректален карцином.	Д-р И. Михайлова
17.20–17.40	Съвременни стандарти за адювантна системна лекарствена терапия при колоректален карцином.	Д-р М. Колева
17.40–18.00	Място на трансанална ендоскопска хирургия в лечението на ректален карцином.	Доц. д-р А. Юлиянов
18.00–18.20	Първично нехирургично лечение на анален карцином.	Доц. д-р В. Първанова
20.00	Вечеря	

* Сесията се предшества от симпозиум, подкрепен от индустрията (виж *Научна програма, Сателитни симпозиуми*).

15 октомври 2011, събота

9.00–10.20	ШЕСТА ПЛЕНАРНА СЕСИЯ Поведение при метастатичен колоректален и анален карцином Никола Владов, д-р, д.м.н., проф., – председател	
9.00–9.20	Терапевтична ефективност на системна лекарствена системна терапия при метастатичен колоректален и анален карцином.	Д-р К. Койнов
9.20–9.40	Хирургични стратегии при чернодробна метастатична болест от колоректален карцином.	Проф. д-р Н. Владов
9.40–10.00	Алгоритъм за периперативна химиотерапия при резектабилни чернодробни метастази от колоректален карцином.	Д-р Ж. Михайлова
10.00–10.20	Хирургично поведение при прогресия на колоректален карцином.	Доц. д-р Б. Коруков
10.20–11.00	Кафе пауза	
11.00–12.15	ДИСКУСИОННА СЕСИЯ Национален консенсус за диагноза, стадиране и лечение на колоректален и анален карцином Димитър Калев, д-р, д.м., доц., – председател	
11.00–11.15	1. Системна терапия при метастатична болест от колоректален карцином: терапевтични паузи или до прогресия.	Д-р Ж. Михайлова срещу д-р К. Койнов
11.15–11.30	2. Предоперативна химиотерапия е/не е стандарт при първично резектабилни чернодробни метастази от колоректален карцином.	Проф. д-р Н. Владов срещу доц. д-р Н. Колев
11.30–11.45	3. Следоперативна химиотерапия е/не е стандарт при резецирани чернодробни метастази от колоректален карцином.	Д-р Ж. Михайлова срещу д-р М. Колева
11.45–12.00	4. Предоперативно химиолъчелечение е/не е стандарт при локално авансирал ректален карцином.	Проф. д-р Т. Хаджиева срещу проф. Т. Темелков
12.00–12.15	5. Предоперативно лъчелечение при локално авансирал ректален карцином: дребно- или едродифракционирано приложение.	Д-р И. Михайлова срещу проф. д-р Т. Хаджиева
12.30–13.30	Обяд	
14.00–15.15	СЕСИЯ, ПРЕДСТАВЯЩА ДОКУМЕНТ Ръководство за поведение при колоректален и анален карцином Димитър Калев, д-р, д.м., доц., – председател	
14.00–14.30	Национален експертен борд. Ръководство за клинично поведение при колоректален и анален карцином (структура и препоръки).	
14.30–15.15	Дискусия	Доц. д-р Д. Калев
15.15–15.30	Официално закриване	
15.30–16.00	Кафе пауза	
19.00	Гала вечеря	

Сателитни симпозиуми

13 октомври 2011, четвъртък 15.00–15.45	СИМПОЗИУМ, ПОДКРЕПЕН ОТ ИНДУСТРИЯТА: GSK Актуален поглед към някои таргети в антитуморната терапия
15.00–15.25	Жасмина Михайлова, д-р Военномедицинска академия – София <i>Tuverb в лечението на HER2-позитивен карцином на млечна жлеза.</i>
15.25–15.45	Красимир Койнов, д-р УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София <i>Място на Votrient в лечението на бъбречноклетъчен карцином.</i>
13 октомври 2011, четвъртък 18.00–18.45	СИМПОЗИУМ, ПОДКРЕПЕН ОТ ИНДУСТРИЯТА: ROCHE Съвременни стратегии за оптимизиране и индивидуализиране на системното лечение на колоректален карцином Асен Дудов, д-р, д.м., доц. – модератор
18.00–18.05	Асен Дудов, д-р, д.м., доц. УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София <i>Откриване</i>
18.05–18.20	Красимир Койнов, д-р УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София <i>Терапевтични подходи при лечение на метастатичен колоректален карцином в зависимост от оценката на пациента.</i>
18.20–18.35	Светлана Ганчева, д-р УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София <i>Перорална адювантна химиотерапия на колоректален карцином.</i>
18.35–18.45	Савелина Поповска, д-р, д.м., доц. Катедра по патологоанатомия, МУ – Плевен <i>Епидемиологична програма за HER2-скрининг на пациенти с авансирал и/или метастазирал карцином на стомах.</i>
14 октомври 2011, петък 13.15–14.45	СИМПОЗИУМ, ПОДКРЕПЕН ОТ ИНДУСТРИЯТА: RAZNI Жанет Грудева-Попова, д-р, д.м., доц. – председател
13.15–13.35	Кристина Павлова, д-р, Марчела Колева, д-р, Евгения Адърска МБАЛ Люлин – София <i>Рехабилитацията (медицинска, социална и психологическа) – модерен фокус върху комплексното лечение на онкологичните болести. Програма „Виктория” – работещ модел на рехабилитация при оперирани от карцином на гърда.</i>
13.35–13.55	Асен Дудов, д-р, д.м., доц. УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София, Novartis <i>Невроендокринни тумори – нови терапевтични възможности.</i>
13.55–14.15	Красимир Койнов, д-р УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София, Actavis <i>Think Smart Medicine.</i>
14.15–14.45	Alberto Bert, MD, PhD Torino, Italy <i>New imaging techniques for the prevention of colon cancer. Virtual colonoscopy and CAD.</i>

УЧЕБНА КНИГА 2011

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЕН И АНАЛЕН КАРЦИНОМ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

ПОД РЕДАКЦИЯТА НА
ДИМИТЪР КАЛЕВ, д-р., д.м., доц.

**БЪЛГАРСКО
ОНКОЛОГИЧНО
ДРУЖЕСТВО**



**МЕДИЦИНСКИ
УНИВЕРСИТЕТ
ВАРНА**



**УМБАЛ
"СВ. МАРИНА"
ВАРНА**

МОРЕ 2011 благодари на
Roche и *GSK*
за подкрепата в издаването
на тази учебна книга.

© Александър Юлиянов, Анелия Клисарова, Антон Тонев, Асен Дудов, Борислав Чаушев, Боян Балев, Валентин Игнатов, Весела Стойнова, Веселина Първанова, Галина Кирова, Дамян Дамянов, Драга Тончева, Елена Пиперкова, Емил Костадинов, Жасмина Михайлова, Иванка Димова, Ирена Костадинова, Иглика Михайлова, Искрен Коцев, Красимир Иванов, Красимир Койнов, Людмила Танкова, Марина Влока, Марчела Колева, Милка Георгиева, Никола Владов, Никола Колев, Росен Маджов, Светлана Христова, Татяна Хаджиева, Темелко Темелко – *автори*, 2011
© Димитър Калев – *съставител и редактор*, 2011
© Танграм медиа ООД – *издател*, 2011
© www.more-conference.com – *официален сайт, МОРЕ 2011*

ISBN 978-954-92408-2-8

Съдържание

Въведение	5
Молекулярно-генетичен скрининг на нефамилен и фамилен колоректален и анален карцином <i>Милка Георгиева, Драга Тончева</i>	7
Канцерогенеза, скрининг и профилактика на колоректален и анален карцином <i>Искрен Коцев</i>	15
Хирургична редукция на фамилен риск за колоректален карцином <i>Дамян Дамянов, Емил Костадинов</i>	27
Проследяване при колоректален карцином – медицина на доказателства и клинична практика <i>Асен Дудов, Марчела Колева</i>	35
Роля на образните методи за диагностика, стадиране и проследяване на колоректален карцином <i>Весела Стойнова, Галина Кирова, Марина Влока, Боян Балев</i>	39
Място на FDG-PET/CT за диагноза, стадиране и оценка на лечебния отговор при колоректален и анален карцином <i>Елена Пиперкова, Анелия Клисарова, Ирена Костадинова, Борислав Чаушев</i>	49
Диагностична стойност на ендокавитарен ултразвук за стадиране на колоректален карцином <i>Людмила Танкова</i>	57
Прогностична стойност на анална интраепителна неоплазия <i>Светлана Христова</i>	65
Генетични прогностични и предиктивни маркери при колоректален карцином <i>Драга Тончева, Милка Георгиева, Иванка Димова</i>	71
Избор на отворена или лапароскопска резекция при карцином на дебело и право черво <i>Красимир Иванов, Никола Колев, Валентин Игнатов, Антон Тонев</i>	79
Комбинирани предоперативни индукционни стратегии при лечение на ректален карцином <i>Татяна Хаджиева</i>	91
Бъдещи терапевтични подходи в мултимодалното лечение на ректален карцином <i>Иглика Михайлова, Веселина Първанова</i>	99
Риск-базиран избор на оперативни техники при ректален карцином <i>Темелко Темелков, Красимир Иванов, Валентин Игнатов, Никола Колев, Антон Тонев</i>	107
Хирургично поведение при обструктивен колоректален карцином <i>Росен Маджов</i>	113
Първично нехирургично лечение на анален карцином: лъчелечение и лъчехимиолечение <i>Веселина Първанова, Иглика Михайлова</i>	119
Съвременни стандарти за адювантна системна лекарствена терапия при колоректален карцином <i>Марчела Колева</i>	129
Място на трансаналната ендоскопска микрохирургия в лечението на ректален карцином <i>Александър Юлианов</i>	135
Терапевтична ефективност на системна лекарствена терапия при метастатичен колоректален и анален карцином <i>Красимир Койнов</i>	141
Неoadювантна противотуморна лекарствена терапия при болни с колоректален карцином и чернодробни метастази <i>Жасмина Михайлова</i>	147
Хирургични стратегии при чернодробна метастатична болест от колоректален карцином <i>Никола Владов, Иван Василевски, Ивелин Такоров, Евелина Одисеева, Венцислав Мутафчийски, Сергей Сергеев, Васил Михайлов, Владимир Пенев</i>	155

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Въведение

Тази книга е органична част от работата на Националния експертен борд за поведение при колоректален и анален карцином, MOPE 2011. Замислена е като сборник от статии в стил *State of the Art*. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология, и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва двайсет статии върху диагностика, стадиране и лечение на пациенти с колоректален и анален карцином. Всички автори текстове провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с прецизно дефинирани степени на препоръчителност.

При първи прочит съдържанието на статиите може да се стори елитарно и академично, неприложимо в специфичните условия на българската онкология. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюнктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен с образователна, текстовете притежават и възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазване респект към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на Втората национална конференция MOPE 2011 е работена и се публикува паралелно с *Националното ръководство за клинично поведение при колоректален и анален карцином* и в известен смисъл обогатява неговото съдържание. И двата документа добавят към българската гастроинтестинална онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

Доц. д-р Димитър Калев

Председател на Организационен комитет MOPE 2011

АВТОРСКИ ПРАВА ЗАЩИТЕНИ
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ ИЛИ ЗАБРАВЯВАТ

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕН СКРИНИНГ НА НЕФАМИЛЕН И ФАМИЛЕН КОЛОРЕКТАЛЕН И АНАЛЕН КАРЦИНОМ

Милка Георгиева, д.м.¹
проф. д-р Драга Тончева, д.б.н.²

¹Отделение по молекулярна биология, Клиника по патоморфология на туморите, СБАЛО, София
²Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Молекулярно-генетичен скрининг на нефамилен и фамилен колоректален и анален карцином

Милка Георгиева, д.м.
проф. д-р Драга Тончева, д.б.н.

Обзор: Около 80% от случаите с анален карцином (АК) са плоскоклетъчни карциноми. Най-силно е изразена връзката между АК и персистираща инфекция с високорискови форми на HPV-16 и HPV-18.

Колоректалният карцином (КРК) възниква като резултат от акумулиране на генетични и епигенетични промени, които трансформират нормалните епителни клетки в инвазивен аденокарцином. Изясняването на генетичните и молекулярни механизми на АК и КРК доведе до въвеждане на диагностични алгоритми, включващи профилиране на туморите и анализ на герминативни мутации.

АНАЛЕН КАРЦИНОМ (АК). Около 80% от случаите с АК са плоскоклетъчни. Други туморни типове включват меланом, лимфом и аденокарцином. Един от основните рискови фактори е човешкият папилома-вирус (HPV) и е налице силна корелация с HPV-инфекции. Счита се, че най-силно изразена е връзката между анален карцином и персистираща инфекция с високорискови форми – HPV-16 и HPV-18. Човешкият папилома-вирус е наблюдаван в 80-85% от случаите на инвазивен АК, като около 72% от тях са свързани с HPV16/18. Други рискови фактори са сексуална активност (по-често се среща при хомосексуалисти), имуносупресия (често свързана с HIV-инфекция) и възпалителни процеси, резултат от анални лезии като идиопатична възпалителна чревна болест (IBD), хемороиди и фистули.

Колоректален карцином (КРК). Може да бъде разделен на спорадичен и наследствен. Спорадичният е най-разпространена форма (около 80%) и няма силен генетичен или наследствен компонент. Фамилните КРК синдроми са няколко, като най-главни са синдром на Lynch (2-3% от всички случаи на КРК), фамилна аденоматозна полипоза (ФАП, АФАП) и MUTYH-свързана аденоматозна полипоза (МАП) (< 1% от всички случаи на КРК).

Молекулярни механизми за възникване на анален карцином

Молекулярните механизми за АК са неясни. Няколко биохимични и генетични изследвания показват, че HPV-E6 и E7 протеините имат кооперативен ефект върху клетъчната трансформация, инхибирайки функциите на клетъчните тумор-супресорни протеини. Открити са около 80% мутации в p53 ген при АК и е изследвана потенциалната роля на p53-кодон 72 полиморфизми като рискови фактори, но резултатите доказват липсата на подобна роля.¹

Молекулярни механизми за възникване на колоректален карцином

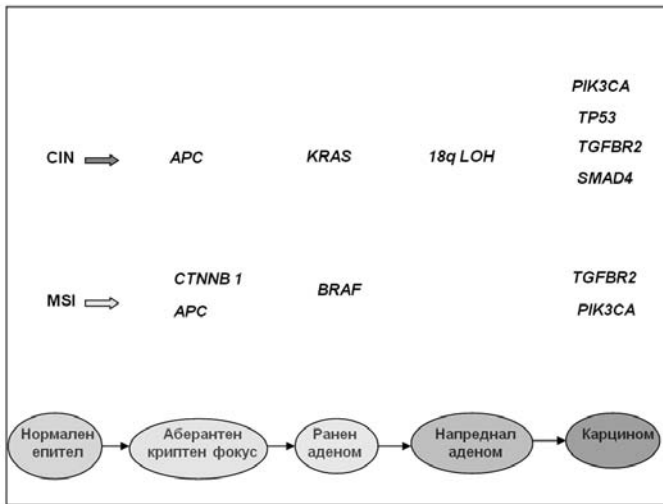
Колоректалния карцином възниква като резултат от акумулиране на придобити генетични и епигенетични промени, които трансформират нормалните епителни

Разнообразни техники на ДНК-, РНК- и протеиново нива се използват за откриване на маркери за молекулярен и генетичен скрининг на нефамилен и фамилен КРК. Фамилна анамнеза, имунохистохимичен анализ, BRAF-секвениране и метилационни анализи трябва да бъдат част от рутинното изследване на всички случаи на КРК. На базата на тези резултати клиницистът може да информира пациента и да получи информирано съгласие за генетична консултация и оценка на риска. Лесен и приложим метод за идентифициране на пациенти с наследствен КРК е: имунохистохимия (100%), BRAF-секвениране (10%) и анализ на специфично метилиране (5%).

клетки в инвазивен аденокарцином. Стъпките, които трансформират нормалния епител в доброкачествена неоплазия (аденом), последвана от инвазивен карцином и евентуално метастатичен тумор, са описани в класическия модел на туморна прогресия на Fearon и Vogelstein, 1988. Този модел претърпя много ревизии поради огромно натрупване на нови данни за молекулярната патогенеза на КРК. Вече е добре известно, че освен тубуларни и тубуловилиозни аденоми, полипите с неравна повърхност (сератни, serrated polyps), включително аденоми на широка основа (плоски, sessile serrated adenomas – SSAs) и традиционни сератни аденоми (traditional serrated adenomas – TSAs), също имат потенциала за малигна трансформация. Преканцерозните сератни аденоми се появяват в проксималния колон и са свързани с микросателитна нестабилност (MSI) и аберантно ДНК-метилиране, докато конвенционалните тубуларни аденоми възникват чрез биалелна инактивация на тумор-супресорния ген на чревната аденоматозна полипоза (APC) и проявяват хромозомна нестабилност (CIN). Други молекулярни лезии, като BRAF V600E мутация, са характерни по-често за тумори, възникващи чрез сератния неопластичен път (serrated pathway) (Фиг. 1).

Геномната и епигеномната нестабилност различават неоплазията от нормалния чревен епител и са белег за КРК. Описани са поне четири типа геномна или епигеномна нестабилност: (1) хромозомна нестабилност (CIN), (2) микросателитна нестабилност (MSI), (3) фенотип на метилирани CpG острови (CpG island methylator phenotype, CIMP) и глобално ДНК-хипометилиране.

CIN. Това е най-разпространена форма на хромозомна нестабилност. Намерена е в пациенти с ФАП и в 85% от спорадичните колоректални тумори. Дефинира се като наличие на промени в броя на хромозомите (анеуплоидия) или множествени структурни аберации и обикновено се изследва с флуориметрия. Молекулярните промени в APC-гена, като точкови мутации, промоторно хиперметилиране или алелни загуби в дългото рамо на хромозома 18q (allelic loss), както и други промени



Фигура 1. Модел на туморна прогресия аденом–карцином. Колоректалният карцином прогресира чрез поне два добре изследвани пътя. Хромозомната нестабилност (CIN) се характеризира с хистология на класически тубуларен аденом и ранно придобиване на APC-мутации, водещи до дерегулация на WNT сигналния път, чести активиращи мутации в KRAS-онкогена в стадия на ранен аденом, загуба на хетерозиготност на хромозома 18q (18q LOH) при късен аденом и TP53 мутации, които подпомагат прехода към малигненост. От друга страна, микросателитно нестабилни (MSI) тумори често имат BRAF-мутации, не са свързани с 18q LOH или TP53 мутации. Спорадичните MSI тумори произхождат обикновено от сератния неопластичен път, където сератните аденоми са най-често наблюдаваните прекаncerозни лезии.

в гени, участващи в този сигнален път (например *CTNNB1*, *TCF4* и *AXIN2*), са необходими и достатъчни за развитие на аденом чрез CIN-пътя. Намерени са също мутации в *KRAS*, *p16^{INK4a}* и *TP53* в по-голямата част от CIN-позитивни тумори.² Метилационни анализи на целия геном при пациенти с КРК показват, че ДНК-хипометилирането корелира с CIN.³ Съществуват данни, че CIN допринася за туморната прогресия, увеличавайки клоналното разнообразие. От клинична гледна точка е важно провеждане на големи метаанализи, резултатите от които показват, че CIN е маркер за лоша прогноза при колоректални тумори.^{4,5}

APC. Мутации в *APC*-гена се срещат в около 70% от спорадичен КРК и са причина за ФАП. Появяват се в най-ранните неопластични стадии и са свързани с механизма за класически тубуларни аденоми и CIN-туморите. Установено е, че APC-протеинът регулира негативно WNT-сигналния път, участвайки в протеазомното деградиране на β -catenin.

KRAS NRAS. *KRAS* и *NRAS* гените кодират GTP-свързващи протеини от *RAS-RAF-MEK-ERK* и *EGFR*-сигналния път, критични за контрола на клетъчния растеж, диференциация, пролиферация и инвазия. Известно е, че 30-40% от КРК има мутации в *KRAS*, запазващи се при метастазирание. Най-често срещани мутации са в кодон 12 и 13 (екзон 2), водят до конститутивно активен протеин и са свързани с резистентност към анти-EGFR моноклоналните антитела *cetuximab* и *panitumumab*.⁶ Присъствието на *NRAS* мутации също се свързва с липса на отговор към анти-EGFR терапия.⁷

BRAF. *BRAF* е ефектор на *KRAS* и втори член от *RAS-RAF-MEK-ERK*-сигналния път. *BRAF V600E* соматична мутация е намерена в около 10-15% от спонтанните колоректални тумори и води до конститутивна активация на *MEK-ERK*-сигналния път, като част от *EGFR*-сигналния път. Честотата на *pVal600Glu BRAF* мутацията е по-висока в спорадичен КРК с MSI и се свързва със соматично хиперметиране на *MLH1* промотора.^{8,9} Наличие на тази мутация в първичния тумор идентифицира група от пациенти с лоша прогноза.¹⁰

Микросателитна нестабилност (MSI). Това е механизъм на генетична нестабилност, който се дефинира от броя на вторични мутации в онкогени и туморсупресорни гени, съдържащи некодиращи микросателитни участъци. Това води до промени в дължината на къси ДНК микросателитни повторени последователности (обикновено моно-ди-и тринуклеотидни повтори). Микросателитната нестабилност е молекулярен показател за мутации в гените на репаративната система с погрешно съвояване (mismatch repair, *MMR genes*), като *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*. Резултат е или от инактивиращи мутации в *MMR* гени, или от индуцирано чрез метилиране транскрипционно замълчаване на *MLH1* гена. Тумори с MSI-H (високи) са тези, които имат промени в дължината на поне два от петте (> 20%) микросателити в туморна ДНК в сравнение с нормална ДНК; това е маркер за проблем с ДНК-репарацията и води до по-нататъшни анализи. Микросателитно-стабилните тумори (MSS) нямат промени в дължината на изследваните микросателити.¹¹

Около 15% от спорадичните КРК показват микросателитна нестабилност. Пациенти с MSI-H-тумори имат по-добра прогноза в сравнение с пациенти с CIN-тумори. Индивиди със синдром на *Lynch* почти винаги развиват КРК с MSI, защото имат наследствени мутации в *MMR*-гените, докато спорадичните MSI-тумори най-често имат загуба на *MMR* активност, като резултат от замълчаване (silencing) на *MLH1* чрез хиперметиране. Добре известно е, че спорадичните MSI-тумори често имат *BRAF V600E* мутации, докато тумори, възникващи от наследствени мутации в *MMR* гени (синдром на *Lynch*), нямат мутирал *BRAF*. Маркерът MSI е много полезен за популационен скрининг на пациенти с КРК, за да се диференцират индивиди и семейства със синдром на *Lynch*.

CIMP. Епигенетичната нестабилност при КРК се проявява като хиперметиране на генни промотори, които съдържат CpG острови (CpG islands), т.нар. фенотип на метилирани CpG-острови (CpG island methylator phenotype – CIMP), и като глобално ДНК хипометилиране. CpG-островите се състоят от повторени CpG динуклеотидни последователности в ДНК с възможност за метилиране на цитозините. Стоотици CpG острови биват специфично метилирани при повечето тумори в отделни стадии на туморна прогресия.

През последното десетилетие аберантното ДНК-метиране бе доказано като маркер за туморна инициация и прогресия. Изследванията за такива ДНК-метилационни маркери и тяхното характеризирание има голямо значение за диагноза на карцинома и за идентифициране на

потенциални тумор-супресори. Около 10-20% от КРК притежават аберантно ДНК-хиперметиране, водещо до замълчаване на голям брой ключови гени, като *p16*, *p14* и *APC* (gene silencing). Често се наблюдава и възраст-зависимо ДНК-метиране. В процеса на стареене гените акумулират в чревния епител аберантно ДНК-метиране, намерено и при неоплазия. Туморни промени, като промоторно метилиране на *MLH1* и *p14*, се наблюдават във възрастни тъкани, което показва роля на остаряването при колоректална неоплазия.

Описаните по-горе факти доведоха до идея за съществуване на механизъм на епигенетична нестабилност, наречен *фенотип на метилирани CpG-острови* (CpG island methylator phenotype – CIMP) или *CIMP-сигнален път*, който е трети основен механизъм за възникване на КРК. Тези CIMP-тумори се характеризират с наличие на MSI при спорадичен КРК и липса на *KRAS* мутации. Механизмите, пораждащи CIMP, все още не са достатъчно ясни, въпреки че силната връзка между *BRAF V600E* мутациите и CIMP-туморите допуска роля на активиран *BRAF*. Развитие на CIMP фенотип настъпва в много ранни стадии на туморогенеза, открива се в аденоматозни полипи и аберантни криптични огнища (aberrant crypt foci – ACF) и силно корелира със статуса на метилиране на *p14*, *p16* и *MLH1*. Дефиницията на CIMP е метилиране на поне три локуса в селектиран панел от пет CpG-острова (CpG islands). Този панел още не е стандартизиран. Резултати от ретроспективни проучвания допускат, че CIMP в крайна сметка ще се окаже предиктивен маркер за КРК, но все още не се препоръчва за клинично използване.

В много случаи на КРК се открива и глобално ДНК-хипометиране, тясно свързано с CIN-тумори. За да се определи дали измерването на глобалното ДНК-хипометиране при КРК има роля в клиниката, са необходими още изследвания.

Молекулярни механизми за възникване на спорадичен колоректален карцином

Приемат се три основни механизма за развитие на спорадичен КРК. Първият се базира на CIMP+ и *BRAF* мутация и е отговорен за развитие на сератни аденоми в проксимално дебело черво. Освен това, MSI, причинена от замълчаване на *MLH1*, води до КРК с добра прогноза.

Вторият механизъм избягва геномна нестабилност (MSI) и се иницира чрез CIMP+ и мутации в *KRAS* и *APC* гени, причинявайки прекурсорни лезии, включително и вилозен аденом. При този механизъм увеличаването на аберантно метилиране, дължащо се на CIMP, води до КРК с лоша прогноза.

Третият механизъм се дължи на *APC* мутация, която води до формиране на тубуларен аденом и *TP53* мутации с CIN. Този механизъм е свързан с типичен тумор в дистално дебело черво.

Следователно два (първи и втори) от трите механизма, водещи до спорадичен КРК, се базират на аберантно ДНК-хиперметиране, а третият се характеризира от CIN, която е свързана с ДНК-хипометиране на генома. Тези корелации предполагат централна роля на аберантното ДНК-метиране при КРК.^{3,8}

Молекулярна генетика на фамилен колоректален синдром

Счита се, че наследствените са около 10% от всички КРК. Има два основни наследствени колоректални синдрома: ФАП и синдром на *Lynch*.

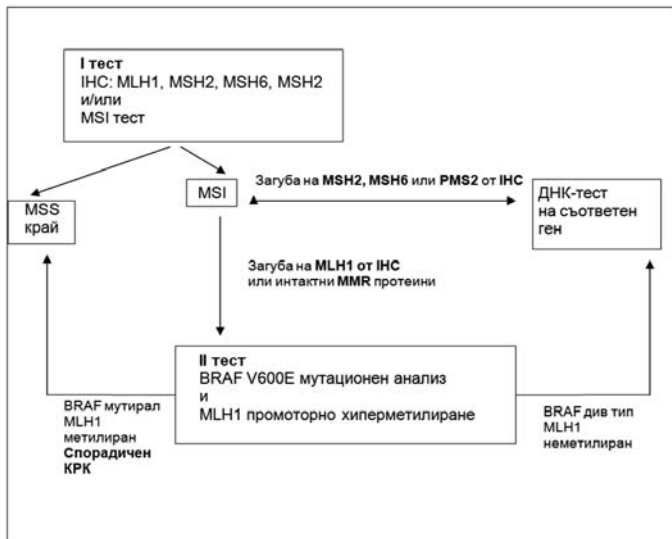
ФАП/АФАП. Това е автозомен доминантен наследствен синдром с честота < 1% от всички КРК. Резултат от герминативни мутации в *APC* гена са ФАП и АФАП, синдрома на *Gardner* и *Turcot*. Генът *APC* е тумор-супресор от Wnt-сигналния път, кодира мултифункционален протеин, регулиращ няколко процеса в клетките, като транскрипция, контрол на клетъчния цикъл, миграция, диференциация и апоптоза. Патогенните мутации в *APC*-гена са или делеции, или други геномни преустройства, като мутации с изместване на рамката (frameshift), нонсенс и др. Те са причина за ФАП и потвърждават диагнозата ѝ. Идентифицирани са две горещи мутационни точки – 5-bp делеции (кодони 1061 и 1309), които отговарят съответно за 17% и 11% от всички наследствени мутации в *APC* гена. При повече от 80% от пациентите с типичен ФАП е идентифицирана мутация в *APC* гена, която конститутивно активира Wnt-сигналния път. Тестването на *APC* включва изследване за точкови мутации чрез секвениране и анализ на големи преустройства за идентифициране на големи делеции.

MUTYH-свързана полипоза (МАП). Това е рецесивен биалелен наследствен синдром, който се характеризира с патогенни мутации в *MUTYH* гена – репаративен ген, кодиращ гликозилаза с важна роля в изрязване на повредени ДНК-бази като част от репаративната система на клетките. Две мутации са установени в *MUTYH* гена – *pTyr179Cys* и *pGly396Asp* (*Y179C* и *G396D*) субституции. Наличие на тези две мутации потвърждава диагнозата за МАП. Генетичният тест често започва с таргетен мутационен анализ на тези две мутации и продължава до пълно секвениране на гена, ако пациентът се окаже хетерозиготен за една от тях.

Синдром на Lynch (LS, Hereditary non-polyposis colorectal cancer – HNPCC). Това е най-често срещаният наследствен синдром. Нарича се още и *наследствен неполипозен КРК* (HNPCC). Той е автозомен доминантен синдром, причинен от наследствени патогенни мутации в един или повече от *MMR* гените: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* или *PMS2*. *MMR*-протеините участват в откриване и поправяне (репарация) на грешки, получени при ДНК-репликация. При носители на герминативна мутация в *MMR* гени за развитие на тумор е необходимо соматично инактивиране на див тип *MMR* алел; това оставя клетката с дефектна репаративна система. Множеството грешки в повторени ДНК-последователности (микросателити) произхождат от неспособност на дефектната *MMR*-система да ги поправи. Този мутационен фенотип се доказва чрез анализ на промени в дължините на микросателити и се нарича микросателитна нестабилност (MSI).²

Молекулярно профилиране на фамилен тумор

Синдром на Lynch (LS). Тъй като повечето (90%) от LS туморите са микросателитно нестабилни, MSI се използва



Фигура 2. Скрининг за синдром на Lynch. Тест I: пациенти с данни за LS първо се скринират чрез IHC на туморна тъкан за оценка на експресия на MMR-протеини и с MSI на туморна ДНК. Пациенти с тумори, показващи MSI-H и загуба на експресия на MSH2, MSH6 или PMS2 (IHC), се изследват за ДНК герминативна мутация в гена с липсваща експресия. Пациенти с MSI и със загуба на експресия на MLH1 се изследват за BRAFV600E мутация. Тест II: при BRAF мутирал се касае за спорадичен КРК. При BRAF див тип се изследва статус на метилиране на MLH1. При хиперметилиран промотор на ген се касае за спорадичен КРК, а при неметилиран промотор се прави ДНК-тест за герминативна мутация в MLH1 ген.

като полезен скринингов маркер за идентифициране на пациенти с висок риск (Фиг. 2). Около 15% от спорадичния КРК също показват MSI, свързана със соматично хиперметилиране на *MLH1* промотора (CpG island hypermethylation) и *pVal600Glu BRAF* мутация.⁸

Анализ на MSI и имунохистохимия на MMR-протеини. Стандартен тест за MSI е PCR анализ на панел от пет мононуклеотидни повтори (*BAT25, BAT26, NR21, NR22 и NR24*) с последваща електрофореза. Имунохистохимичният анализ (IHC) е алтернатива на MSI теста и се използва за оценка на протеинова експресия на четири MMR гена в туморна тъкан. Когато един или повече от тези протеини липсват, IHC се счита за абнормен. Това е индикатор, че протеинът не се експресира в тумора като резултат или от унаследена (герминативна) мутация, или от епигенетично замълчаване. Липсата на MLH1 протеина изисква тестване за *BRAF* мутации, а при липсата на експресия на други MMR протеини следва ДНК-мутационен анализ. Тъй като генетичното тестване е скъпо, IHC е много полезно, защото намалява броя на MMR гените за тестване (от четири – на един или два). Обикновено IHC- и MSI-тестовите са комплементарни един на друг при селекция на кандидати за мутационен анализ (тест, включващ секвениране на MMR гени, характеризиращи синдром на Lynch).^{2,12}

Детекция на *pVal600Glu BRAF (BRAF V600E)* мутация. Методите за тестване на *BRAF V600E* мутация са следните: директно секвениране (дидеоокси секвениране) на *BRAF* ген, пиросеквениране и високоразделителен анализ чрез топене (high-resolution melting analysis – HRM) посредством RT PCR. Изолирането на ДНК се осъществява от парафинови блокчета.²

Детекция на *MLH1* промоторно хиперметилиране. Изследването на *MLH1* промоторното хиперметилиране е средство за отграничаване между спорадичен и наследствен КРК, сходно на *BRAF V600E*. Ако *BRAF* не е мутирал, се анализира промотора на *MLH1* чрез метилационно-специфична мултиплексна амплификация на проби (multiplex ligation-dependent probe amplification – MLPA).

Частотрутинното изследване на всички случаи с КРК трябва да бъдат фамилна анамнеза, IHC, *BRAF* и метилационни анализи. На базата на тези резултати клиницистът може да уведоми пациента и да получи информирано съгласие за генетична консултация и оценка на риска. Лесен и приложим метод за идентифициране на пациенти с наследствен КРК е: имунохистохимия (100%), *BRAF*-секвениране (10%), анализ на специфично метилиране (5%).¹³

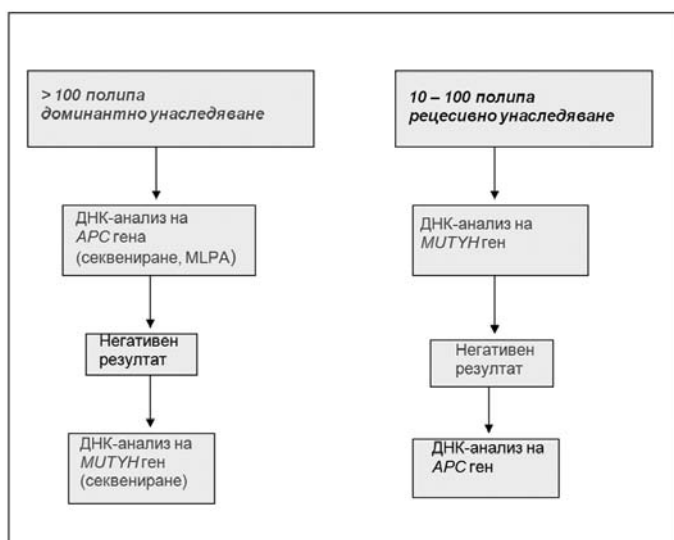
ДНК анализ на наследствени (герминативни) мутации (germline mutations). Задължително е изследване на цялата кодираща последователност и регулаторните секвенции. Цялостното секвениране на тези секвенции би бил златен стандарт за мутационен скрининг, въпреки че е все още скъпа техника, зависеща от структурата и размера на гена и не всички лаборатории биха могли да си го позволят. Наскоро беше демонстрирано приложение на RT PCR за мутационно сканиране чрез HRM; методът е базиран на способност за записване и оценка на интензитета на флуоресценция като функция на температурата на топене (дисоциация) на PCR продуктите.

За идентификация на делеции или дупликации и детекция на промени в броя на копията (copy number variations) на единични или повече гени са разработени нови техники, като количествен RT PCR на специфични секвенции. Например методът за амплификация на множествена свободно-свързана проба (multiplex ligation-dependent probe amplification – MLPA) използва специфичността за олигонуклеотидно лигиране (oligonucleotide ligation assay), за да увеличи точността на обикновения количествен PCR, тествайки до 45 последователности наведнъж за вариации в броя на копията. Този метод е много популярен, защото е лесен, евтин, има възможност за мащабност и яснота. Налични са китове с комплекти от проби за наследствени колоректални гени.²

ФАП и МАП. ДНК-анализ на наследствените мутации. Най-точен тест за детекция на мутации в *APC* ген е пълното секвениране на *APC* кодиращите секвенции. За анализ на брой копия се използва MLPA метода. За анализ на *MUTYH* ген често се започва с таргетен мутационен анализ на двете мутации и продължава до пълно секвениране на гена, ако пациентът се окаже хетерозиготен за една от тях (Фиг. 3).^{14,15}

Хамартоматозни полипозии. Ювенилният полипозен синдром (Juvenile polyposis syndrome – JPS) е резултат от мутации в *BMPRIA* или в *SMAD4* гени. Генетичният тест включва секвениране за точкови мутации и мултиплексен PCR анализ на големи преустройства (MLPA) на тези гени.¹⁶

Синдромът на *Peutz-Jeghers (PJS)* е причинен от мутации в *STK11* ген, известен още като *LKB1*. Генетичният тест включва секвениране за откриване на точкови мутации и мултиплексен PCR анализ на големи преустройства за идентифициране на големи делеции.¹⁷



Фигура 3. Скрининг за полипозни синдроми ФАП, АФАП и МАП. Наличието на >100 аденоматозни полипа и доминантно унаследяване дава основание за анализ на APC ген. Когато не се открие мутация в него, трябва да се тества MUTYH ген. В случай на 10-100 аденоми в спорадичен пациент и/или няколко братя/сестри анализът започва с изследване на MUTYH ген. Когато не се открият мутации, следва да се анализира APC ген.

ДНК-анализ на мутации в KRAS и NRAS гени

Тестване на KRAS и NRAS мутации се извършва чрез директно секвениране (дидеокси секвениране),

пиросеквениране и HRM чрез RT PCR. Изолирането на ДНК се осъществява от парафинови блокчета.

Бъдещи насоки за скрининг и ДНК-анализ на мутации

Конвенционалният метод за секвенционни анализи на Sanger може да бъде частично допълнен от няколко нови поколения технологии (next-generation sequencing, NGS), които са икономически по-изгодни. Първите три NGS платформи, вече в търговската мрежа, включват: 454 GS20/FLX система (Roche Applied Science), Solexa 1G analyzer (Illumina, Inc), SOLiD instrument (Applied Biosystems). Тези платформи използват различни методи за секвениране. Целта им е да намалят разходите така, че целият геном да може да се секвенира на изгодна цена (в идеалния случай 1000 USD за целия геном). За да се използват тези технологии за генетични диагнози, се изисква развитие на някои техники. На първо място трябва да се адаптират за секвениране на един или няколко отделни гена. Също така е важно да се създадат и оптимизират протоколи, позволяващи включване на няколко пациента в една и съща реакция за секвениране, както е случаят с 454 GS20/FLX системата.² Тези NGS технологии водят до ново разбиране на човешкия геном и ще подобрят знанията ни за основните молекулярни промени при специфични туморни геноми. Необходима е промяна в експерименталните постановки, в анализирането на данните и в интерпретацията на резултатите.

ЛИТЕРАТУРА

- Contu SS, et al. Lack of correlation between p53 codon 72 polymorphism and anal cancer risk. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (36): 4566-4570
- Pineda M, et al. Detection of genetic alterations in hereditary colorectal cancer screening. *Mutation Research* 2010; 693: 19-31
- Hahn M, Pfeifer G. Methods for genome-wide analysis of DNA methylation in intestinal tumors. *Mut Res* 2010; 693: 77-83
- Popat S, Houlston RS. A systematic review and metaanalysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2060-2070
- Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer. *Gut* 2008; 57: 941-950
- Dienstmann R, et al. Molecular predictors of response to chemotherapy in colorectal cancer. *The Cancer J* 2011; 17: 114-126
- Kulendran, M. et al. Predictive and prognostic factors in colorectal cancer: A personalized approach. *Cancers* 2011; 3: 1622-1638
- Pritchard CC, Grady W. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut* 2011; 60: 116-129
- De Roock W, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 753-762
- Bokemeyer CKC, et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2010; 28 (suppl): Abstract 3506
- Tops CMJ, et al. Introduction to molecular and clinical genetics of colorectal cancer syndromes. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2009; 23: 127-146
- Kadyrov FA, et al. Endonucleolytic function of MutLalpha in human mismatch repair. *Cell* 2006; 126: 297
- Jensen LH, et al. Molecular biology from bench-to bedside – Which colorectal cancer patients should be referred for genetic counseling and risk assessment. *Eur J Cancer* 2010; 46 (10): 1823-1828
- Castellsague E, et al. Detection of APC gene deletions using quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments. *Clin Chem* 2008; 54: 1132-1140
- Cheadle JP, Sampson JR. MUTYH-associated polyposis – from defect in base excision repair to clinical genetic testing. *DNA Repair (Amst)* 2007; 6:274
- Calva-Cerqueira D, et al. The rate of germline mutations and large deletions of SMAD4 and BMPR1A in juvenile polyposis. *Clin Genet* 2009; 75: 79
- Aretz S, et al. High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat* 2005; 26: 513

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

КАНЦЕРОГЕНЕЗА, СКРИНИНГ И ПРОФИЛАКТИКА НА КОЛОРЕКТАЛЕН И АНАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Искрен Коцев, д.м.н.

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ *Света Марина* – Варна

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Канцерогенеза, скрининг и профилактика на колоректален и анален карцином

проф. д-р Искрен Коцев, д.м.н.

Обзор. Колоректалният карцином (КРК) е болест на генетичния апарат на колоноцита, причинена от натрупване на генетични увреждания по пътя на многоетапната онкогенеза. Карценогенезата възниква по два пътя – хромозомна и микросателитна нестабилност, като е възможно и припокриване. Множество екзогенни фактори от околната среда водят до увреждане на ДНК. От значение за мутациите са начинът на живот, някои вредни навици, съставът на храната, кулинарната ѝ обработка, химическите карциногени, постъпващи с нея.

Появата и развитието на дебелочревна аденоматозна полипоза и КРК имат обща част, която завършва с мутацията на p53 и прогресия от аденом към карцином. Около 2.5% от аденоматозните полипи прогресират до карцином с времето за пълната трансформация от 7 до 18 години. Значение имат висококалорична диета, червено и препечено месо, наситени мастни киселини, алкохол, тютюнопушене, заседнал начин на живот, затлъстяване, лаксатива и др. По-ниска е честотата на КРК у лица, приемащи влакнини, витамини и антиоксиданти, пресни плодове и зеленчуци, нестероидни противовъзпалителни средства и калций. Непрекъснат прием на ацетилсалицилова киселина редуцира честотата на нововъзникнали спорадични колоректални полипи при високорискови пациенти с 30%. Съставки с предполагаемо противораково действие са

КАРЦИНОМЪТ, в частност колоректалният карцином (КРК), е болест на генетичния апарат на клетката, причинена от натрупване на увреждания по пътя на многоетапната онкогенеза.¹ Всички видове карцином произлизат от мутации в гените – вродени (в зародишни клетки) или придобити (в соматични клетки). Моделът, означен като многоетапна карциногенеза (multistep carcinogenesis), дава по-добро обяснение на туморогенезата на КРК (*Fearon and Vogelstein*), в сравнение с класическия модел *инициация-промоция*.²

Канцерогенеза, скрининг и профилактика са три взаимно свързани и зависими въпроса, които подлежат на общо разглеждане, най-вече във връзка с възможностите за превенция.

Две са основните молекулярни концепции при многоетапна карциногенеза. Първата е, че геномът на клетката прогресивно се дестабилизира и втората е, че настъпват нарушения в гените, които са отговорни за поддържане на нормален (ненеопластичен) фенотип. Засега се знае, че КРК възниква по два механизма – по пътя на хромозомната и по пътя на микросателитната нестабилност, като е възможно и припокриване между тях.^{3,4}

Нито една единична мутация, сама по себе си, не е толкова критична, за да предизвика карцином, въпреки че определени унаследени мутации биха могли да ускорят процеса. Туморогенезата започва с мутации на отговорни за регулацията на растежа гени, което води до повишена пролиферация (загуба на нормален контрол върху пролиферацията) и на гени, свързани с програмираната клетъчна смърт. Нарушената апоптоза става причина генетично увредените клетки да продължат съществуването си.⁵ Оцелелите по този начин клетки могат

антиоксидантните витамини (А, С, Е), фолиева киселина, тиоетери, терпени, растителни феноли, каротиноиди, селен, флавоноиди, калций и др. При висока консумация на фибри рискът се редуцира с 40%. Повишената физическа активност редуцира риска от КРК с 40-50%. Около 20% от КРК е свързан с тютюнопушене; при дългогодишни пушачи рискът е 1.5-3 пъти по-висок.

Възпалителни болести на червата (IBD) се свързват с висок риск за КРК, по-значим при язвен колит, отколкото при болестта на *Crohn*. Чрез първична, вторична и третична профилактика е възможна намеса и благоприятно повлияване върху карциногенезата. Възможни средства са промяна в начина на живот, предпазното хранене, скрининговото изследване, ендоскопската полипектомия, химиопрофилактиката и други средства. Селектират се три рискови групи: *група 1* със стандартен риск, *група 2* с повишен риск и *група 3* с висок риск. Методи за скрининг са колоноскопия, тест за фекално окултно кървене, двойно контрастна иригография, виртуална колоноскопия.

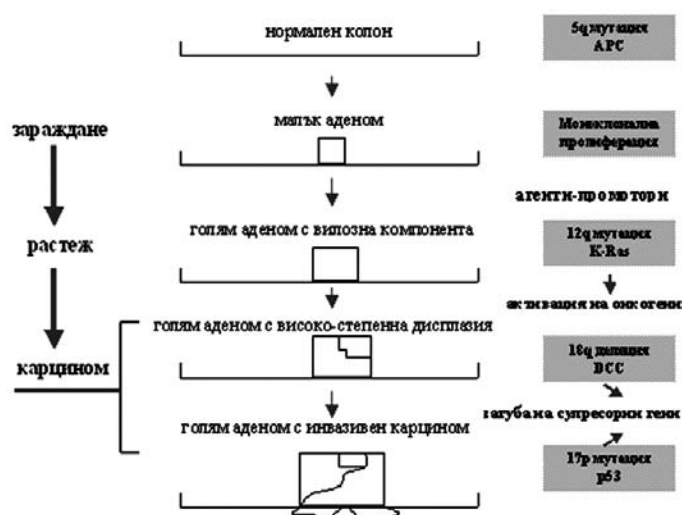
При аналния карцином етиологична роля играе човешкият папиломен вирус. Рискови фактори са тютюнопушене, анален секс при мъже и имunosупресия у трансплантирани, HIV, HSV-2, *Chlamydia trachomatis* и гонорея. Високорисковите пациенти се нуждаят от ежегодна аноскопия.

да притежават предимства за своя растеж и оцеляване спрямо съседни нормални клетки и да ги изместят чрез последователни вълни от клетъчно клонална експанзия и селекция. С времето някой субклон може да придобие цялостен малигнен фенотип и евентуално в следствие да настъпят специфични биологични промени, които де позволят метастазиране.⁶

Други генетични промени при колоректалната карциногенеза включват хипометилиране на ДНК, активиране и амплификация на онкогените *mys*, *myb* и *src*, както и мутации и хиперметилиране на промотора на туморния супресорен ген *p16*. Протеинът *p16* инхибира циклин-зависимите кинази CDK4 и CDK6, които регулират клетъчния цикъл и при увреждане на функцията му клетъчната пролиферацията е безконтролна.

Разпределението на различните видове КРК според генетични промени в клетките е: спорадичен с хромозомна нестабилност – 68%, спорадичен с микросателитна нестабилност – 12%, фамилен – 15 % (с фамилна обремененост за КРК, без фамилна аденоматозна полипоза, ФАП, без наследствен неполипозен колоректален карцином, ННПКК, и без хамартомните полипозни синдроми), ННПКК – 2%, ФАП – 1%, МУН-свързана полипоза – 0.5%, свързана с възпалителни болести на червата – 1%, хамартомни и други редки синдроми – 0.5%.⁷

Епигенетичната хипотеза е алтернативна теория за карциногенеза, при която като причина за злокачествено израждане се приемат епигенетични увреждания. Тук причина са процеси, свързани с междуклетъчни взаимодействия, които потискат експресията на гени, супресиращи експресия на различни гени, свързани с ембрионалното развитие. По този начин възникването



Фигура 1. Канцерогенеза на колоректален карцином.

на карцином се предизвиква от локална ресекспрсия на нормални ембрионални гени, които не би трябвало да се експресират извън ембрионалния период („не на точно място и не в точно време“). Мутациите в потиснатите ембрионални гени кумулират, но без фенотипна изява, а инициацията е обратима. Съществуват редица доказателства за епигенетичен модел на карциногенезата, но има и доводи срещу нея.⁸

Множество екзогенни фактори от околната среда водят до увреждане на ДНК. Това са вирусни инфекции (например с вируса JC)⁹, химически карциногени¹⁰ и радиация.¹¹ При КРК вирусните инфекции и радиацията са редки причини за мутации, но съставят на самата храна, кулинарната ѝ обработка, химическите карциногени, постъпващи с нея, са от най-важно значение поради по-прякото и продължително въздействие върху гастроинтестиналния тракт. От значение за появата на мутации са и начинът на живот, както и някои вредни навици.¹²

Появата и развитието на дебелочревна аденоматозна полипоза и КРК имат обща част, която завършва с мутация на p53 и прогресия от аденом към карцином (Фиг. 1). Изчислено е, че 2.5% от аденоматозните полипи прогресират до карцином.¹³ Времето за пълна трансформация е от 7 до 18 години.¹⁴ Ако трябва да сравним времето за развитие на малък аденом до спорадичен КРК (около 10 години) с времето за развитие от малък аденом при ННПКР до КРК (средно три години), то обяснението е, че за да се реализират мутации при спорадичен вариант, се изисква повече време, отколкото при генетично предопределената микросателитна нестабилност при ННПКР.¹⁵ Явно е, че пътят на развитие на колоноцитите от нормални клетки до карцином е сравнително дълъг. Това дава възможността чрез първична, вторична и третична профилактика да се повлияе върху този процес, т.е. да се забави или спре. Сред възможните средства за повлияване са начинът на живот, предпазното хранене, скрининговото изследване, ендоскопската полипектомия, химиопрофилактиката и други средства, които ще разгледаме по-долу.

Последователност аденом-карцином

По-голяма част от КРК възниква вследствие на малигна прогресия на бенигни прекурсори – аденоматозни колоректални полипи. В наше проучване върху 107 болни с КРК (166 с колоректална полипоза и 42 здрави контроли) намираме следните доказателства: (1) епидемиологични доказателства (най-висока честота на колоректални полипи и много висока честота на КРК сред болни с гастроинтестинална полипоза и гастроинтестинален карцином); (2) синхронно развитие на колоректални полипи и КРК в 55%; (3) наличие на аденоматозна сред карциномна тъкан при случай с КРК – ендоскопски и хистологичен образ; (4) липса на малки колоректални карциноми (< 5 mm) сред изследвания КРК; (5) локализацията на колоректални полипи, като честота и разпространение, повтаря тази на КРК; (6) очаквана редукция на КРК при болните с ендоскопска полипектомия; засега хипотезата се потвърждава от всички наблюдавани полипектомирани болни; дори ако приемем, че само 5% от колоректалните полипи развиват КРК, то от наблюдаваните в продължение на 5-10 години 166 болни можем да очакваме поява на карцином при поне 7-8 болни, а в нашето проучване липсват такива; (7) наличие на идентични увреждания на APC гена при колоректални полипи, ФАП и КРК (по литературни данни).^{15, 16}

Нарастването на повечето малки аденоми е бавно и се осъществява за няколко години, като удвояват своя диаметър средно за десет години.¹⁷ Установено е, че честотата на трансформиране на аденоми в КРК е 0.25% за година.¹⁸

На клетъчно равнище карциномът е болест на генетичния апарат на клетката. Появата на аденоматозни полипи представлява моноклонално разрастване на променена епителна клетка с генетично увреждане, което може да бъде унаследено (фамилен КРК) или придобито (спорадичен КРК). Аденомите представляват морфологичен израз на първото генетично увреждане на гастроинтестиналния епител. В много случаи те не получават по-нататъшно развитие към тежка дисплазия и неоплазия, но понякога (под влиянието на външни и вътрешни канцерогенни фактори) се достига до акумулация на нови генетични увреждания на клетките. Тези рискови фактори могат да бъдат свързани с начина живот, на хранене или други външни влияния и те най-често довеждат до увеличаване на размера на аденоматозния полип, поява на вилозна компонента, напредване на дисплазията към високостепенна и в крайна сметка – до поява на инвазивен карцином. Така наречените *serrated adenomas* възникват по отделен механизъм, но въпреки това са натрупани данни за сливане на двата пътя (микросателитна и хромозомна нестабилност) за поява на КРК. Това явление се наблюдава в 2% от полипите, които биха могли да притежават повишена агресивност.¹⁹

Дебелочревната карциногенеза е сложен, нелинеарен, продължителен и многостъпален процес с прогресивно натрупване на генетични и хромозомни увреждания, които резултират в споменатата верига: аденом – нарастване на



Фигура 2. Последователността аденом-карцином при колоректален карцином.

вилозна компонента на дисплазия – инвазивен карцином. Този ход подпомага усилията за провеждане на първична профилактика (чрез промяна начина на хранене и живот, и отстраняване на рисковите фактори) и вторична профилактика (чрез трансендоскопска полипектомия, ТЕП) (Фиг. 2).

Рискови и протективни фактори за колоректални полипи и карцином

От литературата са известни много състояния, при които има леко увеличен риск за развитие на КРК (Табл. 1).

Ние проучихме действието на тези рискови фактори върху описания по-горе контингент с оглед извеждане на специфика, свързана с начина на живот и хранене у нас, използвайки линеен регресионен анализ. В зависимост от стойностите на $Exp(B)$ можем да класифицираме факторите в три групи: рискови – за $Exp(B) > 1$, протективни – за $Exp(B) < 1$ и индиферентни – за $Exp(B) = 1$ (Табл. 2, 3).

Рискови и протективни фактори за колоректални полипи. По данни от наше проучване рисковите фактори за колоректални полипи са: употреба на червено месо, месни продукти, трайни колбаси, мазни храни, високи стойности на индекс на телесната маса (ИТМ), честата употреба на лаксативи, употреба на бира и концентрирани

алкохолни напитки, консервирани храни, солени храни, храни на скара, грил и барбекю, ниска физическа активност, наличие на алергия, прием на сланина и маргарин, на пържени храни, консервирано месо, захар и захарни изделия, маринирани храни, тютюнопушене, панирани храни, работа с експозиция на тежки метали, вредни условия с метали и бензин, наличие на аутоимунна болест, употреба на шунка, работа при ниска температура, пасивно пушене, повишени стойности на кръвна захар. Безспорно от най-важно значение за колоректалните полипи са хранителните фактори – прием на месо, животински мазнини и маргарин, консумация на захарни изделия, пържени и консервирани храни, скара, панирана храна, затлъстяване и др. От рисковите фактори, свързани с начина на живот и работа, най-важни са: хронична алкохолна употреба, професионална експозиция на метали и бензин, хипокинезия, тютюнопушене. Алкохолният и пушачешкият стаж повишават риска право пропорционално на размера си. Хроничната алкохолна употреба включва употреба на бира, концентриран алкохол и вино. От значение са и някои други рискови фактори, като наличие на аутоимунна и алергична болест, честа употреба на лаксативни средства и наличие на повишени стойности на кръвна захар, респективно захарен диабет.

Протективна роля за развитие на колоректалните полипи играят: плодове (ябълки, сливи, малини, круши и др.), зеленчуци, ръжен и черен хляб, зелен чай, употреба на предимно растителна храна, кисело мляко, постна храна, риба, агнешко и заешко месо, чесън, храна приготвена чрез варене, минерална вода. Най-важни протективни фактори са хранителните, а именно, употребата на плодове, зеленчуци, ръжен и черен хляб, растителна и постна храна, приема на зелен чай и кисело мляко, както и преимуществено хранен с риба, агнешко и заешко. Протективна роля оказват и периодите на постене, приема на чесън, малко количество сол, и употребата на минерална вода. Животът на село явно предоставя подобри възможности за редуция на рисковите фактори и за осъществена превенция, тъй като се явява своеобразен протективен фактор при колоректални полипи.

Таблица 1. Оценка на рискови фактори за колоректални аденоми и карцином.

Рисков фактор	Малък	Умерен	Голям
Наследствен доминантен (ФАП, ННПКК, ювенилна полипоза)			+
Диета			+
Наследствен рецесивен или с ниска пенетрация (МУН-свързана полипоза, синдром на Peutz-Jeggers)		+	
КРК в миналото		+	
Колоректален вилозен аденом в миналото		+	
Хипокинезия		+	
Възраст > 50 години		+	
Мъжки пол	+		
Затлъстяване	+		
Тютюнопушене	+		
Хронична алкохолна употреба	+		
Хронични възпалителни болести на червата с голям обхват	+		
Акромегалия	+		
Захарен диабет	+		
Холцистектомия	+		
Карцином на гърда, на яйчник, лъчелечение	+		

Таблица 2. Рискови фактори за колоректален карцином.

Фактор	Сила на действие	Exp. (B)
Мазна храна	+++	11.034
Аденоми с високостепенна дисплазия	+++	10.784
Пушено месо	+++	7.282
Панирана храна	+++	6.334
Хронична алкохолна употреба	+++	5.939
Субпродукти	+++	5.625
Пържена храна	+++	5.244
Малотрайни колбаси	+++	4.646
Свинско	+++	4.368
Колбаси	+++	4.255
Маргарин	+++	4.214
Бира	+++	4.095
Сланина	++	3.366
Тютюнопушене	++	3.622
Месни деликатеси	++	3.546
Аденоми с нискостепенна дисплазия	++	3.541
Минимална физическа активност	++	3.446
Захар и захарни изделия	++	3.281
Живот в град	++	3.054
Работа с бензин	++	2.898
Честа употреба на лаксатива	++	2.895
Консервирана храна	++	2.339
Бял хляб	++	2.248
<i>Helicobacter pylori</i>	++	2.204
Червено месо	+	1.805
Месни продукти	+	1.508
Вино	+	1.414
Голям пушачешки стаж	+	1.058
Концентриран алкохол	+	1.054
Вилозна съставка в аденом	+	1.052
Затлъстяване	+	1.045
Захарен диабет	+	1.040
Нарастваща възраст	+	1.036

Легенда: 4.01-12.00 – (+++); 2.01-4.00 – (++); 1.00-2.00 – (+)

Рискови и протективни фактори за колоректален карцином. Те са най-изследвани рискови фактори през последните десет години. Причина е зачестяването на КРК и възможността за превантивни мерки.^{20, 21} С желание да уточним рисковите фактори за тази епидемия, пречупена през спецификата на нашите условия и начин на хранене, ние извършихме пространно проучване на хранителните навици на всички изследвани болни с колоректални полипи, КРК и здрави (Табл. 2).¹⁵

В резултат на нашето проучване като рискови фактори за развитието на КРК се оформят следните показатели: употреба на пушено месо и пушени храни, свинско месо, мазни храни, панирани храни, деликатеси, тютюнопушене, голям пушачешки стаж, употреба на бира, ракия, хронична алкохолна употреба, употреба на мазни колбаси, маргарин, консервирани храни, повишени стойности на кръвна захар, живот в град, минимална физическа активност, нисък социален статус, пасивен пушач, честа употреба на лаксативи, месни продукти и консерви, прием на червено месо, сланина, мариновани храни, работа с бензин, прием на захарни изделия, инфекция с *Helicobacter pylori*, употреба на субпродукти, пържени ястия, колбаси и малотрайни колбаси, бял хляб, животинска мазнина. Освен това, като рискови фактори за КРК се установяват нарастваща възраст, повишена стойност на ИТМ, голям дял на вилозна компонента и наличие на високостепенна дисплазия в аденоматозните полипи, анамнестични данни за карцином извън гастроинтестинален тракт. Явно е, че при КРК основни рискови фактори са хранителни: консумация на мазнини, червено месо и месни продукти, пушена и панирана храна, захарни изделия, консервирана храна, бял хляб, затлъстяване. От важно значение са и

фактори, свързани с начина на живот: тютюнопушене, хронична алкохолна употреба (бира, вино, концентриран алкохол), минимална физическа активност, живота в град. Като рискови фактори за КРК се оформиха и инфекция с *Helicobacter pylori*, наличие на аденоматозна полипоза, нарастваща възраст, захарен диабет и честа употреба на лаксативни средства. Вероятно животът в градски условия предоставя в изобилие експозиция на тези рискови фактори и затова се явява своеобразен риск за развитието на КРК.

Протективни фактори, защитаващи лигавицата от развитие на КРК, са: постна храна, употреба на растителна мазнина, живот на село, употреба на *aspirin*, консумация на варива, риба, плодове (пъпешки, грозде, дини, круши, праскови и др.), употреба на зеленчуци (пипер, чесън, лук и др.), прием на бяло месо, заешко месо и месо от домашни птици, варени ястия, употреба на по-малко количество сол, птиче месо, употреба на листни зеленчуци, прием на млечни продукти (Табл. 3). Нашите анни ни показват сходство с тези на *Zaridze et al.*²²

Най-важни протективни фактори, предпазващи от развитие на КРК, са хранителните – употреба на плодове, зеленчуци, постна храна, растителна мазнина, риба, птиче и бяло месо, варива и варени ястия, рядка употреба на скара. Протективни фактори са редовната употреба на *aspirin* и живот на село. Явно хранителният режим в условията на българското село днес е по-близък в общи линии до балканското здравословно хранене от първата половина на миналия век, чиято протективна роля се изтъква в профилактиката на сърдечносъдови, метаболитни и неопластични болести.²³

Таблица 3. Протективни фактори при колоректален карцином.

Фактор	Сила на действие	Exp. (B)
Малко сол	+++	0,001
Пъпеш	+++	0,051
Млечни продукти	+++	0,071
Круши	+++	0,114
Аспирин	+++	0,119
Чесън	+++	0,128
Постна храна	+++	0,133
Риба	+++	0,137
Птиче месо	+++	0,165
Живот на село	+++	0,197
Дини	+++	0,200
Засънко	++	0,202
Лук	++	0,228
Растителна мазнина	++	0,231
Грозде	++	0,235
Пипер	++	0,264
Плодове	++	0,294
Зеленчуци	++	0,300
Листни зеленчуци	++	0,318
Варени ястия	++	0,343
Домашни птици	++	0,367
Варива	+	0,418
Рядка употреба на скара	+	0,430
Постене	+	0,457
Бяло месо	+	0,665
Праскови	+	0,668

Легенда: 0.01-0.2 – (+++); 0.201-0.4 – (++); 0.41-1.00 – (+)

При преглед на рискови и протективни фактори за колоректални полипи и КРК се установява значително сходство и припокриване. Това, заедно със съвместното срещане на полипи с карцином, е поредно доказателство за ролята на колоректалните полипи като прекурсор на КРК.

В обобщен вид можем да представим рисковите и протективните фактори при колоректални полипи и КРК, подразделяйки ги на рискови алиментарни фактори, рискови нехранителни фактори и протективни фактори (Табл. 4).

Най-важен и сигурен метод за редуция на риска от КРК е трансендоскопската полипектомия.

Влияние на диета, физическа активност, тютюнопушене, алкохол и хормонотерапия. В мнозинството от случаите КРК е спорадичен, а се унаследява в 5-10%. Повишаването на честотата на КРК при мигриране на популации от региони с нисък към такива с висок риск се дължи на диетата и начинът на живот, водещи до значително нарастване на заболяемостта в потомците.²⁴ Значение имат висококалорична диета, червено и пренечено месо, наситени мастни киселини, алкохол, тютюнопушене, заседнал начин на живот, затлъстяване, някои медикаменти и лаксативи, йонизираща радиация и др. По-ниска е честотата на КРК у лица, присмащи влакнини, витамини и антиоксиданти, пресни плодове и зеленчуци, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и калций. Налице е положителна корелация с консумация на месо:

увеличаване на присма със 100 g увеличава риска с 12-17%, а на 25 g пушено, печено, пригответено на барбекю и с друга термична обработка месо – с 49%.²⁵ Обвинявани канцерогенни са нитрозосъединения, хетероциклени амини и вродени дефекти на детоксикационните ензими (NAT1 и NAT2).²⁶ Епидемиологични проучвания доказват корелации с общ калориен прием и ИТМ: при ИТМ > 25.0 kg/m² и > 30.0 kg/m² рискът от КРК нараства съотв. с 15% и 33%.²⁵ За редуция на риска от КРК се препоръчва поддържане на нормален ИТМ между 18.5 и 25 kg/m.²⁶

²⁷ Доказана е обратна зависимост с редовна консумация на плодове и зеленчуци: заместване на високоенергийна храна с нискокалорични плодове и зеленчуци (зеле и броколи) намалява общия енергиен прием и редуцира риска. Съставки с предполагаемо противораково действие, инхибиращи клетъчната пролиферация и инактивиращи свободните радикали, са антиоксидантни витамини (А, С, Е), фолиева киселина, тиоестери (чесън, лук, праз), терпени (цитрусовите плодове), растителни феноли (грозде, ягоди), каротиноиди (моркови, сладки картофи, дини), селен, флавоноиди, калций и др.²⁶ При висока консумация на фибри (житни продукти, плодове, зеленчуци) рискът се редуцира с 40%.²⁵ Протективният им ефект се потенцира от прием на течности, калций и др.²⁵ Повишената физическа активност, особено при мъже, редуцира риска с 40-50%.²⁸ Около 20% от КРК е свързан с тютюнопушене;

Таблица 4. Обобщени рискови и протективни фактори при колоректални полипи и карцином.

Рискови алиментарни	Рискови нехранителни	Протективни
Затлъстяване	Намалена физическа активност	Въглехидрати (дълговерижни)
Добавки и контаминанти (хетероциклични амини)	Тютюнопушене	Риба
Контаминирана вода	Пол	Пробиотици
Мазнини	Възраст	Влакнини
Червено месо	Лаксатива	Флавоноиди
Захароза	Helicobacter pylori	Млечни продукти
Алкохол	Професионални вредности	Калций
Яйца	Колоректални полипи	Течности
Начин на готвене – скара	Други болести – възпалителни чревни болести, захарен диабет, карцином на гърда, карцином на яйчник	Микроутриенти (витамини А, В, С, D, фолиева киселина, селен, калций)
Начин на готвене – пържено	Холецистектомия (лит. данни)	Плодове и зеленчуци
Начин на готвене - висока температура	Радиотерапия	Зърнени храни
Полиамини	Колоректален карцином	Биоактивни съставки

при дългогодишни пушачи рискът е 1.5-3 пъти по-висок, характерен е за мъже и се определя от брой изпушени цигари. Приема се пряка връзка между тютюнопушене и дебелочревни аденомсиндукционен период за възникване на КРК – 30-40 години.^{23, 24, 26} Съществуват проучвания, свързващи консумацията на алкохол с появата на КРК; много автори посочват за алкохолна връзка с вероятна причина – нарушен метионинов и фолатен метаболизъм.^{24, 26} Налице е отрицателна корелация с постменопаузална хормонотерапия с естрогени (редукция на относителен риск с 50% след 5-10 години); протективният ефект намалява няколко години след спиране на лечението и се отнася предимно за дебелочревен карцином. Не се препоръчва хормонозаместителна превенция поради риск от съдови инциденти, тромбоемболизъм и карцином на гърда.^{24, 26} Други екзогенни рискови фактори са употреба на антраноидни лаксативи, някои антихипертензивни медикаменти и седатива, работа в петролна индустрия, производство на синтетични материали, дърво- и металообработване. Йонизиращата радиация повишава риска за КРК при лъчелечение на малък таз след петнадесетгодишен латентен период.²⁵

Възпалителни болести на червата (ВБЧ). Когато са хронични и обширни, водят до увеличена подмяна на епителните клетки и се свързват с висок риск от развитие на чревен карцином. Рискът е по-висок при язвен колит, отколкото при болест на *Crohn*. Колкото по-дълго протича болестта (8-10 години) и колкото по-голям участък е обхванат (извън ректосигмоидно черво), толкова е по-висок е рискът за карцином.^{29, 30} Колоректален карцином, свързан с язвен колит, се развива най-често от плоска дисплазия или от дисплазия-асоциирана лезия, или полипоидна маса. Дисплазията при ВБЧ се дефинира като недвусмислена неопластична алтерация на дебелочревен епител, ограничена в базална мембрана, от която произлиза, като се изключват регенеративни и възпалителни промени. Ние наблюдавахме случай на малигна трансформация при болен с язвен панколит и възпалителна полипоза, продължила повече от десет години.

Предполага се, че влиянието на рискови фактори от околната среда, особено храна, могат да улеснят клиничната изява на рецесивни адели за КРК или такива с ниска пенетрация, или да повлияят на времето на тяхната поява. Това може да обясни защо някои случаи се срещат в поколение, мигрирало от страни с ниска честота към такива с висока честота, каквито са Австралия или САЩ. Често протичащи системни генетични вариации (полиморфизми) могат да повлияят скоростта на детоксикация или активация на карциногени от околната среда. Това става в процеса на кулинарна обработка, при тютюнопушене или от метаболити на обмяната на алкохола. В същото време може да липсва адекватно количество антикарциногени в храната при невъзможност за метаболизиране на тези карциногени. Това е атрактивно обяснение, но все още не е ясно дали тези генетични полиморфизми, не водещи до генетични аномалии, имат основна роля като етиологичен фактор за развитие на колоректална неоплазия.

Не трябва да се забравя, че от двата познати етиологични фактора единият е придобит (начин на хранене и на живот), а другият е наследствен (възприемчивост). Поради това превенцията е насочена към разпознаване на тази възприемчивост, корекция на придобитите рискови фактори и ранно разпознаване на лечим неопластичен процес.

Въз основа на данните от нашето проучване за фамилна обремененост на болни с колоректални полипи и КРК и установените рискови фактори, въз основа и на литературни данни към днешна дата можем да заключим, че причината за 15% от неоплазиите на дебелото черво е наследствена, докато в останалите 85% решаващо значение имат факторите от околната среда (при 30% неоплазиите са свързани директно с околната среда, по-точно с храна и начин на живот, а при останалите 55% са резултат от взаимодействие между тези две групи).

Химиопрофилактика

Химиопрофилактиката (химиопревенция) на КРК се основава на използване на медикаменти/или хранителни добавки за предпазване, инхибиране или предизвикване на регресия в канцерогенезата. Включва лекарствени, нелекарствени и биологично активни съединения.²⁴

Към лекарствените средства се причисляват НСПВС, ацетилсалицилова киселина, СОХ-2 инхибитори, 5-аминосалицилова киселина, фолиева киселина, урзодезоксихолева киселина, дифлуорометилорнитин (ДФМО), дитиолетионин (олтипраз), ацетиластеин и др. Нелекарствени профилактични средства са: селен, фибри, калций, витамини А, В, С, D, β-каротин, други ретиноиди, минерални соли и др. Към биологично активните съединения с химиопрофилактичен ефект спадат: лимонен и перилаилов алкохол (в цитрусови плодове), ресвератрол (червено грозде), диалил дисулфид (чесън), ликопен (домати), флавоноиди (зелен чай), изофлавоноиди – генистеин (соя), дитиолтиони, сквален (зехтин), ферулати и фитати (ориз).

Проспективни рандомизирани проучвания доказват, че непрекъснат прием ацетилсалицилова киселина редуцира честотата на нововъзникнали спорадични колоректални полипи при високорискови пациенти и на КРК с 30%.²⁴⁻²⁶ Липсват сигурни данни за роля на останалите НСПВС, но *sulindac* намалява размера на полипите при пациенти с ФАП.^{24, 25, 27} Антинеопластичният ефект се свързва с инхибиране на митогенни стимули, на клетъчна пролиферация и на ангиогенеза (чрез ензими СОХ-1 и СОХ-2), индуциране на апоптоза и др.²⁸ Налице е снижен риск от развитие на дебелочревен карцином при продължителен прием на фолиева киселина, особено при пушачи.⁴ Антиоксидантната активност на витамини Е и С се препоръчва в комбинация с β-каротен. Продължителен прием на витамин В₆ снижава риска от КРК, особено при жени с умерена до висока алкохолна употреба.²⁵

Едногодишен прием на калций е с доказан протективен ефект.²⁵ Прием на 200 μg селен в продължение на 4.5 години (по повод кожен карцином) редуцира наполовина риска

от КРК, белодробен и простатен карцином.²⁴ Най-сигурни данни за микронутриенти с противораков ефект са налице при зелен чай и соя (в Азия) и ресвератрол (в Европа). Върху клетъчни култури и опитни животни е изследвано противораково действие на перилл (цитрусови плодове), диалил дисулфид (чесън), дитиолтиони (кръстоцветни зеленчуци), ресвератрол (грозде), ликопен (домати), куркумин, флавоноиди (зелен чай), сквален (зехтин), ферулинова и фитинова киселина (ориз), генистеин (соя).²⁵

Както се вижда от гореизложеното, химиофилактиката присъства във всички етапи от превенцията на КРК. Съществуват и схващания за започване на химиофилактика преди поява на преканцерозни лезии. Всъщност ние прилагаме химиофилактика при следните три групи болни: (1) оперирани по повод КРК (със спорадичен КРК и с наследствен синдром); (2) полипектомирани (с колоректални аденоми с високостепенна дисплазия и с малигнен полип); (3) с ВБЧ (с язвен колит и болест на *Crohn*).

Профилактика на колоректални полипи и карцином

Първична профилактика на колоректална аденоматозна полипоза и карцином: диета и начин на живот. Голяма част от рисковите фактори за колоректални аденоми и КРК са свързани с начина на хранене и живот, екзогенни канцерогени, някои болести и болестни състояния. От друга страна, са известни и някои протективни фактори. При бессимптомни лица като първична профилактика се препоръчва промяна в начина на хранене, увеличаване на физическата активност, редуциране на телесното тегло, ограничаване и спиране на тютюнопушене и алкохолен прием. Все още превантивният ефект на калций, магнезий, β -каротин, витамини, фолиева киселина и селен не са напълно доказани. Не се прилагат масово *aspirin*, други НСПВС и хормонозаместителна терапия при жени.³¹ От друга страна обаче, ако разполагаме с тези данни, примамлива е идеята да препоръчваме съответен начин на хранене и живот, да отстраняваме рискови фактори, да лекуваме болестни преканцерози, за да постигнем първична профилактика.

Хемопревенцията има място и при първична профилактика на КРК. Ниски дози *aspirin* се използват за предпазване или повторна поява на болест на коронарни артерии. Лекарството също така намалява риска за развитие на КРК, но няма препоръки за неговото използване или дози поради страничните му ефекти.³² Това може да се промени с развитието на нови и по-безопасни медикаменти. Междувременно, в ход на изследване са някои продукти с естествен произход, чието използване експериментално и епидемиологично е свързано с намален риск от развитие на КРК.

Вторична профилактика на колоректалната аденоматозна полипоза и карцином: скрининг, полипектомия, химиофилактика и проследяване. Цел на вторичната профилактика (скрининг) е намаляване на смъртността от КРК чрез ранно откриване и лечение на премалигнени аденоми и на карцином в лечим стадий. Към нея спадат

полипектомия, оптимална терапия на пациентите с ВБЧ, скринингова фиброколоноскопия и химиофилактика.³²

³³ Желателно е скрининговото изследване да се извършва при всички здрави и застрашени контингенти, прокламирано от Европейската и националните организации по гастроентерология и дигестивна ендоскопия. Скринингът при КРК включва: (1) ректално туше, (2) фекален тест за окултно кървене (ФТОК), (3) фекално имунологично изследване за хемоглобин, (4) иригография, (5) сигмоидоскопия, (6) сигмоидоскопия с ФТОК, (7) фиброколоноскопия, (8) хромоендоскопия (синдигокармин, *NBI* или метиленово синьо) и увеличителна колоноскопия, (9) виртуална колоноскопия: компютър-томография (КТ) или магнитно-резонансна томография (МРТ), (10) изследване на фекална ДНК.³⁴

Според *American Cancer Society* скрининговият метод за КРК се определя в зависимост от индивидуалния риск на пациента, по преценка на лекаря или от наличната медицинска апаратура. Обикновено започва около 50-годишна възраст и включва: (1) ежегоден ФТОК или фекален имунохистохимичен тест, (2) флексибилна сигмоидоскопия на всеки пет години, (3) ежегоден ФТОК и флексибилна сигмоидоскопия на всеки пет години, (4) иригография с двоен контраст на всеки пет години, (5) колоноскопия на десет години. Добре е да се помни, че който и да е скринингов метод е по-добър от липсващия.

Третична профилактика на колоректален карцином: проследяване, химиофилактика и полипектомия. Цел на третичната профилактика е удължаване на преживяемостта и подобряване качеството на живот на болни след курабилна резекция на КРК. Това се постига чрез лечение на оплаквания, свързани с основната болест или със системна терапия, както и чрез откриване на рецидиви в ранен и лечим стадий. Не бива да се забравя значението и на професионалната и психосоциалната рехабилитация. Все още липсват проучвания, които да предлагат стандартизиран подход при такива болни, но би трябвало да се съблюдават следните фактори: (1) туморент стадий, (2) риск за развитие на метакронен КРК (6-10%), (3) общо състояние и очаквана продължителност на живот, (4) смисъл от приложение на нова, потенциално курабилна хирургическа интервенция при доказан рецидив.³⁴

Към третична профилактика се включват химиофилактика и проследяване на пациентите с КРК чрез: (1) анамнеза и физикално изследване, (2) изследване на карциноембрионален антиген (СЕА), (3) лабораторни изследвания, (4) ФТОК, (5) рентгенография на гърден кош, (6) абдоминална ехография, (7) ендоехография, (8) КТ, (9) МРТ, (10) фиброколоноскопия, (11) позитрон-емисионна томография (ПЕТ/КТ).

Алгоритъм за поведението при колоректални полипи и повишен риск за колоректален карцином. Желателно е стратифициране на здравото население в три групи: (1) със среден статистически риск, (2) с умерено повишен риск и (3) с много висок риск.

Към първата група (среден статистически риск за развитие на колоректални полипи и карцином) се

Таблица 5. Начало и интервал за скринингова фиброколоноскопия.

Групи	Начална възраст за скринингова ФКС	Интервал за извършване на контролна ФКС
Със среден статистически риск за КРК	50 години	10 години
С умерено повишен риск за КРК	40 години	5 години
С много висок риск за КРК	10 -30 години	1-3 години

включват всички лица без фамилна обремененост по отношение на неопластичен процес и без анамнеза за полипектомия или неопластичен процес в миналото. Към втора група (умерено повишен риск) е необходимо да се включат всички болни с обременена фамилна анамнеза за КРК или неопластичен процес в свързани локализации (стомах, гърда, ендометриум, яйчници, надбъбреци), с полипектомия на колоректални полипи и установена нискостепенна дисплазия, с резекция на дебело черво или ректума по повод КРК (след пета година от операцията). По-нови пручвания предлагат към тази група да се включи и мъжкия пол, наред с фамилна анамнеза за КРК и възрастта над 50 години, тъй като според *Gandey* мъжкят пол е независим рисков фактор за откриване на авансирала неоплазия.³⁵ Наши проучвания показват леко преваляване на мъжкия пол (1.2:1), като съотношението се запазва и при колоректалните полипи. Към трета група (много висок риск) спадат болни с ФАП, с полипектомия на колоректални полипи и установена високостепенна дисплазия, с резекция на дебело черво или ректума по повод КРК (до пета година от операцията), синдрома на *Peutz-Jeghers*, ювенилна полипоза, болест на *Cowden*, ННПКК, с възпалителни чревни болести, акромегалия и уретеросигмоидостомия.

Безспорно най-добър, макар и инвазивен метод е фиброколоноскопията (ФКС). Той дава цялостна представа за дебелото черво и позволява извършване на трансендоскопска полипектомия при необходимост. За това се смята, че най-перспективен метод е скрининговата ФКС.

Както показват и наши резултати, скринингът при млади лица (< 50 години) би трябвало да се прилага единствено при генетична предиспозиция, с остраняван в миналото аденом или с фамилна анамнеза за полип или карцином.³⁶ Необходимо е да се знае, че при всички тези болни е от полза извършване на генетично изследване. Фиброколоноскопията е най-ефективно средство за едновременен скрининг и профилактика на КРК (Табл. 5).

При болни с ННПКК и синдром на *Peutz-Jeghers* е желателно извършване и на скринингова гастроскопия. Болните с ФАП трябва да се насочват в млада възраст за хирургическа проктоколектомия поради облигатен характер на преканцерозната полипоза. Желателно е извършване на съответни генетични изследвания, които могат да индицират още по-ранна възраст за хирургическа проктоколектомия. Обикновено тя се извършва в периода между 20- и 30-годишна възраст, но е желателно да се изтегли колкото е възможно по-рано. При индивиди от втора и трета група може да се започне химиопревенция.

Ние предлагаме 50-годишна възраст за начало на профилактичната колоноскопия, предвид средната възраст на нашата група пациенти с КРК (64 години). Като извадим от тази възраст максималния срок за малигнизация на

колоректален аденом, се получава 50-годишна възраст, поради което тя е най-подходящата за извършване на вторична профилактика (ФКС и полипектомия). Ако извадим още 15 години от 50-годишна възраст, вероятно 35-годишна възраст е най-късната, от която е желателно да се провежда първична профилактика. По всяка вероятност скрининговата ФКС при мъже би трябвало да се проведе преди 50-годишна възраст, тъй като според *Gandey* честотата на откриване на неоплазии в напреднал стадий е по-висока при мъже, откогато при жени.³⁶ Разбира се, навиците, свързани с хранене и начин на живот, се формират в ранна възраст и е нужно да се познават и спазват още оттогава. При фамилно обременени пациенти тези срокове са с десет години по-ранни, тъй като при тях може да се допусне наличие на унаследени генетични алтерации или готовност за по-бързо увреждане на генетичния апарат на колоноцитите.

По отношение на фамилната обремененост ние установихме следните локализации, свързани с КРК: КРК (46%), стомашен карцином (12%), карцином на гърда (12%), надбъбречен аденом (12%), карцином на яйчник (6%), карцином на ендометриум (6%), карцином на простата (6%). Всички здрави лица, които имат в рода си (родственици от първа до четвърта степен) неопластичен процес, локализиран най-вече в гореспоменатите органи (ректум и дебело черво, стомах, гърда, женски гениталии, простата и надбъбреци), е желателно да започнат профилактична колоноскопия след 40-годишна възраст, а първична профилактика – след 25-годишна възраст.

Рисковите фактори за сърдечносъдови болести са идентифицирани като хипокинезия, свръхприем на наситени мазнини, неоткрита и нелекувана хипертония и хиперлипемия, захарен диабет и други; след няколкогодишна обществениздравникампаниясе достигна до драматично снижение на смъртността от коронарна болест. Подобни позитивни резултати се наблюдават в някои страни във връзка с успешна държавна политика за редуциране на тютюнопушенето, което ще доведе до намаляване на тютюнозависимите болести. При КРК няма единствен предпазващ рисков фактор, но комбинацията от няколко важни фактора, свързани с начин на живот и хранене, изглежда решаваща. Този здравословен начин на хранене и живот е приложим и сходен при много други болести – профилактика на сърдечносъдови, исхемична болест на сърцето, хипертонична болест, диабет и някои други карциномни локализации. Вероятно това е верният път да се търси усреднена здравословна диета и начин на живот, които играят превантивна роля при широк кръг болести. С особена сила те важат за фамилно обременени лица, при които факторите от околната среда могат да предизвикат по-бърза изява на съответна предиспозиция.

Разполагайки с горните данни и арсенал от възможности,

можем да препоръчаме съответния начин на хранене и живот, чрез който да се поддържа идеално тегло, да се редуцира приема на мазнини и да се увеличи приема на влакнини. По този начин да се постигне ефект, далеч надхвърлящ границите на първичната профилактика на колоректалните аденоми и КРК. От полза би било популяризиране в подходяща форма на тези познания, свързани с профилактично и рационално хранене сред рисковите и застрашени контингенти.³⁷ Възраждането на принципите на здравословното балканско хранене от първата половина на XX век изглежда разумно.²³ По-широкото използване на протективни храни в ежедневно меню също изглежда изпълнимо – редовен прием на плодове, зеленчуци, пълнозърнест хляб, растителна храна, нискомаслени млечни продукти, кисело мляко, варива, предпочитане на риба и морски продукти, птиче месо и растителна мазнина. Едновременно с това трябва да се използва щадяща кулинарна обработка – варене, задушаване. Да се избягват по възможност пържене, паниране и скара. Необходимо е да се редуцира или отхвърли приема на червено месо, месни продукти, животински мазнини, маргарин, консервирана, пушена и Маринована храна. Извън всякакво съмнение е и необходимостта от продължаване на усилията за ограничаване и спиране на тютюнопушенето и хроничната алкохолна употреба. Активното физическо натоварване е също важен профилактичен фактор.

Много страни стигнаха доста далеч в осъществяване на подобна масова програма, използвайки всички свои ресурси.^{38, 39} Освен всичко друго, подобна програма осъществява и профилактика на сърдечносъдови болести,

на други карциномни локализации, а също и на важни метаболитни и обменни нарушения като захарен диабет тип 2 и затлъстяване.

Профилактика на анелен карцином

Аналният карцином (АК) представлява 1-2% от всички случаи на чревен карцином. Етиологична роля играе човешкият папиломен вирус (HPV) и е свързан с приблизително 90% от случаите с плоскоклетъчен АК.⁴⁰ Обсъждани са и други инфекции, като възможни каузални или предразполагащи агенти – HIV, HSV-2, *Chlamydia trachomatis* у жени и гонорея у мъже. За преканцерози се смятат следните болести: синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН), предхождаща радиация, анални фистули и фисури, хемороиди, болест на *Crohn*, lymphogranuloma venereum и перианални кондилони. Аналната интраепителиална неоплазия е описана като прекурсор на АК, но не е добре изяснена степента на прогресия или регресия на тези лезии.^{40, 41} Известни рискови фактори за АК са тютюнопушене (осем пъти повишен риск), анален секс при мъже (тридесет и три пъти повишен риск) и имunosупресия у трансплантирани (сто пъти повишен риск).⁴¹

Ранната диагноза и профилактика зависят от насочеността на пациента и лекаря към наличието на преканцерози и рискови фактори. Високорисковите пациенти се нуждаят от ежегодна аноскопия. При необходимост се прави хирургическо отстраняване на suspectни участъци и щателно хистологично изследване. Изследване на аналния канал трябва да се прави рутинно на всички болни жени с карцином на вулва или на маточна шийка.

ЛИТЕРАТУРА

- Carethers M, Boland R. Neoplasia of the gastrointestinal tract. In: Textbook of Gastroenterology, 4th edn (Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N et al, eds). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003, 557-83
- Fearon R, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767
- Lengauer C, Kinzler W, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* 1997; 386: 623-627
- Grady M. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metast Rev* 2004; 23: 11-27
- Morin J, Vogelstein B, Kinzler W. Apoptosis and APC in colorectal tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7950-7954
- Bresalier S. The biology of colorectal cancer metastasis. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 805-820
- Hisamuddin I, Yang V. Genetics of Colorectal Cancer. *Med Gen Med Gastroenterol* 2004; 6 (3): 13
- Prehn R. The role of mutation in the new cancer paradigm. *Cancer Cell International* 2005; 5: 9
- Niv Y, Goel A, Boland R. JC virus and colorectal cancer—a possible trigger in the chromosomal instability pathway. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 21: 85-89
- Lang P, Butler A, Massergill J et al. Rapid metabolic phenotypes for acetyltransferase and cytochrome p4501A2 and putative exposure to food-borne heterocyclic amines increase the risk for colorectal cancer or polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 675-682
- Sandler S, Sandler P. Radiation-induced colorectal cancer: assessing the risks. *Gastroenterol* 1983; 84: 51
- Gertig N, Hunter J. Genes and environment in the etiology of colorectal cancer. *Semin Cancer Biol* 1998; 8: 285-298
- O'Brien J, Winawer J, Zauber G et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterol* 1990; 98: 371-379
- Levin B, Rozen P, Young GP. How should we follow up premalignant conditions? In: Colorectal Cancer in Clinical Practice: prevention, early detection and management. Edited by Paul Rozen, et al. 2002, Martin Dunitz. 67-76
- Kotzev I, Mirchev M, Manevska B, Ivanova I, Kaneva M. Risk and protective factors for development of colorectal polyps and cancer (Bulgarian experience). *Hepatogastroenterology* 2008; 55 (82-83): 381-387
- Lynch HT, Smyrk T. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome). An updated review. *Cancer* 1996; 78: 1149-1167
- Hoff G. Colorectal polyps. Clinical implications: Screening and cancer prevention. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 769
- Eide J. The age-, sex-, and site-specific occurrence of adenomas and carcinomas of the large intestine within a defined population. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 1083
- Jass J, Baker K, Zlobec I, Higuchi T, Barker M, Buchanan D, Young J. Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of

- a 'Fusion' pathway to colorectal cancer. *Histopathology* 2006; 49: 121-131
20. Landis H, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6
21. Garfinkel L, Mushinski M. U.S. Cancer incidence, mortality, and survival: 1973-1996. *Statistical Bulletin* 1999; 80: 23
22. Zaridze DG. Environmental etiology of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 389-400
23. Рибарова Ф, Илиева С, Начев Ч. Богатството на балканската диета. VII Варненски международен симпозиум по затлъстяването и съпътстващите заболявания, Албена, 30 май–1 юни 2004, *Сборник*, 62-65
24. Labianca R, et al. Primary colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl.5): v70-v77
25. Guidance on Cancer Services. Improving Outcomes in Colorectal Cancers – Manual Update. National Institute for Clinical Excellence 2004
26. Levin B, et al. Colorectal cancer in clinical practice: prevention, early detection and management. Edited by Paul Rozen, et al. 2002
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Colorectal cancer. A national clinical guideline. 2003
28. Gustafson-Svard C, et al. Cyclo-oxygenase-1 and cyclooxygenase-2 gene expression in human colorectal adenocarcinomas and in azoxymethane induced colonic tumours in rats. *Gut* 1996; 38: 79-84
29. Ekblom A, Helmick C, Zack M et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228
30. Sugita A, Sachar B, Bodian C et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. *Gut* 1991; 32: 167
31. Geissler M, Graeven U. Prävention. In: Das kolorektale Karzinom. 2005; Gerorg Thieme Verlag; 27-42
32. Sandler S. Aspirin prevention of colorectal cancer: more or less? *Ann Intern Med* 2004; 140: 224-225
34. Rex K. Colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000; 10: 135
34. Hawk T, Umar A, Viner J. Colorectal cancer chemoprevention-an overview of the science. *Gastroenterol* 2004; 126: 1423-1447
35. Geissler M, Graeven U. Prävention. In: Das kolorektale Karzinom. 2005; Gerorg Thieme Verlag; 27-42
36. Gandy A. Men should be screened earlier for colon cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1863-1872
37. De Jong A, Morreau H, Nagengast F, Mathus-Fliegen E et al. Prevalence of adenomas among young individuals at average risk for colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (1): 139-143
38. Попов Б. Функционални храни – настояще и бъдеще. В: Функционални храни. Хранителни добавки. Хранителни технологии. Ред. Б. Попов. София, Филвест, издание на Българското научно дружество по хранене и диететика, 2006, 5-11
39. Caygill J, Charland L, Lippin J. Fat, fish, fish oil, and cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 159-164
40. Markowitz Lauri E, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2007; (56) 1-24
41. Alberts Steven R and Richard M. Goldberg. Gastrointestinal tract cancers. In: Manual of clinical oncology, sixth edition, Wolter Kluwer, 2009, 214-217

ХИРУРГИЧНА РЕДУКЦИЯ НА ФАМИЛЕН РИСК ЗА КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

чл. кор. проф. д-р Дамян Дамянов, д.м.н.
д-р Емил Костадинов

Клиника по хирургия,
УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Хирургична редукция на фамилен риск за колоректален карцином

чл. кор. проф. д-р Дамян Дамянов, д.м.н.
д-р Емил Костадинов

Обзор: В съвременен аспект етиопатогенезата на колоректалния карцином (КРК) се разглежда в три групи – спорадичен (70-75%), фамилен (20-25%) и наследствен (3-5%). На този етап превенцията на развитието на инвазивен и метастатичен карцином при спорадични и фамилни форми се осъществява с нехирургични методи. Наследствените синдроми са свързани с моногенен дефект (мутация) с висока пенетрантност и риск за развитие на карцином. Най-чести синдроми са наследственият неполипозен колоректален карцином (ННКРК/синдром на *Lynch*) и фамилната аденоматозна полипоза (ФАП). На болните с ФАП се предлага оперативно лечение в момента на поставяне на диагнозата поради 95-99% риск за развитие на карцином до 4-та и 5-та декада. Метод на избор е проктоколектомията с формиране на илеален резерво-

ар (пауч) и илеопауч-анална анастомоза. Пациенти със синдром на *Lynch* подлежат на хирургично лечение и профилактика след индивидуална преценка на риска в зависимост от вида на мутацията, засегнатия ген, фамилните особености, възрастта и клиниката към момента на поставяне на диагнозата. При всички наследствени карциномни синдроми решението за поведение се взема след медикогенетична консултация, пълноценна и разбираема за пациента информация и обсъждане на индивидуален и фамилен риск. Извършва се първична, вторична и третична профилактика, следоперативно проследяване на пациента и фамилията по индивидуализирана програма. Най-добри резултати се постигат, ако това става в специализирани структури – фамилни карциномни регистри с локално, регионално или национално покритие.

КОЛОРЕКТАЛНИЯТ КАРЦИНОМ (КРК) е социално значима болест с многофакторна етиопатогенеза.¹ Развива се като резултат от взаимодействие на фактори на средата и на генома. Натрупването на дефекти в локуси с ключово значение за регулация на растежа и развитие на клетката води до инициране и прогресия на болестта.^{2,3}

Наблюдават се три форми на КРК – спорадичен, наследствен и фамилен. Когато фамилност липсва и генетичните изменения са придобити и ограничени в туморните клетки, се касае за спорадичен карцином – 70-75% от всички случаи. Описват се единични тумори у пациенти над 60-годишна възраст.³⁻⁵

При наследствените форми е налице унаследена герминативна мутация във всички клетки на индивида, фамилната анамнеза е позитивна и оформя определен синдром. Не повече от 5-10% от всички дебелочревни карциноми имат подобни характеристики. Характерни са млада възраст и множествени карциноми, както и туморен „спектър“, относително специфичен за всеки синдром. Тук най-често се разглеждат фамилната аденоматозна полипоза (ФАП) и синдромът на *Lynch* (наследствен неполипозен колоректален карцином – ННКРК), върху които в последните двадесет години са извършени подробни проучвания, хвърлящи светлина върху колоректалната канцерогенеза.^{4,5}

Най-нова и най-малко проучена е концепцията за фамилните форми на КРК. Те се обсъждат при оставащите 20-25%, при които е налице натрупване на

тумори в семейството без определен генетичен модел на трансмисия. Рискът за развитие на инвазивен карцином в групата нараства при повишен брой засегнати роднини, особено такива от първа линия и в млада възраст (Табл. 1). Генетичните изследвания установяват генни полиморфизми, мутации в гени модификатори, тирозинкинази и др.⁶⁻⁸

Стратификация на риска за колоректален карцином

Предвид инвазивността и рисковете, свързани с хирургичния метод на профилактика и лечение, за *фамилен риск за КРК* не може да се говори по принцип. Твърде често в ежедневната лекарска практика „фамилен“ и „наследствен“ се приравняват не само терминологично, но и по смисъл. Необходимо е прецизно използване на терминологията и индивидуален подход за оценка на риска. Последният се стратифицира в следните групи: (1) популационен риск; (2) умерен риск, включващ лица с роднина по първа линия с КРК, диагностициран < 60-годишна възраст, и лица с двама или повече роднини по втора линия с КРК < 60-годишна възраст; (3) висок риск, включващ лица с лична анамнеза за КРК или аденоматозен полип, лица с наследствен синдром, обуславящ висок риск за развитие на КРК (ННПСС/синдром на *Lynch* или ФАП), или лица с възпалителна чревна болест.⁹

Значението на наследствените фактори при отделни форми на КРК е различно. Тежестта на унаследяваните причини при развитие на спорадична форма на карцином (т.е. при

Таблица 1. Риск за развитие на инвазивен карцином (по Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000; 119: 837-853).

Фамилност	Приблизителен пожизнен риск за КРК
Обща популация	6%
Един роднина от първа линия с КРК	увеличен 2 до 3 пъти
Двама роднини от първа линия с КРК	увеличен 3 до 4 пъти
Роднина от първа линия с КРК преди ≤ 50-годишна възраст	увеличен 3 до 4 пъти
Един роднина от втора или трета линия с КРК	увеличен 1.5 пъти
Един роднина от втора или трета линия с КРК	увеличен 2 до 3 пъти
Един роднина от първа линия с аденоматозен полип	увеличен 2 пъти

лица с нисък/популационен риск) може да се изследва чрез класическите проучвания сред близнаци. *P. Lichtenstein et al.* (2000) комбинират данните за 44 788 двойки близнаци от съответните регистри на Дания, Швеция и Финландия.⁸ Авторите установяват, че в 35% от случаите развитието на КРК може да бъде обяснено с наследствени фактори, което при анамнестична липса на фамилна обремененост говори за значителни празноти в познанията ни за патогенеза на спорадичните форми. Засега в тази група мерките за редукция на риска за развитие на инвазивен карцином в индивидуален план са свързани с промяна на начина на живот – повишена физическа активност и храни, богати на влакнини, редукция на приема на месо и мазнини. От голямо значение са регионалните и национални програми за масов скрининг на КРК и прекурсорите му.

Оценката на фамилен риск за развитие на КРК е предмет на два типа проучвания – кохортни и при близнаци. При кохортни студии се проследява унаследяването на определен фенотипен белег (развитие на КРК), определя се честотата му в семейството и се сравнява с честотата в контролна група (оценява се съотношение на шансовете – odds ratio/family risk ratio – FRR). Съществуват две големи кохортни проучвания – на *D.E. Goldgar, et al* (1994) и *C. Dong, et al.* (2001), които установяват сигнификантно повишен риск за развитие на дебелочревен карцином при братя и сестри или при деца на индексни пациенти с КРК. Тези проучвания обаче не могат да диференцират дали при засегнатите роднини неопластичният процес се развива в резултат на общ наследствен материал, на споделено въздействие на елементи на околната среда, или по сила на шанса. *Hemminki and Chen* (2004) проучват база данни от 10.3 млн. души, съдържаща информация за всички техни роднини по първа линия и съпрузите им, като изследват влиянието както на фамилни фактори, така и на околна среда.¹² Извършеният анализ недвусмислено установява водеща роля на наследствените фактори в групата с фамилен КРК. Лицата с умерен риск за развитие на КРК, освен общи мерки за редукция, подлежат на фиброколоноскопски контрол с цел ранна диагностика и предотвратяване развитие на инвазивен карцином.

Лицата с висок риск са хетерогенна група. Пациенти, при които е установен и премахнат аденоматозен полип или карцином, са с висок риск за развитие на метакронен или метастатичен карцином и подлежат на проследяване съобразно възприет модел (в България – препоръки на НОЦ, НЗОК).¹³ Лица с възпалителна чревна болест се контролират от лекуващ гастроентеролог и при индикации се извършва оперативна намеса. Така единствена група, подходяща за хирургична профилактика, остава тази на пациенти със синдром на наследствен дебелочревен карцином.

Поведение при синдром на наследствен дебелочревен карцином

Този синдром се характеризира с: (1) наличие на вродена мутация, (2) висока пенетрантност, (3) млада възраст за развитие на инвазивен карцином, (4) множественост – синхронни и метакронни карциноми, (5) засягане на повече от един орган.

Високият генетично обусловен риск за развитие на карцином поставя въпроса за извършването на намеса в профилактичен обем: (1) първична – отстраняване на изложен на риск орган без клинично диагностициран карцином; (2) вторична – при развил се карцином освен заболяе орган/част от орган се отстранява и изложен на риск (чифтен) орган, останала част от орган или други органи; (3) резидуална колектомия при метакронен КРК.

При метакронен КРК в рамките на синдром на *Lynch* отстраняването на цялата остатъчна част от дебело черво (резидуална колектомия) също може да се разглежда като вид профилактична намеса, предвид че рискът за развитието им първоначално е оценяван на 45% в рамките на десет години, а понастоящем се счита, че е около 22%.¹⁴

Предпоставки за профилактична хирургия при синдром на *Lynch*

Синдромът се дефинира като автозомно доминантна болест, свързана с мутации в *MMR* (mismatch repair) ген. Честотата му е 2-7% (1-13%). Демонстрира следния туморен спектър и риск от развитие на карцином: колоректален – 70-80%, ендометриален – 40-60%, стомашен – 13%, овариален – 12%, тънко черво, уроепител, жлъчен тракт ~ 4%. Клиничната картина е неспецифична. В по-големи серии се установява ранна възраст на развитие на карцином ~44-годишна възраст, преобладава проксимална локализация – 60-70%, налице е повишен риск (до 25%) от развитие на синхронни и метакронни карциноми. Патохистология описва преобладаване на нискодиференцирани карциноми (~ 40%), повишена честота на слузопродуциращи видове (~ 30%), на тумор инфилтриращи левкоцити и *Crohn*-подобна лимфоцитна реакция. Понастоящем са актуализирани оценки за риск от развитие на карцином при наличие на мутация в *MMR*-ген (Табл. 2).¹⁷

Друга важна особеност, имаща значение при избор на лечебен/профилактичен метод, е наличието на т.нар. генотипно-фенотипни корелации. Съществуват изследвания, които установяват по-голяма честота на екстраколични локализации при мутантен *MSH2*, отколкото при *MLH1*, по-голяма честота на стомашен карцином в Азия, ендометриални и стомашни карциноми, превишаващи по брой КРК в семейства с мутации на *MSH6*. За клиничната изява има значение видът на настъпилата мутация: т.нар. missense мутации (замяна на

Таблица 2. Кумулативен риск за развитие на карцином до 70-годишна възраст при носителство на мутация за *MMR*-ген (по *V. Bonadona et al.*, 2011).

	Дебело черво	Ендометриум	Яйчници
<i>MLH1</i>	41%	54%	20
<i>MSH2</i>	48%	21%	24
<i>MSH6</i>	12%	16%	1

една аминокиселина с друга) водят до по-малко тежък фенотип, отколкото *popsense* (с генериране на стоп-кодон) или *frame-shift* мутации. Тези мутации на *MLH1*, при които липсва белтъчен продукт, протичат с по-малко екстраколични карциноми, отколкото ако се генерира трунктуриран белтък (съотношение екстраколонни тумори/КРК – 2:23 в сравнение с 44:91 в семейства с други *MLH1* и *MSH2* мутации).¹⁸

Хирургична профилактика при синдром на *Lynch*

Общоприетият модел на канцерогенеза (както за спорадичен, така и за наследствен КРК), включващ последователност от нормална мукоза – аденом – карцином, е основа на предлаганите схеми за проследяване. Препоръчва се пълна колоноскопия до цекум (а не флексибилна проктосигмоидоскопия). Предмет на дебат е интервалът на провеждане на колоскопии.¹⁹ Данни от петнадесетгодишно проспективно проучване показват, че провежданият колоскопски скрининг на всеки три години намалява смъртността в семействата с 62%.²⁰ Поставя се въпросът дали са необходими по-чести интервали. Поради характерната за синдрома акцелерирана канцерогенеза *Halbert CH, et al.* предлагат колоскопии, започващи от 20-25-годишна възраст (или пет години преди възрастта на най-рано поставената диагноза), на всеки една-две години до 40-годишна възраст и ежегодни прегледи след това.²¹

Оптималният метод за скрининг на втората и третата по честота локализации (ендометриален и овариален карцином) не е определен. От 25-35-годишна възраст се предлагат ежегодно ендометриален аспират, трансвагинално ултразвуково изследване и определяне на серумни нива на СА-125, но генетичен скрининг сред всички пациенти с ендометриален карцином също може да бъде оправдан.²²

Профилактичната хирургия включва следните оперативни избори: (1) резекция според онкологичните изисквания в зависимост от клиничната находка; (2) разширена резекция с профилактична насоченост след диагностициране на първи тумор; (3) профилактична резекция преди появата на първи тумор.

Не се препоръчва тотална колектомия при пациенти с *HNPCC* генотип, но с нормално дебело черво, поради следните мотиви: (1) непълна пенетрантност на гена (ненужна интервенция при 25-50% от пациентите); (2) водеща проява може да бъде екстраколичен тумор; (3) при жени рискът от развитие на ендометриален карцином е равен или превишава риска от развитие на КРК; (4) в напреднала възраст тоталната колектомия влошава качеството на живот, без да води до статистически значимо увеличаване на преживяемостта.^{24, 25}

Установяването на колоректална неоплазия при пациенти, изпълняващи Амстердамските критерии, или с *HNPCC* генотип е индикация за хирургична намеса в профилактичен обем поради риск от метакронни карциноми при сегментна резекция. При тотална колектомия остава риск за развитие на карцином на ректум (3% за всеки три години през първите 12 години след операция) и следва да се извършват рутинни контролни ректоскопии.²³⁻²⁵ При млади пациенти с *HNPCC* (< 60 години) извършването на профилактична

субтотална колектомия води до статистически значимо удължаване на живота с 0.3-2.3 години в сравнение с хемиколектомия. При пациенти над 60-годишна възраст субтоталната колектомия не е свързана със статистически значимо удължаване на живота, но води до влошено качество на живот. В тази група хемиколектомията може да бъде операция на избор.²⁵

В зависимост от клиничното представяне на пациента операция на избор може да бъде друга: (1) сфинктер-запазваща проктоколектомия при дистално разположение на тумора или нежелание на пациента да провежда ежегодни ректоскопии; (2) тотална колектомия с илсоректална анастомоза – най-често при метакронен карцином и извършена преди това сегментна дебелочревна резекция.^{15, 23}

Консервативният подход също има недостатъци – дори опитни ендоскописти могат да пропуснат до 15% от неопластичните полипи с размер под 10 mm. Сигурната ексцизия на полипа зависи донякъде от макроскопските му характеристики и невинаги е възможна. Неопластичната прогресия може да бъде по-бърза от интервала на контролните прегледи. Има съобщение за развитие на ендометриален карцином седем месеца след установяване на ендометриална хиперплазия без атипия у жена с фамилен анамнез за НКРК.^{19-21, 24}

Хирургично поведение при фамилен аденоматозен полипоза

Фамилната аденоматозна полипоза (ФАП) е добре известна болест. Първи *Menzelio* (1721) описва полипоза на гастроинтестинален тракт, *Harrison Cripps* (1882) – полипоза у брат и сестра, а *Bickersteth* (1890) – полипоза у майка и син. През 1924 г. е създаден първият ФАП-регистър в St. Mark's Hospital, а през 1925 г. *Lockhart-Mummery* прави подробно описание. Тоталната колектомия с IRA е въведена от *Lloyd Davies* през 1948 г., а проктоколектомията с IPAA – от *Alan Parks* (1977).^{5, 26, 27}

Честотата на болестта е около 1 на 8000 раждания. Всяко дете на носител има 50% риск за унаследяване на мутацията, като *de novo* мутации се наблюдават в около 25% от случаите. Има характерна клинична картина: множество „неизброими полипи“ на дебело черво, проявяващи се обикновено в късен пубертет с болки, крампи, ректорагия, диарични изхождания. До четвърта-пета декада при над 95% от пациентите се развива инвазивен карцином. Най-чести екстраколични локализации включват десмоидни тумори (в 10% от пациентите с ФАП и отговарят за 11% от общата смъртност при тях) и дуоденални аденоми (честота – 90% до 70-годишна възраст; средна възраст за развитие на аденокарцином – 54 години).^{5, 26, 27}

Диагностиката се основава на клинична картина при позитивна или негативна фамилен анамнез (*de novo* мутация) в комбинация с генетичен анализ: *protein truncation test* (70% диагностична ефективност), последван от директно ДНК-секвениране (90% ефективност). Необходимо е да се установи генетичният статус на изложени на риск здрави родственици.²⁸

При носители на мутация в APC се извършва скринингова колоноскопия в ранен пубертет (10-

12 години), последвана от ежегодни колоноскопии с полипектомии до вземане на решение за оперативно лечение (изпълняване на репродуктивните планове). На лица, изложени на риск, но с неизвестен носителски статус, се препоръчва скринингова колоноскопия на 15-годишна възраст, ежегодни колоноскопии от 16 до 25 години, от 26 до 35 години – колоноскопия на всеки две години, а от 36 до 50 години – колоноскопия на всеки три години. При извършена полипектомия интервалите се определят от хистологичната характеристика на биоптата. Пациенти с клинично проявена ФАП са индицирани за операция в момента на поставяне на диагноза.²⁹

Оперативни намеси включват три избора. Тотална проктоколектомия с извеждане на дефинитивен илиачен анус претер е класическа оперативна намеса, която поради инвалидизиращия си характер и ранната възраст, в която трябва да се изпълни, поснастоящем се прилага рядко.

Метод на избор е тотална проктоколектомия с илео пауч-анална анастомоза (ИРАА). Индицирана е при пациенти с тежка форма на болестта (над 1000 полипа, над 20 ректални полипа), при аденом на ректум с тежка дисплазия и размер над 3 cm, както и при наличие на инвазивен карцином. Рискът за развитие на аденоматозен полип на мястото на анастомоза след ИРАА с използване на механичен ушивател може да достигне до 31% в рамките на седем години. Прилагане на анална мукозектомия с мануална анастомоза е свързано с 10% риск.³⁰

Алтернатива на ИРАА е тотална колектомия с илеоректална анастомоза (IRA), но методът е с по-лоша далечна прогноза поради повишена честота на *de novo* карциноми от остатъчна мукоза. Това налага ректоскопии на всеки шест месеца и влошава качеството на живот. Възможността за развитие на карцином на остатъчна част от ректум след IRA е 12-25% за 20 години.²⁶⁻³⁰

При всички пациенти, оперирани за ФАП, е нужно проследяване през целия живот.

Предпоставки за профилактична хирургия при генетично обусловени тумори

Преди предлагане и извършване на профилактични намеси е необходимо да са изпълнени редица условия от медицинско, социално и правно естество: (1) наличие на идентифициран ген, причиняващ заболяване; (2) висок риск за развитие на инвазивен карцином до определена възраст; (3) възможност за клинично разпознаване на пациенти, изложени на повишен риск; (4) методични и финансови възможности за доказване на патологична

мутация; (5) медикогенетична консултация и писмено информирано съгласие за генетично изследване, за оперативна интервенция, от пациента и от изложен на риск здрав роднина; (6) достатъчна квалификация на медицинския персонал; (7) липса/изчерпване на други (интервенционни, фармакологични) ефективни възможности за профилактика; (8) наличие на ефективна и приемлива/безопасна хирургична процедура.

Индексният пациент като хирургичен проблем

Всички гореизброени препоръки се дават за пациенти с установен генетичен статус и/или изпълняващи ясни критерии с налична висока корелация за носителство на мутация. Остава неразрешен проблемът за пробанда, който най-често е с неизвестен носителски статус. Продължава да се задава въпрос дали е оправдано при суспекция за наследствена предиспозиция да се предлага профилактична хирургична намеса. Въз основа на представени препоръки и клиничен опит считаме, че могат да се дефинират следните клинични показатели за планова разширена дебелочревна резекция: (1) наличие на дифузна или множествена полипоза; (2) наличие на синхронни карциноми със съответна локализация; (3) наличие на метакронни дебелочревни карциноми; (4) развитие на малигнен процес при носители на мутация в *APC* или *MMR* гени; (5) профилактична операция по желание на пациента.

На *Фиг. 1* схематично са представени фактори, които трябва да бъдат взети предвид и обсъдени с пациента в рамките на информираното съгласие преди вземане на индивидуално решение за извършване на хирургична намеса в профилактичен обем.



Фигура 1. Алгоритъм за избор на профилактична хирургия при риск за генетично обусловен КРК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маджов Р. Колоректален рак: епидемиология, етиология, профилактика, скрининг. Онкологична хирургия – съвременен стандарт. Стр 228-239. Медарт- 2009, ISBN – 978-954-397-005-6.
2. de Leon, M.P. et al. Hereditary colorectal cancer in the general population: from cancer registration to molecular diagnosis. *Gut* 1999; 45 (1): 32-38
3. Weber T K, Conroy J, Keitz B, Rodriguez-Bigas M, et al., Genome-wide allelotyping indicates increased loss of heterozygosity on 9p and 14q in early age of onset colorectal cancer *Cytogenetics and Cell Genetics*. Basel:1999. Vol 86, Iss. 2; pg. 142, 6 pg.
4. Calvert PM, Frucht H. The genetics of colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2002; 137: 603-612
5. de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4 (10): 769-780
6. Risch, N. The genetic epidemiology of cancer: interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 733-741
7. Hemminki K. Chen, B. Familial Risk for Colorectal Cancers Are

Mainly Due to Heritable Causes. *Cancer epidemiology biomarkers and prevention* 2004; 13 (7): 1253-1256

8. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343 (2): 78-85

9. Simmang CL, Senatore P, Lowry A, et al. Practice parameters for detection of colorectal neoplasms. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1123-1129

10. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994; 21: 1600-1608

11. Dong C., Hemminki K. Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2,122,616 nuclear families. *Int J Cancer* 2001; 92: 144-150

12. Hemminki K. Chen, B. Familial Risk for Colorectal Cancers Are Mainly Due to Heritable Causes. *Cancer epidemiology biomarkers and prevention* 2004; 13 (7): 1253-1256

13. Онкология 2001, стр 414-431. Ciela – soft and publishing, София 2001, ISBN 954-649-356-2.

14. Bertario LP, Sala P, Radice, et al. A predictive model of metachronous colorectal cancer occurrence in Lynch syndrome. *Hered Cancer Clin Pract* 2010; 8 (Suppl 1): O7

15. Lynch HT, Shaw TG, Lynch JF. Inherited predisposition to cancer: a historical overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 129 (1): 5-22

16. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An updated review. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535-1549

17. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 Genes in Lynch Syndrome. *JAMA* 2011; 305 (22): 2304-2310

18. Weinberg RA. Oncogenes and tumor suppressor genes. *CA Cancer J Clin* 1994; 44: 160-170

19. Lynch HT. Is there a role for prophylactic subtotal colectomy among hereditary nonpolyposis colorectal cancer germline mutation carriers? *Dis Col Rectum* 1996; 39 (1): 109-110

20. Jarvinen HJ, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118 (5): 829-834

21. Halbert CH, Lynch H, Lynch J, et al. Colon cancer screening practices following genetic testing for hereditary nonpolyposis colon cancer (HNPCC) mutations. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1881-1887

22. Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006; 66: 7810-7817

23. Chu DZ, Gibson G, David D, Yen Y. The surgeons role in cancer prevention. The model in colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3054-3069

24. Moslein G, Pistorius S, Saeger HD, Schackert HK. Preventive surgery for colon cancer in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Langenbecks Arch Surg* 2003

25. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003; 52: 1752-1755

26. Beech D, et al. Familial adenomatous polyposis: A case report and review of the literature. *J Nat Med Assoc* 2001; 93 (6): 208-213

27. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev* 2007; 21: 2525-2538

28. Powell SM, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1982-1987

29. King JE, Dozois RR, Lindor NM, Ahlquist DA. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75 (1): 57-67

30. Becker JM, Stucchi AF. Inherited colorectal polyposis syndromes. In Cameron JL, ed. *Current Surgical Therapy*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2004, pp 200-211

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНА
АВТОРСКИ ПРАВИЛА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

**ПРОСЛЕДЯВАНЕ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ-
МЕДИЦИНА НА ДОКАЗАТЕЛСТВА
И КЛИНИЧНА ПРАКТИКА**

доц. д-р Асен Дудов, д.м.
д-р Марчела Колева

Клиника по медицинска онкология,
УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Проследяване при колоректален карцином – медицина на доказателства и клинична практика

доц. д-р Асен Дудов, д.м.
д-р Марчела Колева

Обзор: В обзора са разгледани мета-анализи и статии, касаещи честота и вид на проследяващи процедури при колоректален карцином. Подобрене от 7% на 13% на петгодишна преживяемост е доказано в мета-анализ на

проследяващи процедури през 3-6 месеца в сравнение с по-рядко провеждане. Формулирани са степените на препоръчителност според ESMO за различни проследяващи процедури.

КОЛОРЕКТАЛНИЯТ КАРЦИНОМ (КРК) е третият по честота солиден злокачествен тумор в нашата страна, водещ до смърт. Карциномът на дебело черво е 2.4 пъти по чест от карцинома на право черво (ректум). Честота на заболяване при двата пола е почти еднаква.

През последните години преживяемостта на пациенти в стадий I, II и III се подобрява. Например в стадий I петгодишната преживяемост е около 90%, а за стадий II и III – 64%. Този напредък се дължи на редица фактори като разширени хирургични намеси, прилагане на модерно адювантно лъчелечение и химиотерапия, адекватно проследяване и т.н. Въпреки адекватното лечение 30-50% от пациентите с КРК метастазират или развиват рецидив, в резултат на което умират от онкологичната си болест. Тласък на болестта се установява в 82% от пациентите в стадий III и в 74% от пациентите в стадий II и това събитие настъпва най-често до трета година. Петгодишната преживяемост при метастазирала болест спада до 8%.

Проследяване при колоректален карцином

Основна задача на проследяването е ранно установяване на метастази или рецидив. Единственият желан ефект от проследяването е да се удължи преживяемостта. Сравнителен мета-анализ на проследяващи процедури през 3-6 месеца и по-рядко проследяване доказва подобрене на петгодишната преживяемост от 7% на 13%.

През последните десет години бяха публикувани два мета-анализа, касаещи преживяемостта според честотата и вида на проследяващите процедури. И двата мета-анализа са доста критикувани поради факта, че не се основават само на рандомизирани проучвания, а включват редица нерандомизирани и кохортни студии. Подобрената преживяемост е в пряка връзка с ранното откриване на рецидиви и в частност – на микро локални рецидиви. *AG Renehan, et al. (2002)* описват подобрене преживяемостта на 8.5 месеца при пациенти с по-интензивно в сравнение със стандартно проследяване. Откриване на локални рецидиви в интензивната група се постигат в 15% в сравнение с неинтензивната, където ранни рецидиви се откриват в 9% ($p = 0.011$). Абсолютното снижение на смъртността е с 9-13% при пациенти в стадий III. В същото проучване е докладвано и несигнификантно подобрене в откриване на чернодробни метастази в интензифицираната група.

Нито мета-анализите, нито отделните студии дават ясна представа кое изследване и в каква честота подобрява преживяемостта. До сега публикуваните

данни сочат, че комбинираното проследяване на серумен карциноембрионален антиген (СЕА) и образно изследване на черен дроб водят до покачване на преживяемостта. Самостоятелното изследване на СЕА не допринася полза. При мониториране на СЕА се установява покачване на този маркер 1.6-6 месеца преди визуалните методи да докажат тласък. Не трябва да се забравят обаче фалшиво позитивните нараствания на СЕА (7-16%) и фалшиво негативните стойности (около 40%). Има смисъл да се проследява СЕА при данни за високи стойности преди оперативното лечение; в този случай се очаква в около 44% от пациентите да се установи покачване и при рецидив или метастазирание.

Избор на процедури при проследяване

Остава открит въпросът за избор на визуален метод за проследяване: компютър-томография (КТ), контрастно усилен ехография или стандартна ехография. Първо метастазирание в бял дроб се установява с КТ в около 20% от пациентите. Радикална резекция на този първи рецидив е основна цел на проследяването, тъй като покачването на общата преживяемост след резекция на метастазите е с 30%. Подобно ранно откриване на белодробно метастазирание и покачване на преживяемостта не се постига с рутинна рентгенова графия, независимо от честотата на провеждането ѝ.

Контрастно усилената ехография на коремни органи е с почти еднакви възможности за откриване на ранни метастази, както и КТ, но с по-малко натоварване на пациента.

Рутинна колоскопия се препоръчва на 3-6 месеца след резекция и в първа и втора година след края на лечението. Метахронно развили се тумори се установяват в 0.7% в първите две години след радикална хирургична намеса. Няма данни за покачване на преживяемостта при интензифициране на колоскопии, не се установяват и по-чести локални (вътрелуменни) рецидиви. Колоскопии се препоръчват само в случаи с висок риск и наследствени синдроми.

Не трябва да се забравят допълнителните подпомагащи фактори като контрол на съпътстващи болести, промяна в хранителния режим и в начина на живот, психологическа и социална помощ на пациенти след края на лечението им за КРК.

Въз основа на последните мета-анализи се препоръчва следната честота и вид на проследяващи процедури: (1) изследване на СЕА през 3-6 месеца до трета година от края на активно лечение и през 6-12 месеца до края на пета

година (*степен на препоръчителност II B*); (2) КТ на гръден кош и корем през 6-12 месеца в първите три години след края на активното лечение (*степен на препоръчителност II B*); (3) контрастно усилената ехография на коремни органи може да замести КТ на корем (*степен на препоръчителност III C*); (4) колоскопия се провежда на първа година след оперативно лечение и една година след края на активното лекарствено лечение; (5) препоръчва се колоскопия през 3-5 години при пациенти с висок риск от развитие на аденоми и метакронни тумори (*степен на препоръчителност III B*).

Обсъждане

Въз основа на описаните по-горе доказателства считаме за уместно да се прецизират проследяващите процедури

във всеки отделен случай до възможно най-ефикасни. Не се препоръчва провеждане на процедури, неефективни и натоварващи отделния пациент, които имат и неминуем лош психологически и финансов ефект. Удачно е индивидуализиране както на лечението, така и на плана за проследяване.

Заклучение

Честотата и видът на проследяващите процедури при КРК все още не са напълно стандартизирани и унифицирани във всяка отделна страна. Необходими са мета-анализи на показателите за ефект/полза/финансиране, основани на рандомизирани проучвания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clinical recommendations ESMO 2011
2. UKCCCR Anal Cancer Working Party 2010
3. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, et al. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 666-669
4. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174-182
5. Rosen M, Chan L, Beart RW, et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116-1126.
6. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813
7. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26
8. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. CD002200
9. Tjandra JJ, Chan MKY. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783-1799
10. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al. Mechanisms of improved survival from intensive follow-up in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 430-433
11. Gan S, Wilson K, Hollington P. Surveillance of patients following surgery with curative intent for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3816-3823
12. Chau I, Allen MJ, Cunningham D, et al. The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1420-1429
13. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G, et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 2007; 29: 4569-4574
14. Desch C, Benson A, Somerfield M, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8512-8519
15. Van Cutsem E, Oliveira J. Primary colon cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: iv49-iv50

РОЛЯ НА ОБРАЗНИТЕ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОСТИКА, СТАДИРАНЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

д-р Весела Стойнова, д.м.¹
доц. д-р Галина Кирова, д.м.²
д-р Марина Влока²
доц. д-р Боян Балев, д.м.³

¹Сектор по компютърна томография, УНСБАЛ *Св. Екатерина* – София

²Отделение по образна диагностика, *Токуда Болница* – София

³Сектор по образна диагностика, УМБАЛ *Света Марина* – Варна

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМ.
АВТОРСКИ ПРАВИ

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Роля на образните методи за диагностика, стадиране и проследяване на колоректален карцином

д-р Весела Стойнова, д.м.
доц. д-р Галина Кирова, д.м.
д-р Марина Влока
доц. д-р Боян Балев, д.м.

Обзор: Образните методи на изследване са утвърдени от много години при профилактика, диагностициране, стадиране и следоперативно проследяване на колоректален карцином (КРК). С въвеждането на мултидетекторните компютърни томографи не само значимо се подобриха възможностите на метода, а новото поколение апарати позволи компютър-томографската колонография (виртуална колоскопия) да се утвърди като метод с много висока чувствителност не само за откриване на карцином, но и

ДВОЙНО КОНТРАСТНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ на дебело черво е описаното от *Fisher* през 1923 г., а шведският рентенолог *S.Welin* подобрява метода и през 70-те години на XX век го превръща в метод на избор за диагностика на болести на дебело черво.¹

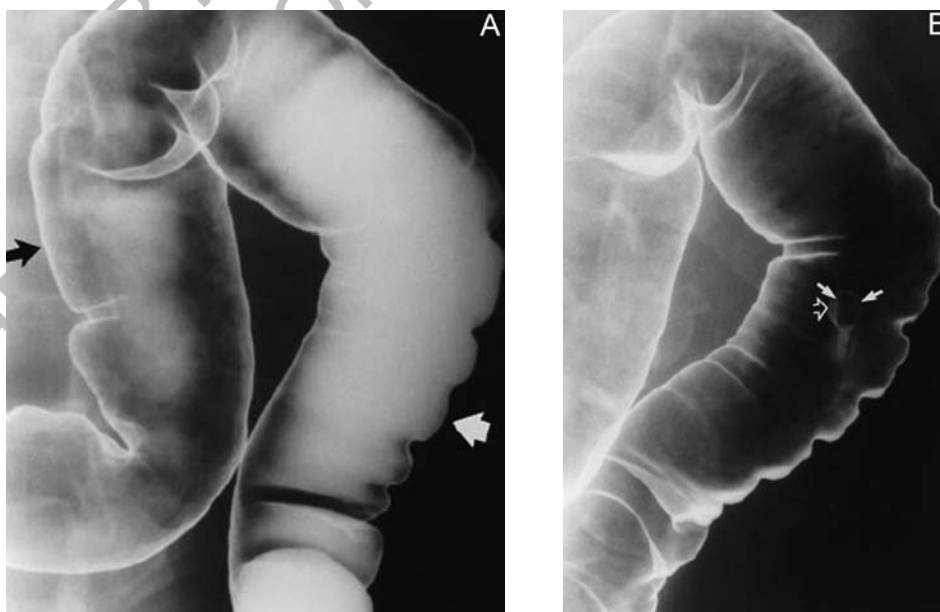
Бариевото контрастно изследване изисква много добро почистване на дебело черво с перорални почистващи препарати или с клизми, комбинирани с диета, ограничаваща приема на груби целулозни храни.

Моноконтрастно бариево изследване на дебело черво се прилага много рядко. Необходимо е да се използва бариевата суспензия с по-ниска плътност, за да се осигури известна прозрачност на контраста, докато при двойно контрастно изследване се прилага по-плътна (80% тегло/обем) бариева суспензия с подобрени полепващи качества. След добро покриване на лигавицата с контраст дебелото черво се изпълва с въздух, инсуфлиран през тънък ректален

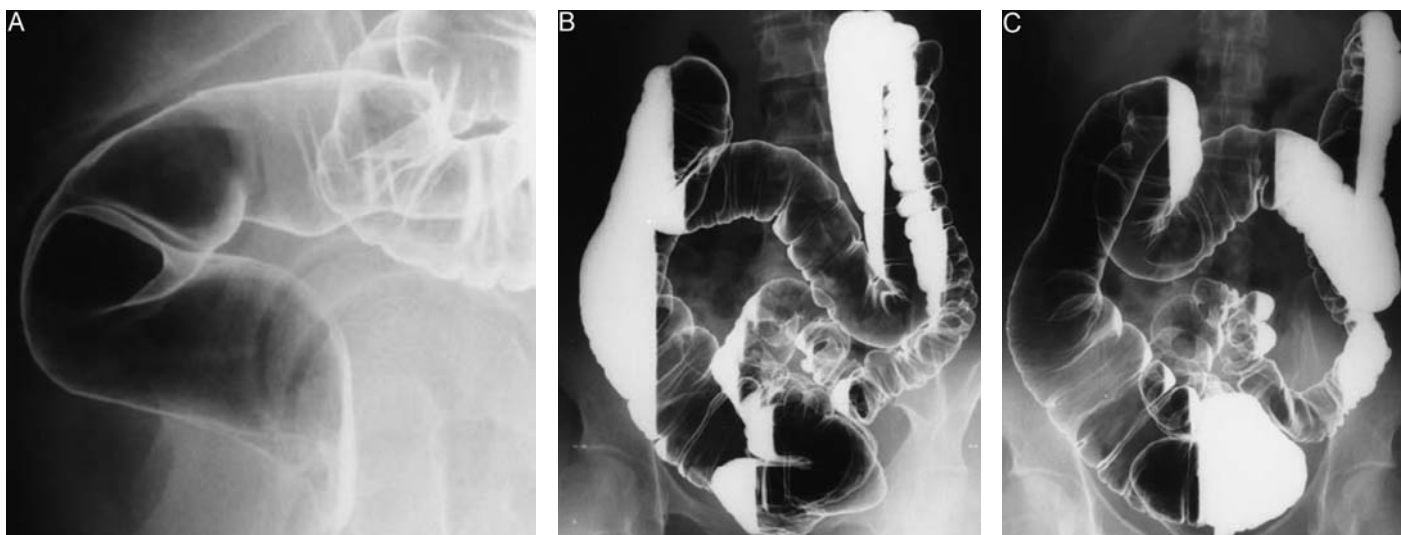
катетър. За дължително се изобразява на прицелни графии всеки отделен сегмент и на обзорни графии – цялото дебело черво в различни проекции. Пълното и качествено изобразяване на цялото дебело черво е необходимо за точна оценка на стената и лумена (*Фиг. 1*). Прицелни графии на ректума в профил, „разгънатата“ сигма, на двете флексури и цекума са минимумът от задължителни проекции. Обзорни графии на цялото дебело черво по корем, по гръб, както и коси и странични проекции (с хоризонтален ход на лъча) също са приети като необходим минимум (*Фиг. 2*).

Карциномът се представя типично като дефект в изпълването: тип „огризка от ябълка“ или като полипоиден дефект. По-рядко има вид на тръбовидна стеноза на сегмент от червото (най-често при пациенти с улцерозен колит).

Методът притежава следните предимства: (1) в повечето случаи успява да огледа цялото дебело черво;



Фигура 1. А. Двойно контрастна иригография – прицелна графия на лиенална флексура: полип в десцендентно дебело черво, покрит от плътна бариева каша. В. При правилна техника – в изправено положение – се открива полип с размер 7 mm.



Фигура 2. А. Прицелна графия на ректум в странично положение позволява добра оценка на червото и пресакралното пространство. В. Обзорна графия на дебело черво, направена с хоризонтален ход на лъча в дясно странично положение, позволява добра оценка на леви сегменти. С. Обзорна графия на дебело черво, направена с хоризонтален ход на лъча в ляво странично положение, позволява добра оценка на десни сегменти.

(2) открива повечето карциноми и по-големи полипи; (3) не изисква седирание. Недостатъците и ограниченията се следните: (1) недоброто почистване значително намалява чувствителността на метода; (2) откритите лезии не могат да бъдат полипектомирани или биопсирани, поради което пациенти с полипи над 6 mm трябва да бъдат колоскопирани на втори етап; (3) доказано е, че добрата чувствителност зависи от подготовката на рентгенолога; (4) бариетово изследване (както и фиброколоскопията) се затруднява от дивертикулоза на дебело черво; (5) високостепенните стенози понякога възпрепятстват проксималния оглед.

Двойно контрастната иригография е рентгенов метод и дозата за едно изследване варира в зависимост от подготовката на рентгенолога и анатомията на дебелото черво, като достига около 6.38 mGY (4.53 mGy за мъже и 7.45 mGy за жени).² Най-сериозно усложнение при това изследване е рискът от перфорация на дебело черво; доказано е, че той е много нисък – 1/25 000.³

Съществува разлика в чувствителността на моно-контрастна и двойно контрастна иригография за откриване на КРК.⁴ Дори чувствителността на последната варира в различни проучвания в широк диапазон – от 39% до 95%.⁵ Чувствителността за полипи е по-ниска от тази за тумори и зависи от размера на лезиите. Различните автори съобщават чувствителност от 26% до 90% за полипи над 5 mm.^{6,7} За да изясни възможностите на метода, през 2005 г. в *Clinical Radiology* е публикуван национален одит за чувствителност при КРК: диагностичната точност се определя на 85.9%.⁸ Най-чести пропуски, водещи до ниска чувствителност при полипоидни лезии над 1 cm, се дължат на техническа грешка (65% от пропуснати полипи) и в 35% – на перцептивна грешка, като повечето са локализиращи проксимално от лиенална флексура.⁹ Голям мултицентричен мета-анализ сравнява двойно контрастната иригография и компютър-томографска (КТ) колонография, използвайки като референтен метод т.нар. „златен стандарт“ – фиброоптична колоскопия (ФКС): чувствителността и специфичността за полипи с големина

над 6 mm са статистически значимо по-ниски от тази при КТ колонография.¹⁰ Последната има по-добри резултати от и за откриване на дебелочревен карцином.^{11,12}

Ефективността на двойно контрастната иригография никога не е оценявана с рандомизирани проучвания. Липсват сериозни доказателства за значението ѝ при скрининг на КРК. Въпреки това тя все още е сред официално приетите скринингови методи в САЩ, наред с фиброколоскопията, сигмоидоскопията и виртуалната колоскопия. American College of Gastroenterology не препоръчва двойно контрастната иригография като метод за търсене на аденоматозни полипи. Според ESMO показание за провеждането ѝ е да се оценят проксималните сегменти на дебело черво след сигмоидоскопия или непълна фиброколоскопия.¹³

Компютър-томография (КТ)

Компютър-томографията отдавна е метод на избор за стадиране на пациенти с КРК. За целта е необходимо изследване на гръден кош (от горна торакална апертура) и корем (включително и малък таз) с интравенозно контрастиране. Най-често в артериална фаза се скенира торакс и горен абдомен, а във венозна фаза – цял корем.

През последните десет години убедително се налага в практиката компютър-томографската колонография (т.нар. виртуална колоскопия) като минимално инвазивен метод, осигуряващ оглед на цяло дебело черво. Развитието на високите технологии и въвеждането в практиката на многодетекторни компютър-томографи позволиха изследване на цяло дебело черво за много кратко време (едно задържане на въздух и с дебелина на срез под 2 mm). Съвременните работни станции осигуряват едновременна оценка на дву- и триизмерни реконструкции, включително и т.нар. „летене в лумена“, което представлява изотропна компютърна симулация на образа при фиброоптичната колоскопия. Това позволява едновременно откриване и точна локализация на полипоидните лезии, определяне



Фигура 3. Различни видове реконструкции позволяват едновременна оценка на лумен, стена, околни тъкани и далечни органи. **А.** Реконструкция, сходна с двойно контрастна иригиграфия, дава представа за положение на отделни сегменти, хаустрация и ориентира хирурга за точна локализация на патологична находка. **В.** Виртуална колоскопия – образ на малигнизирал вилозен аденом. **С.** Двумерна реконструкция в сагитална равнина помага за точно определяне на ангажиране на периколична мастна тъкан и отношения на тумора със съседни органи. **Д.** Двумерна реконструкция на черен дроб демонстрира ангажиране от карцином.

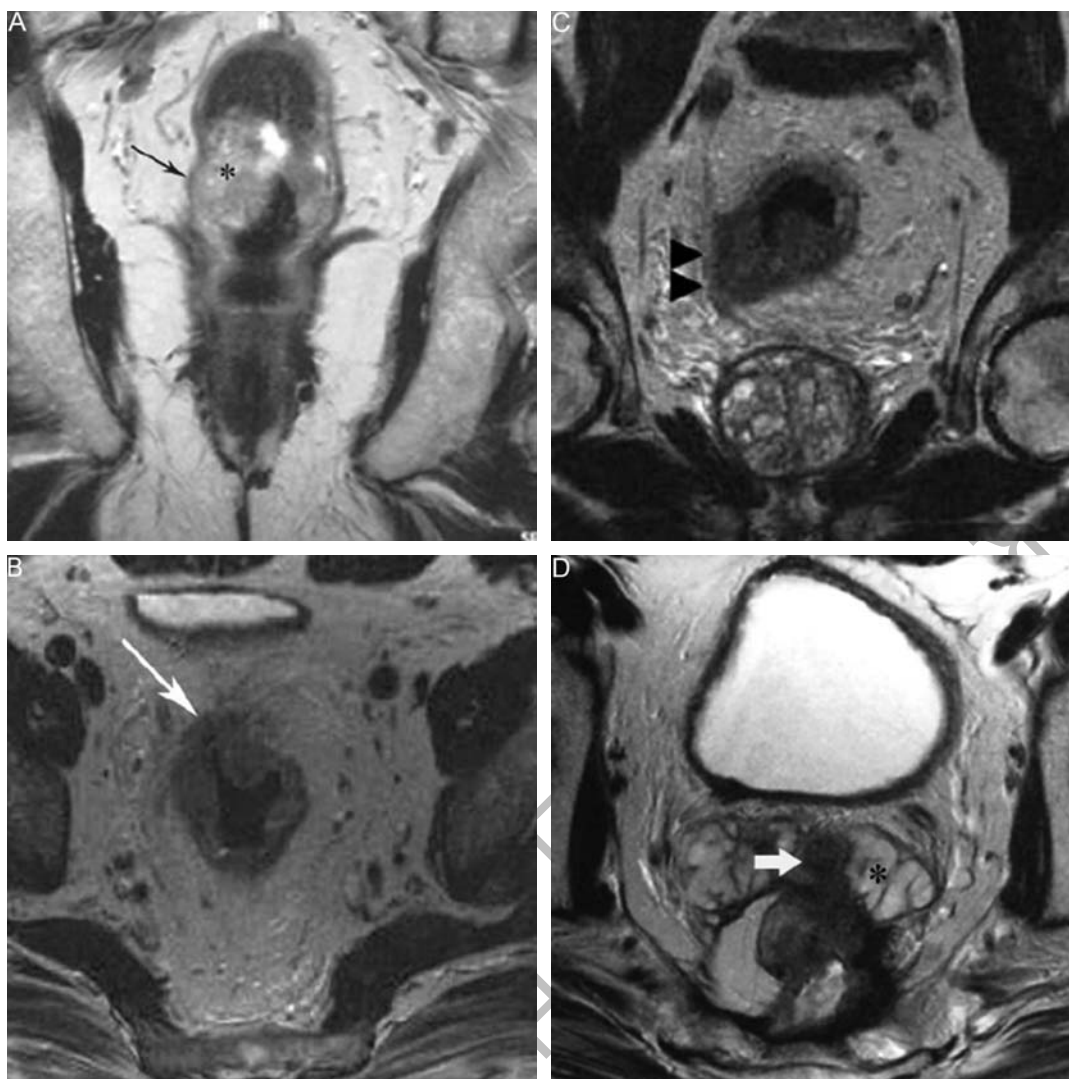
на плътностната им характеристика, оценка на околните тъкани и всички коремни органи (Фиг. 3).

Адекватна подготовка и разгъване на дебелото черво с подходящ газ (въздух или въглероден диоксид) са задължителни и важни за успешното изследване. Пациентите се подлагат на едно- или двудневно перорално почистване на дебело черво, съчетано с диета, изключваща богата на груба целулоза храна. Маркирането на остатъчни фекални маси и течност с бариев и/или йоден контраст се лансира все по-често, но не е потвърдено от големи проучвания. Обикновено то се препоръчва при възрастни или увредени пациенти, при които стандартната подготовка не е подходяща.

На масата на компютър-томографа през ректален катетър с малък калибър се инфузира въздух или CO_2 до добро разгъване на всички сегменти. Интравенозен контраст рядко се прилага при скринингово изследване, но е задължителен при пациенти с оплаквания, насочващи към дебело черво.

Липсват проспективни рандомизирани, контролирани клинични проучвания, които директно да доказват значението на КТ-колонография за снижение на смъртността от дебелочревен карцином. За да се определят възможностите на метода, той се сравнява с фиброоптична колоскопия. *Pickhardt et al.* публикуват резултати от анализ на 1233 КТ-колонографии и доказват чувствителност – 94% за полипи над 10 mm.¹⁵ През 2005 г. два мета-анализа обобщават резултати от 6393 пациенти, анализирайки както болни с висок риск от КРК, така и пациенти със среден риск.^{16,17} Чувствителността за полипи над 9 mm е между 85% и 93% а специфичността е 97%. Чувствителността за дебелочревен карцином се оказва сравнима с тази на фиброколоскопията – около 96%.

Най-мощният системен преглед и мета-анализ на данни от литературата за всички проучвания от 1994 г. до 2009 г. е направен от *Pickhardt, et al.*, обхваща 11 551 пациенти и е публикуван през 2011г.¹⁸ Чувствителността



Фигура 4. МРТ е метод на избор за стадиране на ректален карцином (РК). А. Коронарен турбо спин – ехо Т2 образ на РК с проследим мускулен слой (стрелка) и интактна мезоректална мастна тъкан – стадий Т2. В. Аксиален турбо спин – ехо Т2 образ на РК с прекъсване на мускулния слой и инвазия в мезоректална мастна тъкан – стадий Т3. С. Аксиален турбо спин – ехо Т2 образ на РК инфилтриращ периректална мастна тъкан и ангажиращ мезоректална фасция, която изглежда задебелена – стадий Т3.

на КТ-колонография за дебелочревен карцином е 96.1%, а тази на фиброоптичната колоскопия е 94.7%, с хетерогенност между отделните изследвания – 50%. През последните години завършиха и бяха публикувани резултати от няколко големи многоцентрови проучвания в САЩ и Европа¹⁹; две от тях (ACRIN 6444 и Мюнхенско проучване за превенция на КРК) обхващат пациенти със средностатистически риск. Почти паралелно в Италия се проведе проучване (IMPACT), включващо индивиди с висок риск (безсимптомни пациенти с фамилна история за КРК и с позитивен фекален тест за окултно кървене), а пациенти с оплаквания, насочващи към КРК, са обект на мултицентрично проучване (SIGGAR) в Англия. Основна цел на ACRIN 6444 е да се оценят възможностите на КТ-колонография за откриване на големи аденоми и дебелочревен карцином при 2 500 пациенти в 15 различни здравни заведения. При всички категории от всички проучвания е постигната чувствителност > 90% за полипи над 10 mm и > 78% за такива над 6 mm. При над 5 000 пациента с КРК английското проучване установява чувствителност на КТ-колонография, много по-висока в сравнение с двойно

контрастна иригография и сходна с фиброколоскопия. Тези резултати категорично утвърждават КТ-колонографията като метод за оценка на дебело черво след непълна или неуспешна колоскопия (при пациенти с непоносимост, спазми, възпалителна или неопластична стриктура или туморна обструкция). Изследването е много подходящо при възрастни, трудно подвижни и тежко увредени пациенти, при които е желателно да се избегне седирание или многократна промяна на позицията на тялото при двойно контрастна иригография. Като официално признаване на метода може да се счита включването му като стандартен скринингов метод в САЩ, наред с фиброколоскопия и сигмоидоскопия. Провеждането му се препоръчва на всеки пет години от ACS (American Cancer Society), US Multy-society Task Force on Colorectal Cancer и American College of Radiology.²⁰

Предимствата на КТ-колонографията са следните: (1) сравнително бърза и минимално инвазивна процедура, (2) приложима при почти всички пациенти, (3) не изисква седирание и продължително възстановяване след изследване. Основен довод против повсеместно приемане

на КТ-колонография е, че се касае за рентгенов метод, но със съвременни апарати, позволяващи значително редуциране на дозата, изследването е сравнимо с двугодишната естествена радиационна експозиция - т.е. по-малка от тази при ДКИ. Разбира се, КТ-колонография е само диагностична процедура, т.е. фиброколоскопията е задължителна на втори етап за отстраняване на открити полипoidни лезии. Подобно на двойно контрастната иригография, методът е зависим от уменията на рентгенолога.

Като относително „млада” методика, сравнена с останалите тестове за скрининг, КТ-колонография има релативно по-малко данни за оценка на ползи, ограничения и евентуални вреди. Здравноосигурителната система на САЩ реимбурсира метода в 47 щата като допълващ метод след непълна фиброколоскопия, но много частни здравноосигурителни фондове вече приеха реимбурсиране на изследването и като скринингов метод.

Магнитнорезонансна томография (МРТ)

Най-голямо предимство на метода е липсата на йонизираща радиация. През последните години той се утвърди като високо чувствителен за стадиране на ректален карцином (РК).^{21, 22} Както вече е доказано, правилната оценка на ангажирането на мезоректална мастна тъкан и мезоректална фасция е от изключително значение за правилно хирургично и терапевтично поведение, а оттам – и за далечната прогноза. Особено важно е точно диференциране на пациенти с разпространение на карцинома извън ректум, които ще имат полза от лъчелечение и неoadювантна терапия, както и тези без ангажиране на ануса, при които може да се приложи сфинктер-съхраняваща операция (Фиг. 4).

Установена е статистически значима разлика в чувствителността и специфичността на 3Т МРТ и КТ-колонография при стадиране на РК (както за стадий Т2-3, така и за ангажиране на лимфни възли).²² ЕSMO препоръчва МРТ за стадиране на РК, подчертавайки неговата приложимост за всички стадии на болестта, за разлика от ендоскопската ехография, която е подходяща за стадиране на Т1-2.¹³

През последните десет години се разработи и т.нар. магнитно-резонансна (МР) колонография. Методът е описан през 1997 г. от *Luboldt* и също изисква почистване на дебелочерво. В сравнение с КТ-колонография изследването е по-продължително – около 20 мин. Прилагането на мускулни релаксанти е задължително за елиминиране на двигателни артефакти от перисталтика. Проблем са и дихателните артефакти. Изпълването на червото с течност или газ е задължително. По-често в литературата се срещат публикации с прилагане на течност и в тези случаи (за разлика от КТ-колонография) остатъчната течност не влошава чувствителността на метода. Използват се два варианта на изпълване: т.нар. „черен лумен”, когато червото се изпълва с вода, или „бял лумен”, когато към водата се прибави и гадолиний. Разработват се и варианти на „маркиране” на фекални остатъци. За подобряване на чувствителността и специфичността е показано прилагане на интравенозен контраст (в случаи на изпълване на лумена с „тъмен” контраст).

Методът показва добра чувствителност за дебелочревен карцином и за полипи над 10 mm.²³ По-добрата пространствена разделителна способност на КТ-колонография е причина за по-висока чувствителност на метода за малки полипи. С развитие на високите технологии се увеличават възможностите на МР-колонография – въвеждат се по-мощни магнити, по-бързи секвенции, изследванията стават по-кратки, подобрява се и пространствената разделителна способност. Все още липсват големи проучвания, доказващи възможностите на метода.

Стадиране на колоректален карцином

Метод на избор е КТ на гръден кош, корем и малък таз, със задължително интравенозно контрастиране, като при ректален и анален карциноми алтернативен метод за локално стадиране е МРТ.²⁴ Последната е подходяща и при оценка на черен дроб в случаи, когато КТ не е категорична, или когато е противоположна КТ с интравенозно контрастиране. При невъзможност за прилагане на КТ или МРТ приемлив вариант за стадиране са рентгенография на гръден кош и ехография на черен дроб с интравенозен контраст.

Общата диагностична точност на КТ-колонография при TNM-стадиране на дебелочревен карцином е съответно 95%, 85% и 100%.²⁶

Т-стадиране. Поради невъзможност на КТ да диференцира отделни слоеве на чревна стена е въведен КТ-стадий Т1+Т2. Описани са няколко КТ-белега за определяне на Т3: изпъкнали полициклични външни контури на стената в областта на тумора или променена структура на съседна мастна тъкан. Грешното Т3-стадиране е поради лъчисти външни контури и се дължат на често срещана възпалителна (в 25% от случаите) или фиброзна реакция в околната мастна тъка. За определяне на Т4 критерий е ангажиране на съседни органи. Точността при оценка на локалното разпространение на КРК е над 90%, за Т1+2 достига 93%, за Т3 – 90%, а за Т4 – 98%.²⁶

N-стадиране. Откриването на ангажирани лимфни възли е от голямо значение за стадиране на КРК, защото променя вероятността за петгодишна преживяемост. Компютър-томографската им оценка е затруднена от факта, че единствени обективни критерии са големината, формата и плътността им характеристика при контрастиране. Известно е обаче, че в нормални по големина нодули може да бъде открита микроскопична туморна инвазия или обратното – съществено уголемени възли да са само следствие на възпалителни промени. Компютър-томографията има много добра чувствителност за откриване на уголемени лимфни възли, но специфичността при оценка на ангажирането им е по-ниска.

Карциномът се дефинира като N1, ако в съседство с тумора се открият до три уголемени лимфни възела. Някои автори приемат, че откриването на групирани три лимфни възела, независимо от големината им, или на лимфни възли с белези на централна некроза също трябва да бъде определен като стадий N1. Стадий N2 се дефинира при открити четири и повече лимфни възела, независимо от големината им. Според съвременните критерии откриването на уголемени далечни лимфни възли поставя болестта в стадий M1.

М-стадиране. Мултидетекторната КТ е препоръчителен метод за откриване на далечни метастази. Интравенозното контрастиране е задължително за пълна предоперативна оценка с една единствена диагностична процедура. Като арбитражен метод може да се ползва МРТ поради по-висока специфичност при оценка на чернодробни лезии.

Проследяване

Около 30-40% от оперираните дебелочревни карциноми рецидивират. Както локалният рецидив, така метастазите тумори и далечни метастази (в черен дроб, бял дроб, лимфни възли и перитонеум) са прояви на рецидив. Като се има предвид, че повече от половината рецидиви на болестта се проявяват като далечни метастази, а локалните рецидиви най-често се развиват извън лумена на червото, КТ-колонография с интравенозно контрастиране има уникално предимство да оцени едновременно далечните коремни органи, периколничните тъкани и лумена на червото.²⁷⁻²⁹ За откриване на рецидиви на болестта методът показва чувствителност близка до 100%.²⁷

За локален рецидив се приема лезия (мукозна или екстрамукозна), открита в областта на вече отстранена формация. Метастазен тумор е налице при поява на дебелочревен карцином или аденом с друга локализация в червото. Отдалечени прояви са метастазите в черен дроб, бял дроб, лимфни възли и перитонеум. Терапевтичните възможности при повторна поява на болестта зависят от разпространението на вторичните лезии. Локалните рецидиви имат тенденция да се разполагат екстралуменно и са незабележими при конвенционално колоноскопско изследване и при иригография, освен това дълго време остават безсимптомни. Двойно контрастната иригография не е подходяща за проследяване на оперирани пациенти, тъй като е невъзможна оценка на тъкани и органите извън лумена, както и тъкани в ректално ложе след абдоменоперинеална резекция. Доказано ниска е и чувствителността ѝ за малки полипи.

КТ колонография притежава големи възможности за разграничаване на патологични промени както вътрелуменно, така и в стената, и извън червото. Тя има доказана висока информативна стойност при оценка на анастомоза – за диференциране на бенигни от малигни промени.²⁸

Най-често при проследявани пациенти се появяват метастази в черен дроб. Чувствителността на мултидетекторната КТ за откриване на чернодробни лезии с

големина над 10 mm достига над 94%.³⁰ Компютър-томографията на черен дроб е с по-добра чувствителност от ултразвукото изследване, но прилагането на контраст при ехография приближава резултатите до тези на КТ (*степен на препоръчителност III*). Много обнадеждаващи са резултатите с прилагане на органоспецифичен контраст при МРТ; сравнен с КТ, методът има по-добра чувствителност и специфичност за малки лезии и по-малко фалшиво положителни резултати.³¹

Белодробни метастази се откриват като първи рецидив в около 20% от оперираните. Белодробната резекция осигурява петгодишна преживяемост в 30% от случаите. Липсват статистически данни, които да доказват полза от редовно проследяване с рентгенография на бели дробове.

Ако преди лечебна хирургична интервенция не е оценено цялото дебело черво (поради обструкция или перфорация), уместно е това да бъде направено 3 до 6 месеца след операцията с фиброколоскопия или с КТ-колонография с интравенозно контрастиране, което ще осигури едновременно и проследяване на останалите органи и структури. След лечебна хирургия метод на избор е проследяване с КТ с интравенозно контрастиране, обхващаща гръден кош, корем и малък таз, през 6 до 12 месеца през първите 3 години (*степен на препоръчителност IV*).²⁴

Заклучение

Двойно контрастната иригография е препоръчван метод за търсене на КРК, макар и с по-ниска чувствителност от фиброколоскопия и КТ-колонография. Тя е подходяща като допълващ метод (след сигмоидоскопия или непълна фиброколоскопия) за оценка на неоценени дебелочревни сегменти.

Компютърната томография е метод на избор за стадиране и проследяване на пациенти с КРК. През последните години КТ-колонография се доказва като подходящ метод за откриване на полипи и дебелочревен карцином.

Магнитнорезонансната томография е утвърден метод за стадиране на РК, както и референтен метод за оценка на чернодробно ангажиране при стадиране и проследяване.

Принципното последователно изпълнение на отделните стъпки в алгоритъма за диагностика, стадиране и проследяване на пациенти с КРК е условие за прецизност в образната диагностика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Welin S, Welin G. The double contrast examination of the colon experiences with the Welin modification. Georg Thieme Publishers 1976
2. Johnson CD, Mc Carthy R. Comparison of relative sensitivity of CT colonography and double-contrast barium enema for screen detection of colorectal polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 314-321
3. Blakeborough A, M Sheridan, A Chapman. Complications of barium enema examinations: a survey of UK consultant radiologists 1992-1994. *Clin radiol* 1997; 52: 142-148
4. Rex DK, EY Rahmani, JH Haseman. A relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; 112: 17-23
5. Rubesin SE, MS Levine, I Laufer, H Herlinger. Double-contrast barium enema examination technique. *Radiology* 2000; 215:642-650
6. Smith GA, PJ O Dwyer. Sensitivity of DCBE and colonoscopy for the detection of colorectal neoplasms. *Surg Endosc* 2001; 15: 649-652
7. Glick S. Double-contrast barium enema for colorectal cancer screening: a review of the issues and a comparison with other screening alternatives. *AJR* 2000; 174: 1529-1537
8. Tawn DJ, Squire M, Mohammed MA. National audit of the sensitivity of double-contrast barium enema for colorectal carcinoma using control charts. For the Royal College of Radiologists Audit Sub-Committee. *Clinical Radiology* 2005; 60: 558-564
9. Thomson WM, Foster WL, Paulson EK. Causes of errors in polyp detection at air-contrast barium enema examination. *Radiology* 2006; 39 (1): 139-148

10. Sosna J. Critical analysis of the performance of double-contrast barium enema for detecting colorectal polyps 6 mm in the era of CT colonography. *AJR* 2008; 190: 374-385
11. Rockey DC, E Paulson, D Niedzwiecki, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365: 305-311
12. Johnson CD, Mc Carthy R. Comparison of relative sensitivity of CT colonography and double-contrast barium enema for screen detection of colorectal polyps. *Cli Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 314-321
13. Labianca R. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Supl. 5): v70-v77
14. Cotton PB, VL Durkalski, BC Pineau, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *JAMA* 2004; 291: 1713-1719
15. Pickhardt PJ, AJ Taylor, DH Kim, M Reichelderfer, DV Gopal, PR Pfau. Screening for colorectal neoplasia with CT colonography: initial experience from the 1st year of coverage by third-party payers. *Radiology* 2006; 241 (2): 417-425
16. Halligan S, D Altmann. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting, 2005. *Radiology* 2005; 237 (3): 893-904
17. Mulhall B, G Veerappen, J Jackson. Meta-analysis: CT colonography. *Ann Intern Med* 2005; 142 (8): 635-650
18. Pickhardt P, Cesare H. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection – systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011; 259: 393 - 405
19. Neri E. Investigating the role of CT colonography: a brief overview of recent major clinical trials. *CT colonography bulletin*. Fall 2010
20. American cancer society guidelines for early detection of colorectal cancer. www.cancer.org/Healthy/FindCancerEarly/CancerScreeningGuidelines
21. Anthonioz- Lescop C. MR-endoscopic and us correlation for loco-regional staging of rectal carcinoma. *J Radiol* 2007; 88 (12): 1865-1872
21. LeBlanc JK. Imaging and management of rectal cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4 (12): 665-676
22. Kim CK, SH Kim. Comparison between 3-T magnetic resonance imaging and multi-detector row computed tomography for the preoperative evaluation of rectal cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31 (6): 853-859
23. Luboldt W, P Bauerfeind, et al. Colonic masses: detection with MR colonography. *Radiology* 2000; 216: 383-388
24. NCCN guidelines. Colorectal cancer. 2011
25. Chung DJ, Huh KC, Choi WJ, Kim JK. CT colonography using 16-MDCT in the evaluation of colorectal cancer. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 98-103
26. Filippone A, R Ambrosini, M Fuschi, T Marinelli, D Genovesi, L Bonomo. Preoperative T and N staging of colorectal cancer: accuracy of contrast-enhanced multi-detector row CT colonography-initial experience. *Radiology* 2004; 231: 83-90
27. Renehan AG, M Egger. Impact on survival of intensive follow – up after curative resection for colorectal cancer : systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2002; 324: 813
28. You YT, CR Chang Chien. Evaluation of contrast- enhanced computed tomographic colonography in detection of local recurrent colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12:123-126
29. Fletcher JG, Cd Johnson. Contrast enhanced CT colonography in recurrent colorectal carcinoma: feasibility of simultaneous evaluation for metastatic disease, local recurrence, and metachronous neoplasm in colorectal carcinoma. *Am J Roentgenol* 2002; 178 (2): 283-290
30. Scott DJ, JA Guthrie. Dual-phase helical CT vs portal venous phase CT for the detection of colorectal liver metastases: correlation with intraoperative sonography, surgical and pathological findings. *Clin Rad* 2001; 56: 235-242
31. Hammerstingl R. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *J Eur Radiol* 2008; 18 (3): 457-467

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

МЯСТО НА FDG-РЕТ/СТ ЗА ДИАГНОЗА, СТАДИРАНЕ И ОЦЕНКА НА ЛЕЧЕБНИЯ ОТГОВОР ПРИ КОЛОРЕКТАЛЕН И АНАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Елена Пиперкова, д.м.н.¹
проф. д-р Анелия Клисарова, д.м.н.²
проф. д-р Ирена Костадинова, д.м.н.³
д-р Борислав Чаушев²

¹Клиника по нуклеарна медицина, СБАЛО – София

²Отделение по нуклеарна медицина, УМБАЛ Св. Марина – Варна

³Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ Александровска – София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМ

АВТОРСКИ ПРАВ

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Място на FDG-РЕТ/СТ за диагноза, стадиране и оценка на лечебния отговор при колоректален и анален карцином

проф. д-р Елена Пиперкова, д.м.н.
проф. д-р Анелия Клисарова, д.м.н.
проф. д-р Ирена Костадинова, д.м.н.
д-р Борислав Чаушев

Обзор: Водеща роля в диагностиката на колоректалния карцином (КРК) имат фиброендоскопските методи, рентген-контрастните методи, ултразвуковата диагностика, компютър-томографията и магнитнорезонансната томография. При изобразяване на първични лезии над 13 mm позитронно-емисионната томография (РЕТ/КТ) демонстрира диагностична точност – 90%, а при лезии от 0.5-10 mm – 65-70%. При първично стадиране диагностичните възможности на РЕТ имат чувствителност – 97% и специфичност – 76%, а при съчетаване на РЕТ с КТ и двата показателя достигат до 100%. При прилагане на 18FDG-РЕТ/КТ, съчетана с прицелна КТ с интравенозен контраст, за откриване на ранни рецидиви е установена чувствителност – 93.2%, специфичност

– 95.8% и точност – 94.7% спрямо съответно 89.2%, 94.8% и 92.4% при диагностика с РЕТ/КТ без КТ с интравенозен контраст. При перитонеалните рецидиви чувствителността е над 88%.

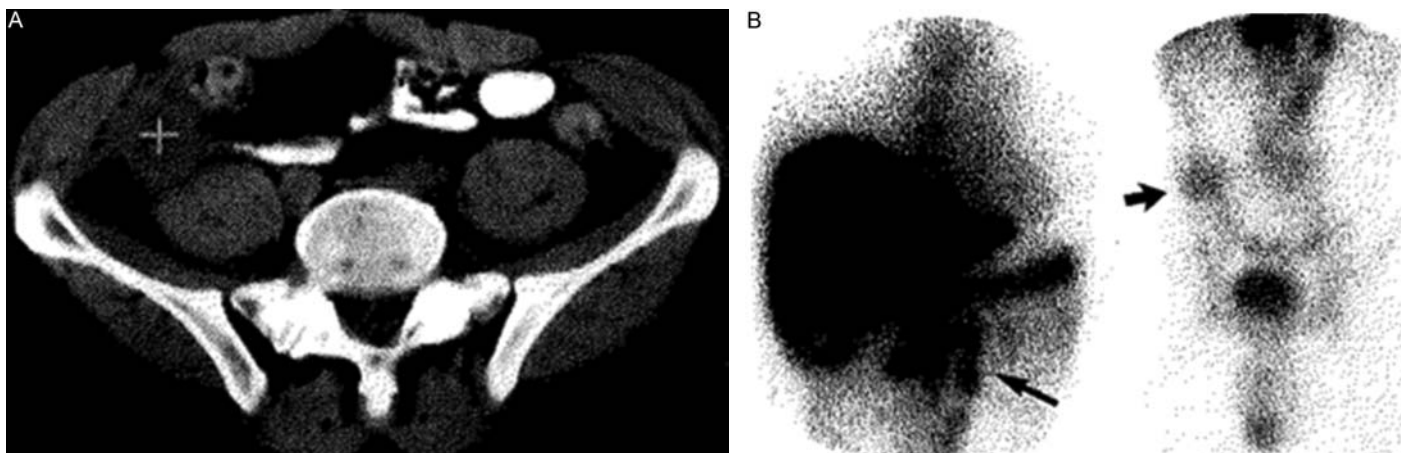
В диагностичния алгоритъм при КРК 18FDG-РЕТ/КТ се включва в следните случаи: (1) при първично стадиране със съмнение за метастази; (2) при повишаване на туморни маркери СЕА/СА19-9 и окултен рецидив; (3) за рестадиране в период на проследяване или при очакване на резектабилни метастази; (4) за разграничаване на локорегионален рецидив от постоперативна фиброза; (5) за оценка на химиочувствителност и количествено определяне на метаболитен терапевтичен отговор; (6) за клинично мишенно планиране при лъчелечение.

КОЛОРЕКТАЛНИЯТ КАРЦИНОМ (КРК) заема трето място сред всички органни локализации на солидни тумори у нас и е на четвърто място по смъртност в света. В България се отчита трайна тенденция за нарастване на заболяемостта от 9.9/100 000 души за 1990 г. до 21.6/100 000 през 2008 г. за дебелочревен карцином и от 10.8/100 000 през 1990 г. до 16.5/100 000 през 2008 г. за аноректален карцином при съответно 11.6/100 000 и 7.1/100 000 смъртност през 2008 г.^{1,2} Аналният карцином (АК) заема 4% от злокачествените новообразувания на долните отдели на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) и има своите особености на лимфен дренаж и разпространение, определящи и диагностичните подходи.⁴ Отчитането на лекостепенно снижение на смъртността при болни с аноректален карцином в последната декада от 10.1/100 000 през 2000 г. до 7.1/100 000 през 2008 г. може да се свърже с подобряване на диагностиката и по-ефективните методи на лечение.

Очакваните нови случаи на заболяване от КРК за 2011 г. са съответно средно 2976/100000 и 2004/100000, което налага по-прецизна диференциална диагностика между доброкачествени и по-ранни злокачествени форми, както и по-точно стадиране и оценка на лечебните резултати. В развитите европейски страни и САЩ при въвеждане на организирани скринингови мероприятия е постигната по-ранна откриваемост на случаите с КРК и петгодишна преживяемост от 60%.

Водеща роля в диагностиката имат фиброендоскопските методи (ректосигмоколоноскопия), рентген-контрастните методи, ултразвуковата диагностика (УЗ), включително интраабдоминалния УЗ, диагностичната компютър-томография (КТ) с интравенозен контраст (КТвк) и магнитнорезонансната томография (МРТ). Първичното стадиране, най-често локорегионално (Т и N), е интраоперативно с патоморфологична верификация. Оперативното лечение нерядко е предизвикано от

остра чревна обструкция или хеморагия, като в хода на оперативната интервенция се установява различно напреднал локорегионален онкологичен процес. За съжаление, повече от 20% от случаите имат метастази в момента на откриване на болестта, което налага целотелесно стадиране с допълнителни образни методи.^{5,6} Освен това, при 30-40% от лекуваните болни след първата година и при дългосрочното проследяване се установяват различни по големина (до и над 1 cm) локорегионални, нодални, хепатални и екстрахепатални рецидиви. При минимален брой злокачествени клетки структурно-анатомичните образни методи като УЗ, КТ или МРТ не могат да изобразят пролиферативната активност на малките локорегионални и далечни метастатични лезии в целотелесен режим. Плътноста на малокалибрени рецидиви и следтерапевтичните фиброзни промени е идентична, поради което новият тласък на болестта остава неоткрит, нерядко на фона на непрекъснато нарастващи серумни нива на туморни маркери (СЕА и СА19-9). Приоритет в тези случаи имат нуклеарномедицинските (НМ) методи като гама-сцинтиграфия (SPECT) и позитронно-емисионна томография (РЕТ), които изобразяват клетъчно-тъканния метаболизъм и функция, характеризирайки различното биологично поведение на нормални анатомични структури и на злокачествен процес. Включването на тези образни методи в диагностичния алгоритъм при КРК позволява: (1) изясняване на съмнителни КТ или МРТ огнища; (2) прецизиране на откриването на лимфонодални, хепатални и екстрахепатални метастази; (3) проследяване на метаболитния ефект след лъчехимиотерапия и радикалността на оперативното лечение; (4) диференциална диагноза между активно пролифериращ рецидив от постоперативни и пострадиационни фиброзни изменения.



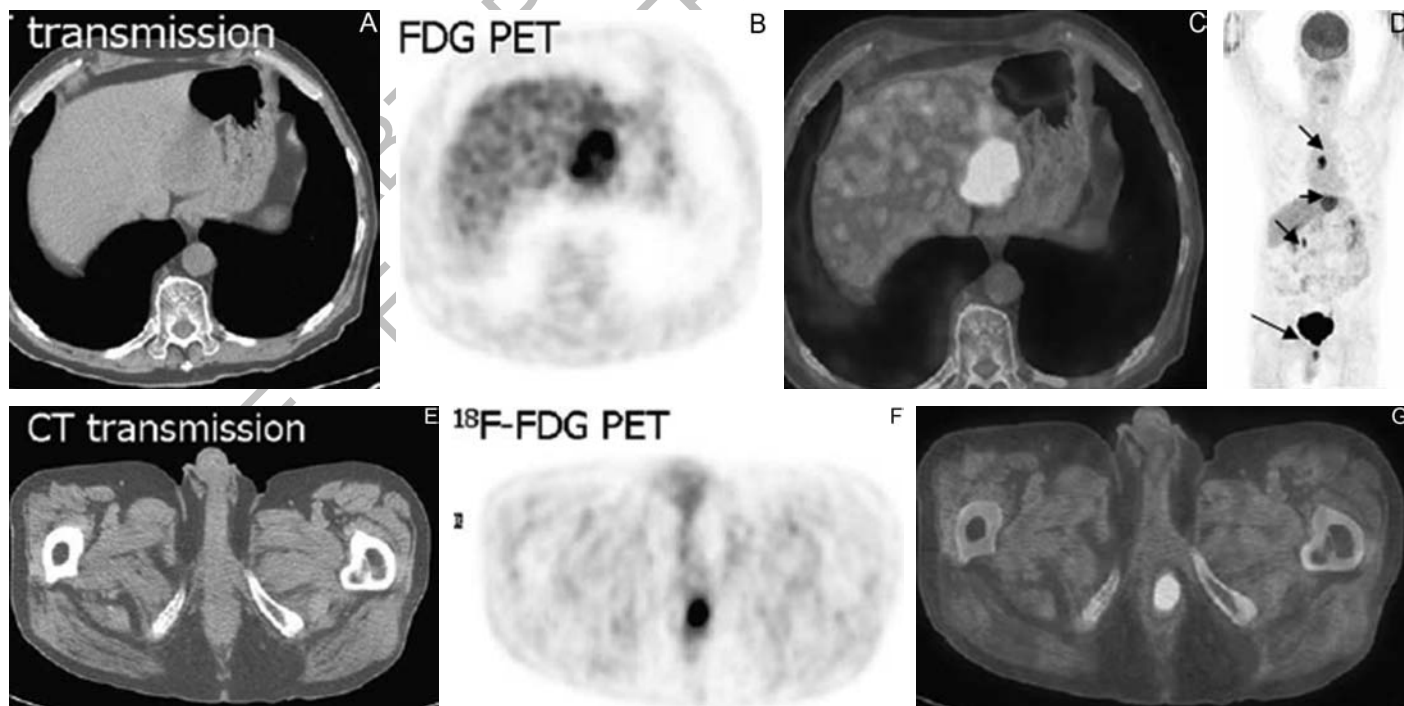
Фигура 1. А. Аденокарцином на апендикс и проксимална част на възходящо дебело черво: КТ изобразява маса в десен долен квадрант на корем. В. На РИС с OpcoScint се изобразява патологична хиперфиксация на ниво на КТ описаните промени и хиперфиксация параортално в среден абдомен. В резултат на скитинграфията терапевтичната схема е променена от операция в неoadювантна химиотерапия. (A.Markovitz et al. *Clin Nucl Med*1993;18: 685-700).

С все по-широко въвеждане в клиничната практика след 2000 г. на мултимодални хибридни нуклеарномедицински скенери (SPECT/CT, ПЕТ/КТ или ПЕТ/МРТ) стана възможно получаване на висококачествени функционални образи с точна анатомична локализация на патологични хиперметаболични огнища. Създадена е възможност за количествено определяне на пролиферативната активност на агресивния неопластичен процес чрез компютърно изчисляване както на плътността и размера, така и на функцията чрез стандартна стойност на огнищно натрупване на радиофармацевтик (SUV – standardized uptake value).^{3,21}

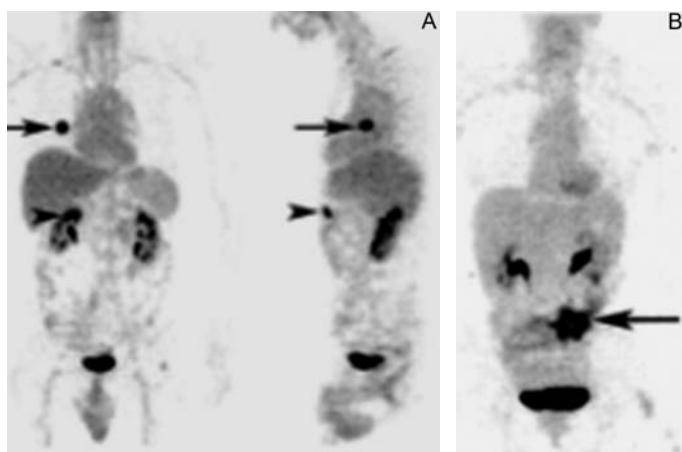
Нуклеарномедицински методи за първична диагноза и стадиране на колоректален карцином

В клиничната практика нуклеарномедицинските методи рядко се прилагат за първична локална диагностика на КРК и АК, освен при пациенти с повишен риск. За откриване на първични лезии някои автори посочват чувствителност – 90-100% и специфичност – 40-90% поради факта, че освен в неопластичните огнища, се наблюдава и неспецифично физиологично включване на радиофармацевтика в червата, във възпалителни или аденоматозни процеси.

През 90-те години на XX век се прилага радиоимуносцинтиграфия (РИС) с различни моноклонални антитела за изобразяване на първични тумори, регионални и далечни метастази, като най-често е използван ¹¹¹In-satumomab



Фигура 2. ПЕТ е проведена за изясняване на КТ-хиподензна лезия в ляв лоб на черен дроб (А). На ПЕТ и ПЕТ/КТ се установява значимо по размер хиперметаболично огнище в ляв лоб на черен дроб (В,С, D), както и интензивни хиперметаболични огнища на ниво на ректум (D, E, F), параортално до хилуса на черен дроб (D) и параезофагеално в медиастинум (D). Верифициран първичен аденокарцином на ректум с хепатална и нодуларни екстрахепатални метастази. (D. Delbeke, R.Walker. Hybrid PET/CT and SPECT/CT imaging 2010).



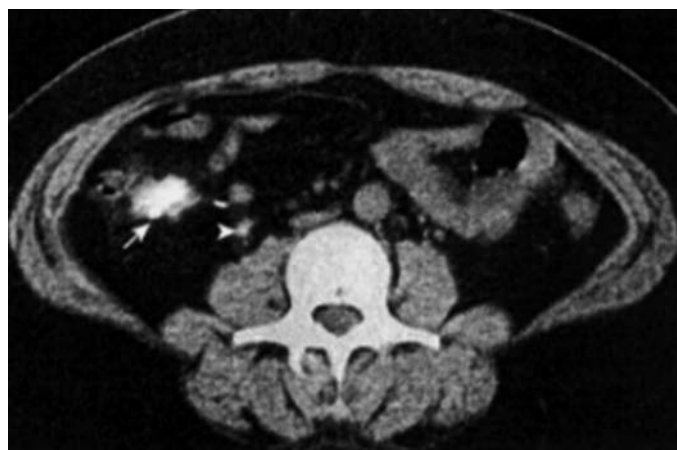
Фигура 3. А. ПЕТ е проведен за уточняване на солитарна лезия в бял дроб, верифицирана като плоскоклетъчен карцином и гладко очертано хиперметаболично огнище в транзверзално дебело черво – с верифициран тубуловилозен аденом. В. Хиперметаболично огнище с неравен спикулера контур в ляв среден абдоминален квадрант – локално авансирал аденокарцином на низходящо дебело черво (Rohren EM, et al. *Radiology* 2004; 231: 305-332).

pendetide (Oncoscint) B72.3 anti-TAG или ^{99m}Tc -arcitumomab (CEA-Scan) Fab' anti-CEA и други антитела, маркирани с ^{131}I , които са откривани в по-високи концентрации както в първичен тумор, така и в метастатични лимфни възли, висцерални метастази и рецидиви (Фиг. 1). Съчетаването на РИС с КТ показва диагностична точност до 88%.⁵

От нуклеарномедицинските методи костната сцинтиграфия остава „златен стандарт“ за ранно доклинично откриване на костни метастази, както е и метод на избор при болков синдром в кости при болни с КРК. При съмнения за следоперативни дренажни смущения или нарушения в бъбречната функция (нефротоксичност от противотуморна химио- или лъчетерапия) може да се прилага и динамична сцинтиграфия на бъбреци (като самостоятелен метод или като комбинирано динамично сканиране, предхождащо костна сцинтиграфия).

След 2000 г. мултимодалната ПЕТ/КТ навлезе широко в клиничната онкология. Изучава се нейната диагностична значимост при различни онкологични болести в сравнение други структурно-анатомични образни методи. Методът няма приложение за скрининг на КРК, но първични колоректални неоплазми могат да бъдат открити при провеждане на ПЕТ изследвания с други цели (Фиг. 2).

Установено е включване на радиофармацевтика 18FDG не само в първичното злокачествено туморно огнище, но и при възпалителни процеси и доброкачествени аденоми (Фиг. 3А-В). За диференциална диагноза между злокачествен и доброкачествен процес съществуват следните характеристики за бенигност и малигност: количествено отчитане на хиперметаболизма с определяне на SUVmax, техники за ранно и късно сканиране, за двойно контрастиране и др. Огнищната хиперфиксация се свързва с фокален процес (злокачествен или доброкачествен аденом), сегментната – с възпаление, а дифузно умереното включване по хода на червата е физиологично състояние. Изобразяването на първичната лезия зависи също от нейния размер и пролиферативен целуларитет. Установена е 90% диагностична точност на ПЕТ/КТ при изобразяване на първични лезии над 13 mm



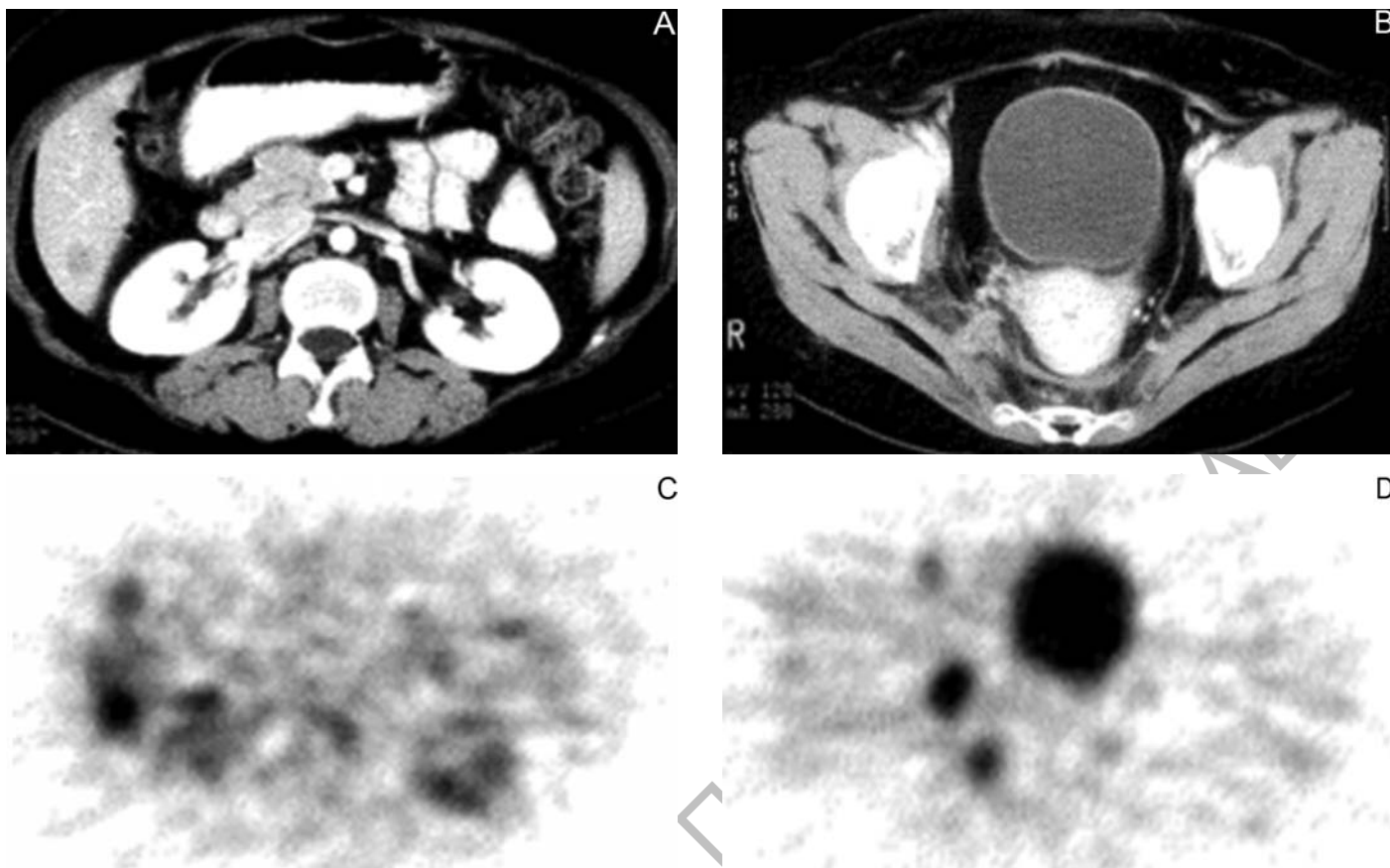
Фигура 4. На транзаксиален насложен скен от хибридно 18FDG-ПЕТ/КТ сканиране се изобразява хиперметаболична първична лезия във възходящо дебело черво и две огнища с умерен хиперметаболизъм, съответстващи на регионални лимфни възли, верифицирани като метастази от аденокарцином на възходящо дебело черво (Taylor A, In: *A clinician's guide to Nuclear medicine. ASNM 2007; 255-259*).

и не повече от 65-70% при лезии от 0.5 до 10 mm.⁷ В случаи на повишаващи се стойности на СЕА (без друга клинична проява и отсъствие на убедителни данни за локализиран неопластичен процес с ендоскопия или КТ) целотелесната 18FDG ПЕТ/КТ е метод на избор.^{7, 8, 23} Регионалните лимфни възли най-често са в непосредствена близост до първичния тумор и в случаи на ранна дисеминация в тях се установяват патоморфологично неголям брой неопластични клетки. Ето защо тези лимфни възли не са увеличени и не са патологично променени на КТ. Различни автори съобщават различна диагностична чувствителност на ПЕТ за тяхното изобразяване, варираща от 29%⁹ до 96%^{5,6} (Фиг. 4).

При първично стадиране ПЕТ/КТ има по-важно значение в случаи със съмнение за първично разпространен злокачествен процес. Незаменимо преимущество на ПЕТ е изобразяване на категории N и M (нодални, екстранодални, хепатални и други висцерални метастази) в целотелесен режим, независимо от локализацията им в човешкото тяло (Фиг. 2 и Фиг. 6А, В). Екстранодални метастази се наблюдават в 11-23% от болните при първично стадиране. При откриване на висцерални или дистални нодални метастази ПЕТ е по-голяма чувствителност от КТ. Диагностичните ограничения на ПЕТ са свързани с невъзможност за точно локализиране на метастатичните огнища в сегментите на черен и бял дроб и засегнатите групи лимфни възли. Сравнително, диагностичните възможности на ПЕТ достигат до чувствителност 97% и специфичност – 76%, а на КТ – съответно до 76% и 56%, но при съчетаване на ПЕТ с КТ може да се достигне до чувствителност и специфичност – 100% при първично стадиране на КРК.⁶

18FDG-ПЕТ/КТ за рестадиране и откриването на рецидиви при проследяване на болни с колоректален карцином

18FDG-ПЕТ/КТ е преимуществен метод за оценка на ранни рецидиви при проследяване на болни с КРК. Редица проучвания посочват по-високата чувствителност и специфичност на ПЕТ спрямо КТ при откриване на рецидив и далечни метастази (Табл. 1).^{8-10, 22, 24}



Фигура 5. Две години след оперативно лечение на аденокарцином на ректум с нарастване на CEA и СА19-9. А. КТ- хиподензна лезия в черен дроб. В. КТ-следоперативна фиброза. С. 18FDG-ПЕ - хиперметаболична метастатична лезия в черен дроб, съответстваща на КТ. D. Локорегионален рецидив (Khalkhali I et al. Nuclear Oncology. Lippincott Williams&Wilkins, 2000).

Таблица 1. Сравнение на диагностична точност на 18FDG-ПЕТ и КТ при рецидиви от КРК.

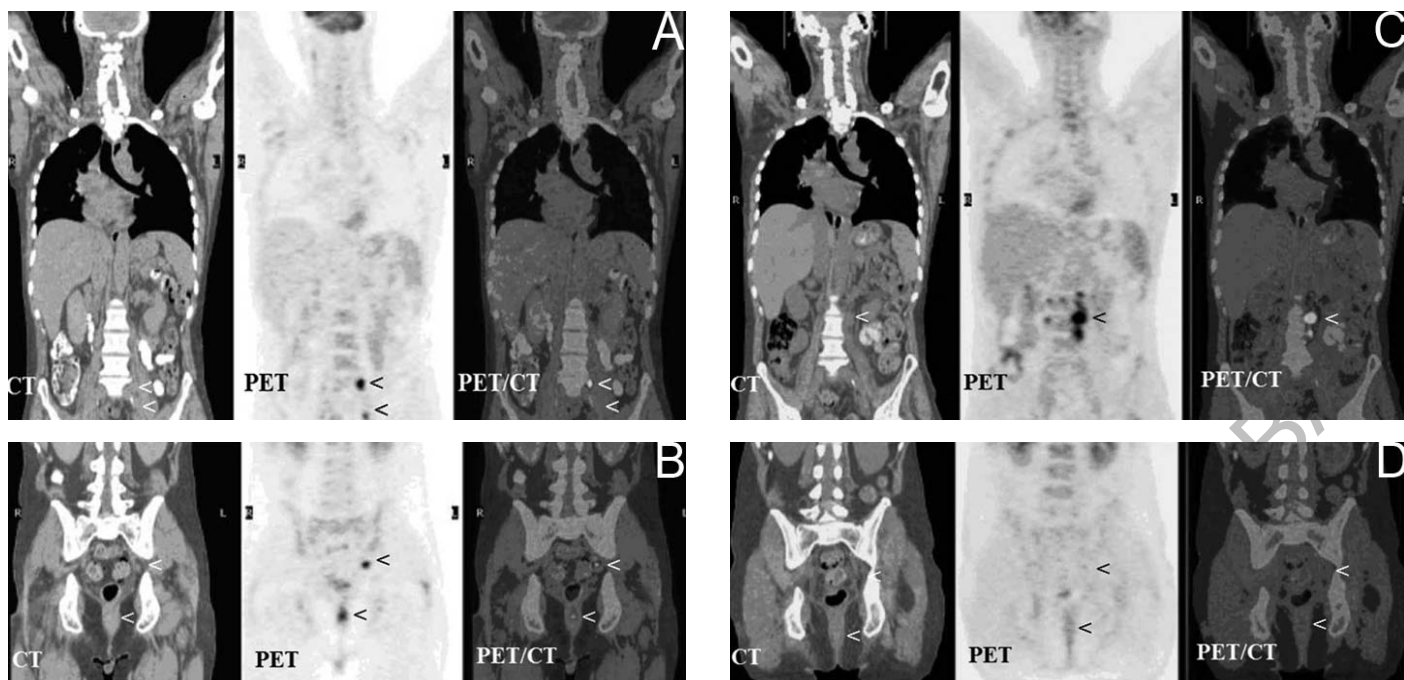
Автори	ПЕТ%	КТ%
<i>Strauss et al.</i>	100	еквивокални
<i>Ito et al.</i>	100	еквивокални
<i>Falk et al.</i>	93	60
<i>Beets et al.</i>	63	еквивокални
<i>Schiepers et al.</i>	95	65
<i>Ogynbiyi et al.</i>	90	48
<i>Ruers et al.</i>	96	84

Точната оценка на чернодробни метастази е от важно значение за прилагане на най-съвременни и високоефективни терапевтични подходи, като инвазивна интервенционална или неинвазивна перкутанна резекция, радиооблация или интраартериална емболизация с регионална химиотерапия. Нуклеарната медицина позволява оценка на степента на васкуларизация на чернодробни метастази чрез провеждане на динамична скintiграфия след въвеждане на маркирани албуминови частици ^{99m}Tc -МАА през предварително канюлиране на *a. hepatica* с поставяне на port jet. Наши резултати от 1994 г. показват висока информативност за степен на васкуларизация на метастази и временно задържане на химиотерапевтик, инжектиран след радиофармацевтичен канюлолат за получаване на по-продължителен терапевтичен ефект.¹¹

При сравнителен анализ на диагностичната точност на ПЕТ, МРТ, КТ и УЗ *E. Lin and A. Alavi* (2005) посочват чувствителност съответно 90%, 76%, 72% и 55%, при еквивалентна специфичност над 85% за всеки от методите.⁷ С повишаване на разделителната способност и висококачествените образи диагностичната точност на мултимодалните сканиращи системи достига до 100% за ранното откриване на нов тласък на болестта. Това води до дългосрочна преживяемост – 58% при болни с ранно открити и своевременно лекувани метастази.¹²

При прилагане на 18FDG-ПЕТ/КТ с интравенозно контрастно усилване за откриване на ранни рецидиви от КРК *K. Kitajima et al.* (2009) установяват чувствителност 93.2%, специфичност 95.8% и точност 94.7% спрямо съответно 89.2%, 94.8% и 92.4% при диагностика с ПЕТ/КТ без интравенозен контраст.¹³ При перитонеалните рецидиви чувствителността на ПЕТ е над 88%, а на КТ – до 38%. При пациенти с непрекъснато нарастващи стойности на серумни туморни маркери (CEA и/или СА19-9) и липса на убедителни клинични и КТ-данни за рецидив, ПЕТ/КТ е метод на избор. Установена е правопрпорционална зависимост между повишени нива на CEA и изобразени на ПЕТ метастатични огнища (Фиг. 5). 18FDG-ПЕТ/КТ показва по-добри диагностични резултати от имуносцинтиграфия с ^{99m}Tc -anti-CEA и ^{111}In -Oncoscint.¹⁴

При проведен мета-анализ *R. Huebner et al.* установяват, че 18FDG-ПЕТ/КТ води до промяна в терапевтичния подход



Фигура 6. А-В. На КТ се вижда еквивокално огнище на ниво на граница на анус и ректум. На ПЕТ и ПЕТ/КТ се установява малка първична лезия на граница на анус и ректум и на ниво на парааортални лимфни възли. Верифициран е аноректален карцином с лимфни метастази. С-Д. Пълен терапевтичен контрол на предходните лезии и поява на рецидив в парааортални лимфни възли.

при 29% от пациентите с КРК, а *S. Gambhir et al.* съобщават за промяна в стадия и терапията при 915 пациенти - 32% от изследваните с ПЕТ, което води до индивидуализиране на лечението и по-добра икономическа ефективност.^{15, 16} При проучване на преживяемостта на болни с КРК, група от 60 експерти посочват решаваща роля на 18FDG-ПЕТ/КТ за промяна на клиничния стадий при 42% (определен по-напреднал стадий при 80% и по-ранен – при 20%) и за промяна в лечебния план при 60% от изследваните. При 41% планираното оперативното лечение е заменено с лъче- или химиотерапия.

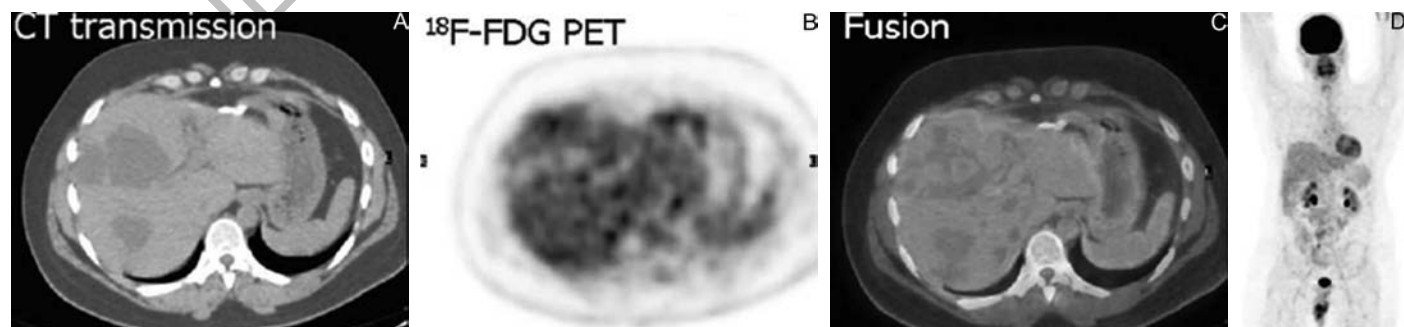
При отчитане на метастатична химиочувствителност 18FDG-ПЕТ/КТ показва незаменим принос (Фиг. 6С, D) и позволява подбор на най-ефективни лекарствени противотуморни терапевтични режими при болни с авансирал КРК, давайки възможност за подобряване на прогнозата при 10-20%.¹⁷ Нормализиране на 18FDG-натрупване след химиотерапия по повод на чернодробни метастази е постигнато само при 15% от болните. Тези резултати са получени след патоморфологична верификация след резекция на метастатични лезии.¹⁸

Фалшиво отрицателни резултати от 18FDG-ПЕТ/КТ могат да се наблюдават в муцинозни хистологични варианти (Фиг. 7).

Установено е подобряване на преживяемостта при болни с КРК, в терапевтичната схема на които е приложена и комбинация от химиолъчетерапия. Сравнен с широко прилаганата КТ, 18FDG-ПЕТ/КТ позволява по-добро мишенно планиране за лъчелечение и позволява и по-прецизна оценка на терапевтичния отговор.¹⁹ При болни с 69% терапевтичен отговор се установява по-дълъг период, свободен от рецидив и по-висока преживяемост в сравнение с тези с отговор до 37%.²⁰

Диагностичен алгоритъм за приложение на ПЕТ и ПЕТ/КТ при колоректален карцином

Въз основа на проучвания за диагностично приложение на 18FDG-ПЕТ/КТ и други нуклеарномедицински методи в клиничната онкология е целесъобразно те да бъдат включени в диагностичния алгоритъм при КРК. Прилагане на 18FDG-ПЕТ/КТ се обсъжда в диагностичния алгоритъм при КРК при следните случаи:



Фигура 7. ПЕТ/КТ е проведена една година след оперативно лечение по повод дебелочревен аденокарцином, нарастване на серумни нива на СЕА и СА19-9 и КТ-данни за множествени хиподенсни лезии в черен дроб (А) и „студени“ зони без включване на 18FDG – фалшиво отрицателен резултат за чернодробни метастази при муцинозен хистологичен вариант.

(1) при първичностадиранесъс съмнение за метастатичен процес (T+ N+ M+), при неубедителни резултати от конвенционални образни методи; (2) при повишаване на туморни маркери СЕА/СА19-9 и окултен рецидив, недиагностициран с конвенционални образни методи; (3) за рестадиране на болни в период на проследяване или при очакване на резектабилни метастази; (4) за диференциална диагностика на локорегионален рецидив от постоперативна фиброза; (5) за оценка на химиочувствителност на туморните лезии в целотелесен режим на сканиране и количествено определяне на метаболитен терапевтичен отговор; (6) за повишаване на ефективността на клиничното мишенно планиране при лъчелечение.

При КРК 18FDG-ПЕТ/КТ не се прилага за скрининг и ранна диагностика или при доказано генерализирано

разпространение с конвенционални методи за TNM-изобразяване.

Други нуклеарномедицински образни методи при колоректален карцином

Тук влизат в съображение следните техники: (1) прилагане на интраартериална емболизация с ^{99m}Tc -ММА за оценка на васкуларизация на хепатални метастази при провеждане на регионална химиотерапия; (2) прилагане на костна сцинтиграфия при съмнение за костни метастази; (3) оценка на нефротоксичност след прилагане на химио- и лъчелечение или следоперативни дренажни нарушения на отделителната бъбречна функция чрез провеждане на динамична бъбречна сцинтиграфия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валерианова З, Вуков М и Димитрова Н. Заболяемост от рак в България. Национален раков регистър. Национална Болница по онкология. София 2010.
2. Димитров В, Куртева Г. Злокачествени тумори на храносмилателния тракт. В: Онкология 2001. Ред. И. Черноземски и Т. Шипков. Сиела. София, 2001; 414-431
3. Костадинова И, М. Гарчева. ПЕТ И ПЕТ-СТ при колоректалните карциноми. В: Хирургически интервенции в проктологията. Ред. Н. Яръмов. София, 2011
4. Piperkova E, B Raphael, M Altinyay, et al. Impact of PET/CT on initial staging, restaging and treatment management of anal cancer: A clinical case. *Journal of BUON* 2006; 11 (4): 523-527
5. Taylor A, Schuster D, Alazraki N. Colo-rectal carcinoma. In: A clinician's guide to Nuclear medicine. *ASNM* 2007; 255-259
6. Rohren EM, Turkington TG and Coleman RE. Clinical applications of PET in Oncology. Special review. *Radiology* 2004; 231: 305-332
7. Lin EC, Alavi A and Cheng E. Colo-rectal cancer. In: PET and PET/CT. A Clinical Guide. E.C. Lin and A. Alavi (Eds). Thieme. New York-Stuttgart. 2005: 249-253
8. Delbeke D and Walker RC. Colorectal cancer. In: Hybrid PET/CT and SPECT/CT Imaging. (Eds) Delbeke D and Israel O. Springer. LLC. 2010:261-292.
9. Abdel Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM et al. Staging of primary colo-rectal carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998; 206: 755-760
10. Khalkhali I, Maublant J, S. Goldsmith. Nuclear Oncology. Lippincott Williams&Wilkins. 2000.
11. Piperkova E, G. Kurteva, A. Grueva, N. Braikov, P. Kurtev. Role of ^{99m}Tc -albumine microspheres for assessment of vascularisation of liver metastases in patients with colorectal carcinoma. *Radiologia Diagnostica* 1994; 5 (5): 323-327
12. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Survival of patients evaluated by FDG PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: A prospective database study. *Ann Surgery* 2001; 233: 320-321
13. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E et al. Performance of integrated FDG PET/contrast enhanced CT in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: Comparison with integrated FDG PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Eur J Nuc Med Mol Imaging* 2009; 36: 1388-1396
14. Wilkomm P, Bender H, Bangard M, et al. FDG-PET and immunoscintigraphy with ^{99m}Tc -labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colo-rectal carcinoma. *J Nuc Med* 2000; 41: 1657-1663
15. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A metaanalysis of the literature for whole-body FDG-PET detection of colorectal cancer. *J Nuc Med* 2000; 41: 1177-1189
16. Gambhir SS, Czernin J, Schimmer J, et al. A tabulated review of the literature. *J Nuc Med* 2001; 42 (Suppl): 9S-12S
17. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2005; 10: 250-261
18. Tan MC, Linehan DC, Hawkins WG, et al. Chemotherapy induced normalization of FDG uptake by colorectal liver metastases does not usually indicate complete pathologic response. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1112-1119
19. Anderson C, Koshy M, Staley C, et al. PET-CT Fusion in radiation management of patients with ano-rectal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 155-162
20. Guillem JG, Moore HG, Akhurst T, et al. Sequential preoperative 18-fluorodeoxyglucose-Positron Emission tomography assessment of response to preoperative chemoradiation: A means for determining lonterm outcomes of rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 1-7
21. De Geus-Oei LF, Ruers TJ, Punt CJ, et al. FDG-PET in colorectal cancer. *Cancer Imaging* 2006; 6: S71-81
22. Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, et al. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 779-784
23. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: The utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001; 37: 862-869
23. Chessin DB, Kiran RP, Akhurst T, Guillem JG. The emerging role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of primary and recurrent rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 948-956

ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА ЕНДОКАВИТАРЕН УЛТРАЗВУК ЗА СТАДИРАНЕ НА КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Людмила Танкова, д.м.н.

Клиничен център по гастроентерология,
УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Диагностична стойност на ендокавитарен ултразвук за стадиране на колоректален карцином

доц. д-р Людмила Танкова, д.м.н.

Обзор: Ендокавитарният ултразвук е „златен стандарт“ за определяне на локалния стадий на ректалния карцином (РК). Точността на метода за определяне на локалната туморна инвазия (Т-стадий) варира от 80% до 95%. Туморната инвазия по-често се надценява, предимно при Т2 карциноми, диагностицирани с ендоехография като Т3 поради наличие на дезмопластична реакция или ятрогенно възпаление, което имитира инвазия. Методът е по-малко точен при определяне на статуса на лимфни възли – съобщава се средна точност от 75%. Ендокавитарната ехография (ЕЕ) е полезна

РАЗВИТИЕТО през последните двадесет и пет години на нови хирургични техники и неoadювантни терапевтични режими изисква точно стадиране на ректалния карцином (РК) с оглед осигуряване на адекватна терапия и предпазване от излишна медикация.

През 1957 г. *J.Wild and J.Reid* първи визуализират ректалната стена чрез ултразвукова сонда в ректум. Ендокавитарната ехография (ЕЕ) се въвежда в клиничната практика за определяне на стадия на РК през 1983 г.¹

Техника на изследване

Ендокавитарният ултразвук за изследване на долен гастроинтестинален тракт е известен още със синонимите *ендокавитарна ехография (ЕЕ), трансректална ехография, ендолуменна ехография, ендоскопска ехография*. Използват се предимно ригидни неоптични инструменти (радиални, линейни и многопланови). По-рядко се прилагат флексибилни ехокопоскопи с предна оптика и високочестотни катетър-минисонди, които се въвеждат през биопсичен канал на конвенционални ендоскопи. Най-често се използват ултразвукови честоти от 5 до 15 МНз, осигуряващи много добра резолюция при ограничена пенетрация на ултразвука.

Ендокавитарната ехография се осъществява при пълен пикочен мехур в ляво странично положение на

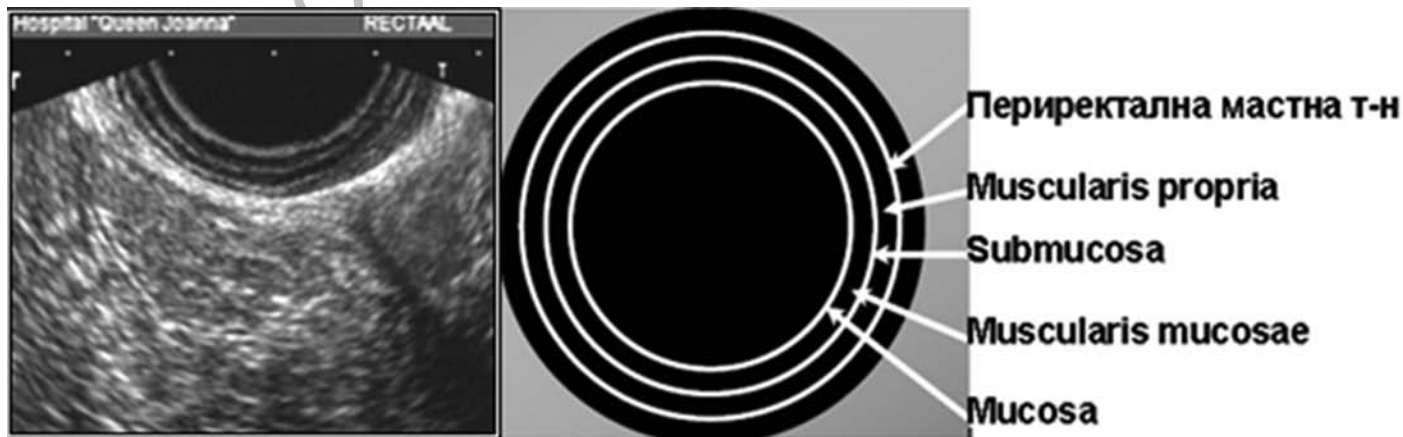
при изследване на аденоми за фокуси на малигненост, за оценяване на туморен отговор при неoadювантна терапия, както и при постоперативно проследяване на пациенти след радикална резекция за РК. Триизмерната ЕЕ преодолява някои недостатъци при определяне на стадия с двуизмерна ехография и подобрява точността на метода. Насочената под ехоендоскопски контрол тънкоиглена аспирационна биопсия е от полза за своевременно откриване на локален рецидив на РК и за потвърждаване на метастатични периректални лимфни възли.

пациента със сгънати тазобедрени и коленни стави. Предварителната подготовка включва очистителна клизма около два часа преди изследване. Обикновено не се използва обща анестезия или седирание, освен в случаи със значима болезненост. Процедурата трае от 5 до 15 минути. След ориентировъчно дигитално ректално изследване покритият с кондом или балон трансдюсер се намазва с контактен гел и се въвежда в ректума. С цел осигуряване на по-добър акустичен контакт (когато сондата е вече в ректум) в балона се вкарват около 50 ml вода. Сканирането се осъществява на дълбочина до 12-15 cm от аналния ръб.

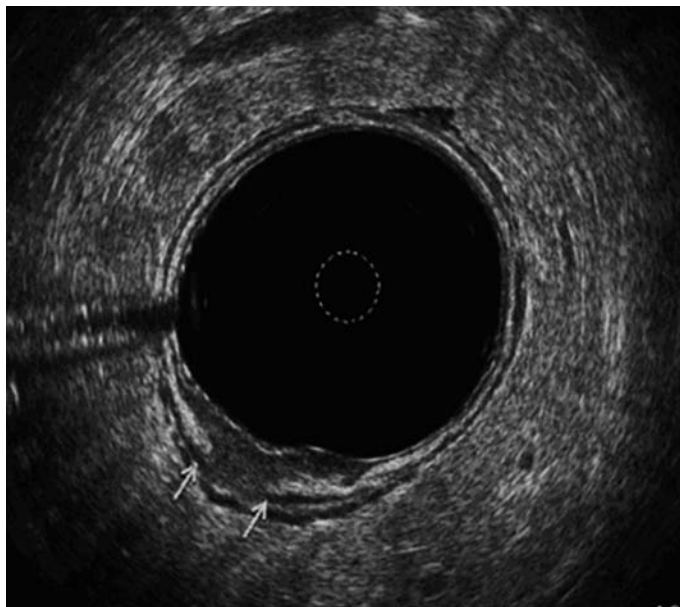
Стадиране на първичен тумор

Ендокавитарна ехография се прилага за определяне на локален стадий на РК и анален карцином (АК). Карциноми на дебело черво обикновено не се стадират с ЕЕ, тъй като лечението включва хирургична резекция, която осигурява дефинитивно анатомично стадиране.

Методът оценява следните параметри: трансверзален размер на тумор, разстояние от анален ръб, състояние на анален сфинктерен апарат и стадий на тумора. Ехографски ректалната стена има слоист строеж и се изобразяват пет слоя с редуваща се ехогенност (*Фиг. 1*).¹ Първият хиперехогенен слой към лумена съответства на повърхностния лигавичен слой (*mucosa*). Вторият



Фигура 1. Нормален ехографски образ на ректалната стена с пет алтерниращи слоя (два хипоехогенни и три хиперехогенни).



Фигура 2. Карцином на ректум – стадий Т2. Прекъсване на трети (хиперехогенен) слой, съответстващ на субмукоза (стрелки).

слой (хипоехогенен) съответства на дълбокия жлезист лигавичен слой (mucosa + muscularis mucosae). Третият слой (хиперехогенен) отговаря на подлигавичния слой (submucosa). Четвъртият слой (хипоехогенен) съответства на собствения мускулен слой (muscularis propria). Петият слой (хиперехогенен) отговаря на серозата или периректална мастна тъкан

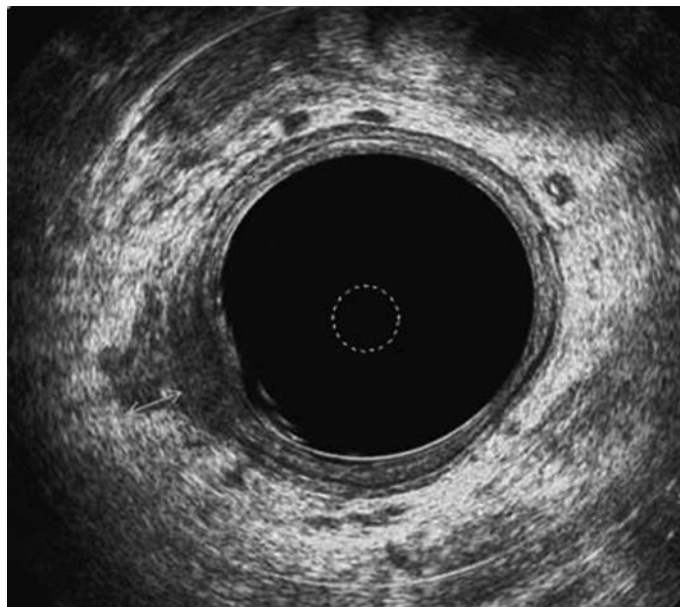
Ендоехография на анален канал позволява оглед на сфинктерния комплекс. В горните две трети на аналния канал се вижда вътрешният анален сфинктер с хомогенна хипоехогенна структура с дебелина 2-3 mm. В дисталната му част се изобразява външният анален сфинктер със смесена, предимно повишена ехогенност, по-неясно очертан, по-широк и разположен непосредствено отвън на вътрешния сфинктер.

Ендовагиналната ехография е ценно допълнение към ЕРЕ за определяне на стадия на РК.² Методът предлага ценна информация за състояние на аналните сфинктери и е единствена алтернатива за изследване при жени със стенозиращи тумори, както и за следоперативно проследяване след абдоминоперианална ексцизия на ректум или след предна резекция и постоперативна стеноза на ректум. Методът се прилага и при необходимост от допълнителна информация или неубедителен образ при ендоректално изследване.²

Ендоректалната и ендовагиналната ехография чрез ясното изобразяване на сфинктерния апарат позволяват да се прецени интегритета на аналните сфинктери и наличието на инфилтрация, което да улесни решението на хирурга за сфинктер-съхраняваща операция.

Ехографският образ на РК е хипоехогенна хетерогенна лезия с неравни контури, прекъсваща слоевете на чревната стена.^{1,3}

Оценка на Т-стадий. При ЕРЕ се различават отделни слоеве на стената. Т-стадий на тумора се оценява както следва¹: (а) еТ0 – бенигни неинвазивни лезии, ограничени в мукоза; (б) еТ1 – тумор, ограничен в мукоза и/или субмукоза



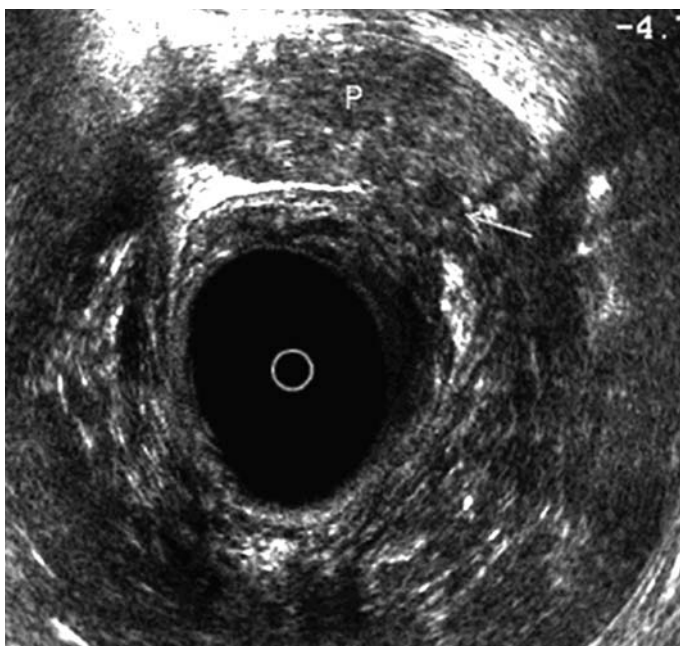
Фигура 3. Карцином на ректум – стадий Т3. Разпространение към периректална мастна тъкан (стрелка).

(ангажирани са първите три ехографски слоя); (в) еТ2 – туморът пенетрира през собствения мускулен слой, но остава ограничен в ректалната стена (има пълно прекъсване на субмукозата, често със задебеляване на външния хипоехогенен слой) (Фиг. 2); (г) еТ3 – туморът преминава през цялата дебелина на стената и инвазира периректални тъкани (неравни външни очертания на четвърти слой, съответстващ на мускулен слой) (Фиг. 3); (д) еТ4 – тумор, инвазиращ съседни органи (пикочен мехур, простатна жлеза, семенни мехурчета, задна вагинална стена, матка, тазова стена или сакрум) (Фиг. 4). Префиксът „е“ уточнява, че се касае за ехографска оценка на стадия.

Точността на ЕРЕ за определяне на локална туморна инвазия варира от 80% до 95%.^{4, 5} Преглед на всички публикации през периода 1985-2003 г. обхваща 4118 случая и съобщава средна точност на метода – 85%.⁶ Установява се, че по-ниските резултати са в по-късни проучвания и че точността на изследването е обратно пропорционална на обема на проучването. По-скорошни проучвания съобщават по-ниски диагностични възможности, което вероятно се дължи на широко приложение на метода от по-неопитни изследователи.

Основен недостатък при ендоехографското стадиране е надценяване на туморна инвазия. Най-често е надценяване на Т2-карциноми, диагностицирани като Т3 поради наличие на спонтанно (дезмoplastична реакция) или ятрогенно възпаление, което имитира инвазия.^{3, 5, 7} Надценяването може да бъде резултат и от предоперативни биопсии поради възникване на хематоми и нарушаване на ехографската анатомия. Има трудности при различаване на тумори с дълбока инвазия в мускулния слой от такива с микроскопска инвазия в периректална мастна тъкан.

Източници на грешки при определяне на Т-стадия на РК са: (1) надценяване на стадия поради реактивни промени в съседство (реактивно възпаление, постбиопсично възпаление, дезмoplastични промени)⁷; (2) косо или тангенциално сканиране на тумора; ъгълът на сканиране влияе на амплитудата



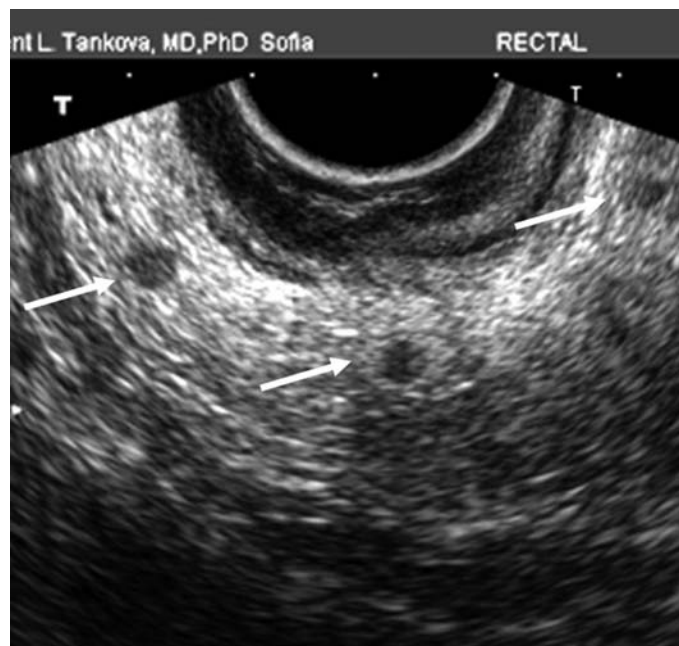
Фигура 4. Карцином на ректум – стадий Т4. Тумор, инфилтриращ простатна жлеза (P) (стрелка).

на отразените еха; ултразвуковите вълни не винаги преминават перпендикулярно през тумора, което води до неясно разграничаване на отделни слоеве на стената; например при локализация на процеса върху гънки на *Hauston* или до анален канал се затруднява оптималното позициониране на сондата^{7, 8}; (3) недобро почистване на ректум със задържани фекалии и въздух може да имитира по-дълбока инвазия^{1, 5}; (4) при обемисти тумори; в тези случаи трансдюсерът трябва да се постави отстрани, в основата на екзофитната лезия, а не върху повърхността, за да се намали отслабването на ултразвук и да се избегне компресия с последваща деформация на стената и интерпретация за по-дълбока инвазия^{3, 7}; (5) стенолитични лезии не позволяват цялостно изследване на тумора, което може да доведе до подценяване на инвазия в недостижимата проксимална част на тумора; в тези случаи може да се приложат катетър-сонди през стандартни ендоскопи.^{7, 8}

Съществен недостатък на ЕРЕ е субективност при интерпретация на образите, зависимост от опита на изследващия и невъзможност да се изобрази мезоректална фасция.^{3, 7, 8}

Оценка на N-стадий. Преобладава становище, че методът е по-малко точен при определяне статуса на лимфни възли, отколкото при определяне на туморна инфилтрация. Ехографската характеристика, предполагаща метастатичен лимфен възел, е: (1) хипоехогенен образ, (2) кръгла форма, (3) перитуморна локализация и (4) размер над 5 mm (Фиг. 5). Точността на ЕРЕ варира от 60% до 83%.³⁻⁵

Според мета-анализ, включващ повече от 2 700 пациента, чувствителността на метода при определяне на N-стадий е 73.2%, а специфичността – 75.8%.⁹ Анализ на публикации върху 4118 пациенти съобщава средна точност 75%.⁶ При РК около 50% от метастатичните лимфни възли, идентифицирани хистологично, са по-малки от 5 mm, а до 8% може да са по-малки и от 2 mm; ЕРЕ може да пропусне до 20% от тези малки лимфни възли.^{3, 7} Предимство на флексибилните сонди е достъпът до илиачната зона за



Фигура 5. Ехографски образ на три метастатични лимфни възли (стрелки).

търсене на аденопатия, тъй като тези лимфни възли се запазват при стандартна тотална мезоректална ексцизия.

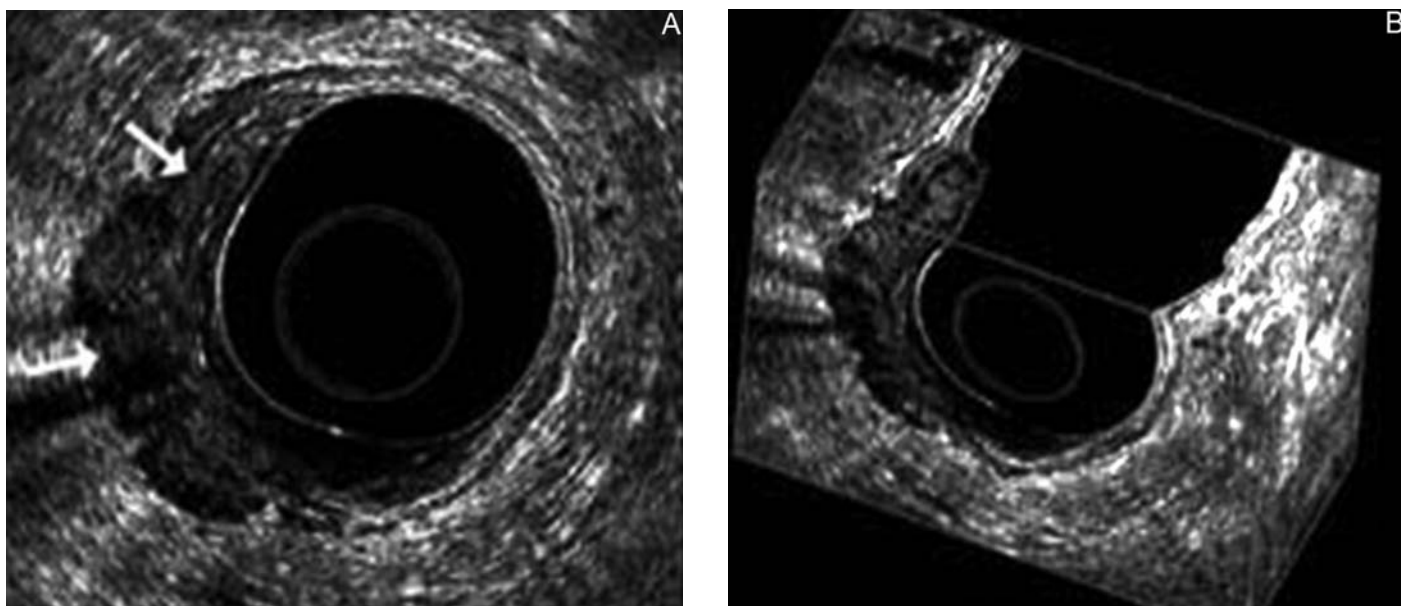
Днес ЕРЕ се счита за „златен стандарт“ за предоперативна оценка на РК.³⁻⁹ Процедурата е относително евтина, осъществява се лесно, толерира се добре от пациентите. Резултатите могат да бъдат интерпретирани и дискутирани още по време на изследване.

Редица проучвания сравняват образните техники, за да определят най-подходящия метод за предоперативно стадирание на РК. Системен обзор върху проучвания за приложение на ЕРЕ и магнитно-резонансна томография (МРТ) за локално стадирание на РК (1984-2004) заключава, че двете техники имат допълваща роля при оценка на туморна инвазия. Ендоректалната ехография е по-точна при ранни лезии и показва обща точност – 82%, докато МРТ е с обща точност – 76% и е полезна за по-авансирани случаи.⁵ Ултразвуковият метод осигурява по-точно стадирание за подвижни T1 и T2-лезии, докато МРТ е по-точна при фиксирани локално авансирани тумори. Двата метода показват сравними диагностични възможности при стадирание на тумора, като засега по-евтин метод е ЕРЕ.

Понастоящем локорегионално стадирание с ЕРЕ и/или МРТ, от една страна, и изследване за далечни метастази с компютър-томография (КТ) или позитронно-емисионна томография (ПЕТ/КТ), от друга страна, представляват най-добър подход за точно клинично стадирание.

Рестадиране след неoadювантна терапия

Неoadювантната терапия на РК води до туморна регресия/некроза, възпалителни и фиброзни промени в ректална стена. Поради пострадиационен оток, некроза и фиброза всички образни методи показват намалена рестадиращата точност след предоперативно лъчелечение.³ Точността на ЕРЕ за T-стадий след химиолъчетерапия е само 48%. За определяне на N-стадий точността е 77%.¹⁰



Фигура 6. (А) Карцином на ректум – стадий Т3. (В) Триизмерно изображение.

Постоперативно проследяване след радикална резекция за ректален карцином

Редица проучвания показват, че ЕРЕ е точен метод за своевременно откриване на рецидивен тумор в или близо до анастомоза.^{3,11} Не са ясно определени оптималните интервали за проследяващи ендоректални ехографии. Тъй като рискът за локален рецидив е най-висок в първите две години след операция, препоръчва се извършване на ендоскопска ехография на всеки 3-6 месеца през първите две години след резекция.

Аспирационна биопсия, насочена под ендоехографски контрол

Аспирационната биопсия, насочена под ендоехографски контрол, се осъществява с по-добър успех при линейни сонди поради възможност за проследяване на хода на иглата. Някои автори използват трансверзално сканиращи мултипланови сонди, за да се изобрази анатомията и да се проследи иглата лонгитудинално. С този метод се повишава специфичността и точността на ехографията за потвърждаване на малигнен характер на лимфни възли и доказване на локален рецидив.^{11,12} Насочената тънкоиглена аспирация подобрява точността на определяне на N-стадий. Това е валидно за лимфни възли, които не са в непосредствена близост до тумора, тъй като преминаването през първичен тумор може да доведе до фалшиво положителни резултати. Наличието на малигнени илиачни лимфни възли представлява стадий М1, което е от значение за хирургично поведение при тези пациенти. Флексибилните ехоендоскопи с възможност на тънкоиглена биопсия имат предимства над ригидните ректални сонди, които не могат да се въведат в дебелото черво до ниво на илиачни лимфни възли.

Триизмерна ендоректална ехография

Триизмерната ЕРЕ има някои предимства пред стандартен ендокавитарен ултразвук. Методът осигурява по-добра

визуализация на туморния обем и пространствена информация за връзката с околните анатомични структури. Генерирането на стереоскопски образи позволява измерване и визуализация на някои анатомични признаци, което редуцира интерпретационни грешки: например улеснява се различаване на лимфни възли от кръвоносни съдове. Увеличава се прецизността при извършване на биопсии, насочени под ендоехографски контрол. Триизмерната реконструкция на ректалните тумори установява конични протрузии, като израз на инфилтрация в дълбочина на стената; броят на тези вдавания корелира със степента на инфилтрация. При стадиране на РК методът превъзхожда КТ и двуизмерната ЕРЕ. Точността за T-стадий е съответно 78% за триизмерна ЕРЕ, 69% – за двуизмерна и 57% – за КТ, а точността при N-стадиране е съответно 65%, 56% и 53%.¹³ Грешки при интерпретация на образите са намерени в 47% при двуизмерна ЕРЕ и в 65% при триизмерна ЕРЕ.¹³ Уникално предимство на триизмерната ЕРЕ е възможност за определяне обема на тумора. Чрез измерване на промяната му преди и след химиолъчетерапия методът спомага за предсказване на терапевтичния отговор.

Заклучение

Ендоректалната ехография се препоръчва като метод на избор за определяне на стадия на РК. Ендокавитарният ултразвук се препоръчва при ранни стадии (T1, T2) за планиране на локално хирургично лечение и при авансирани тумори (T3-4) – за селекция за неoadювантна терапия (*степен на препоръчителност А*).

При АК или нисък РК се препоръчва ендокавитарен ултразвук за оценка на аналните сфинктери (*степен на препоръчителност В*).

След радикална операция за РК се препоръчва ЕРЕ на шестмесечни интервали през първите две години след резекция (*степен на препоръчителност С*).

ЛИТЕРАТУРА

- Hildebrandt U, et al. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1985; 28:42-46
- Berton F, et al. Perspective on the role of transrectal and transvaginal sonography of tumors of the rectum and anal canal. *AJR* 2008; 190:1495-504.
- Edelman BR, et al. Endorectal ultrasound: its role in the diagnosis and treatment of rectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2008; 21:167-77
- Schaffzin DM, et al. Endorectal ultrasound in the preoperative evaluation of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4: 124-132

5. Skandarajah AR, et al. Preoperative loco-regional imaging in rectal cancer. *ANZ J Surg* 2006; 76: 497-504
6. Harewood GC. Assessment of publication bias in the reporting of EUS performance in staging rectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 808-816
7. Kav T, et al. How useful is rectal endosonography in the staging of rectal cancer? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 691-697
8. Samee A. Current trends in staging rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 828-834
9. Puli SR, et al. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 254-265
10. Vanagunas A, et al. Endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 109-112
11. Lohnert MS, et al. Effectiveness of endoluminal sonography in the identification of occult local rectal cancer recurrences. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 483-491
12. Shami V, et al. Clinical impact of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the management of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 59-65
13. Kim JC, et al. Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. *Am J Surg* 2006; 192: 89-97

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА - АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА АНАЛНА ИНТРАЕПИТЕЛНА НЕОПЛАЗИЯ

доц. д-р Светлана Христова, д.м.

Централна лаборатория по клинична патология,
УМБАЛ Александровска – София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Прогностична стойност на анална интраепителна неоплазия

доц. д-р Светлана Христова, д.м.

Обзор: По данни от световната статистика през последните десетилетия заболеваемостта от карцином на аналния канал значително е увеличена. Това е повод за по-системни проучвания на етиопатогенеза, класифициране и ранна диагностика на прекурсорни лезии, носещи общо наименование *анална интраепителна неоплазия* (АИН). Доказано е основно значение на HPV-инфекция (предимно тип 16) за развитие на епителни дисплазии в анална област, които понастоящем се класифицират по две схеми: ниско-/високосте-

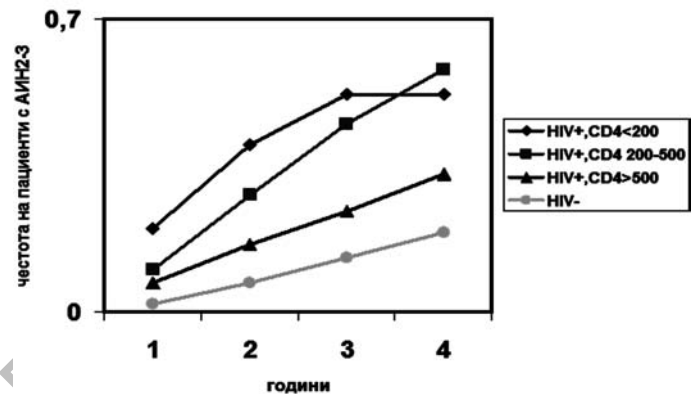
ТУМОРИТЕ на ануса произхождат от лигавица на терминална част на дебело черво и са локализиращи в аналния канал. Независимо че са относително рядко регистрирана болест, през втората половина на XX век се установява значително увеличаване на заболеваемостта в световен мащаб, но предимно сред населението в урбанизирани държави на Европа и Америка.¹⁻⁵ По данни на SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) за 2009 г. Анален карцином (АК) е установен при 5 290 пациента (2 100 мъже и 3 190 жени), което съответства на заболеваемост 1.4/100 000 при мъже и 1.7/100 000 при жени. Женската част от населението е с по-висока честота на заболеваемост във възрастовата група над 50 години, докато при мъже тя е между 20 и 49 години. Епидемиологични проучвания за периода 1973-2000 г. определят разлики в заболеваемостта според расово разпределение: рязко повишаване на случаи с АК при мъже от черната раса, следват мъже и жени от бялата раса и жени от черната раса по низходяща честота.⁴⁻⁶

Отделна високорискова група включва различни фактори, свързани с брой на сексуални партньори, анален коитус и налични полово трансмисивни инфекции, с водещо значение на човешки папиломен вирус (HPV) и човешки имунодефицитен вирус (HIV). При хомосексуални мъже е установен до 34 пъти по-висок риск за развитие на АК. Допълнителни рискови фактори у жени са високостепенна вуларна интраепителна неоплазия и вуларен или цервикален карцином.^{4,7, 8} В преобладаващи случаи развитието на АК е пряко свързано с инфекция с HPV, като наличие на HPV-геном се доказва в 80-85% от болелите.⁹

Прекурсорни лезии – анална интраепителна неоплазия (АИН)

Основни доброкачествени процеси при хронична HPV-инфекция са остри кондилони на периаанална кожа и дистална част на анален канал. Преканцерозните промени са локализиращи в епитела на преходната или плоскоклетъчната зона на ануса и се обозначават като *дисплазия*, *карцином in situ* или *анална плоскоклетъчна интраепителна неоплазия* (АПИИ). Наличните подобни епителни промени в периаанална кожа носят наименованието *периаанална плоскоклетъчна интраепителна неоплазия* (ППИИ), съответстваща на болест на *Bowen*.¹⁰ Терминологията понастоящем не е уеднаквена. American Joint Committee on Cancer (AJCC) препоръчва да се използват две степени на морфологично градиране: нискостепенна/високостепенна

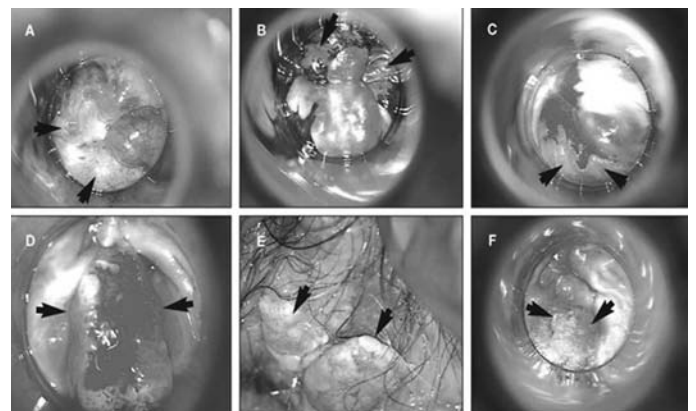
пенна анална плоскоклетъчна интраепителна неоплазия, или АИН I-III. Множество проучвания показват, че високостепенните АИН са по-чести и с по-висок риск за малигнена трансформация при пациенти с паралелна HIV-инфекция или при HIV-негативни, но от високорискови групи. Методите за диагностика на АИН включват високочувствителна аноскопия, цитология и биопсично хистологично изследване. Оценката на анални цитонамазки се препоръчва само като ориентировъчен или скринингов метод.



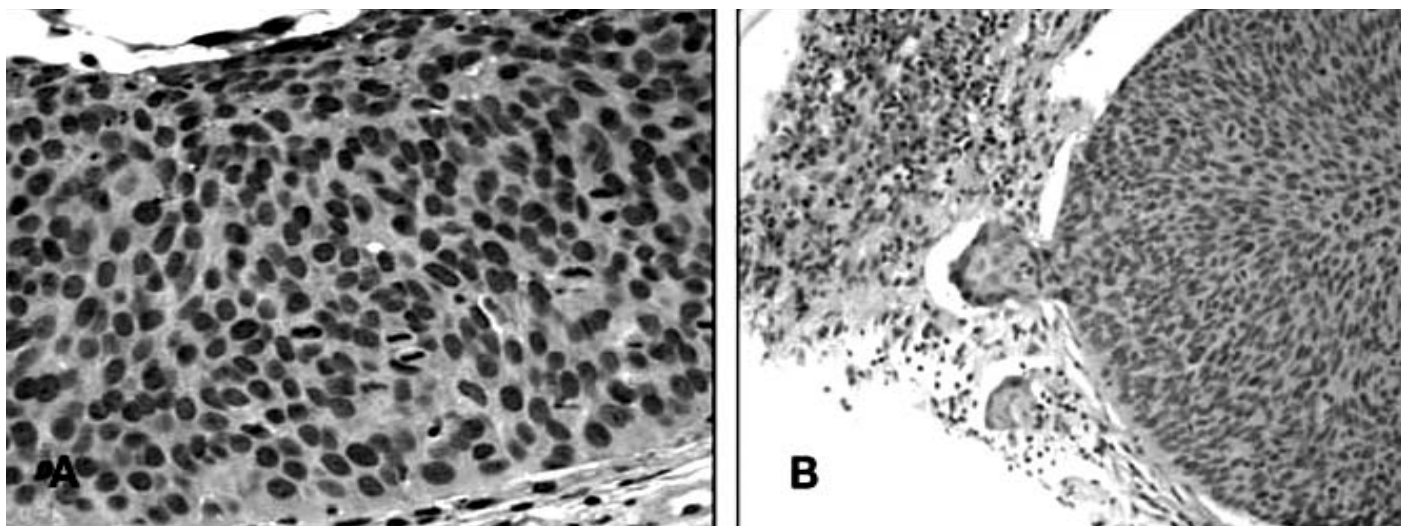
Фигура 1. Сравнително представяне на честота на АИН2 и АИН3 при HIV-позитивни/негативни хомосексуални мъже според ниво на CD4+ клетки/μL, проследено за четиригодишен период.²⁶

плоскоклетъчна интраепителна лезия. Класификацията на СЗО определя три хистологични степени: анална интраепителна неоплазия (АИН) 1-3.⁹⁻¹¹

Етиопатогенеза на АИН. Основната причина за развитие на АИН е хронична HPV-инфекция и диспластични промени, оказвани от вирусавърху епитела на преходната плоскоклетъчна/цилиндричноклетъчна зона на лигавицата на аналния канал, което е причина за честа мултифокалност на процеса.^{12,13} Въпреки че липсват рандомизирани проучвания, в малки серии е изследвана честота и субтипове на HPV, като резултатите зависят от чувствителността на анализа и географското разпределение. През 2010 г. *Anna Wong et al.* върху серия от 111 хирургични материали (без/с АИН и



Фигура 2. Високочувствителна аноскопия. А-В. Нискостепенна анална интраепителна неоплазия. С-Д. Високостепенна АИН. Е. Периаанална интраепителна неоплазия. Ф. Интраепителна неоплазия в анален канал.²⁸



Фигура 3. А. Високостепенна плоскоклетъчна анална интраепителна неоплазия. В. Микроинвазивен карцином. HE, x 400.

карцином) доказват наличие на субтипове 16 и 18 в 58% от нискостепенните и в 88% от високостепенните дисплазии. Останалите субтипове са установени предимно при имunosупресирани пациенти (57%).¹⁴ Други проучвания определят водещо значение на HPV тип 16, при по-рядко доказвани типове 18, 31, 33 и 35.¹⁵⁻¹⁷

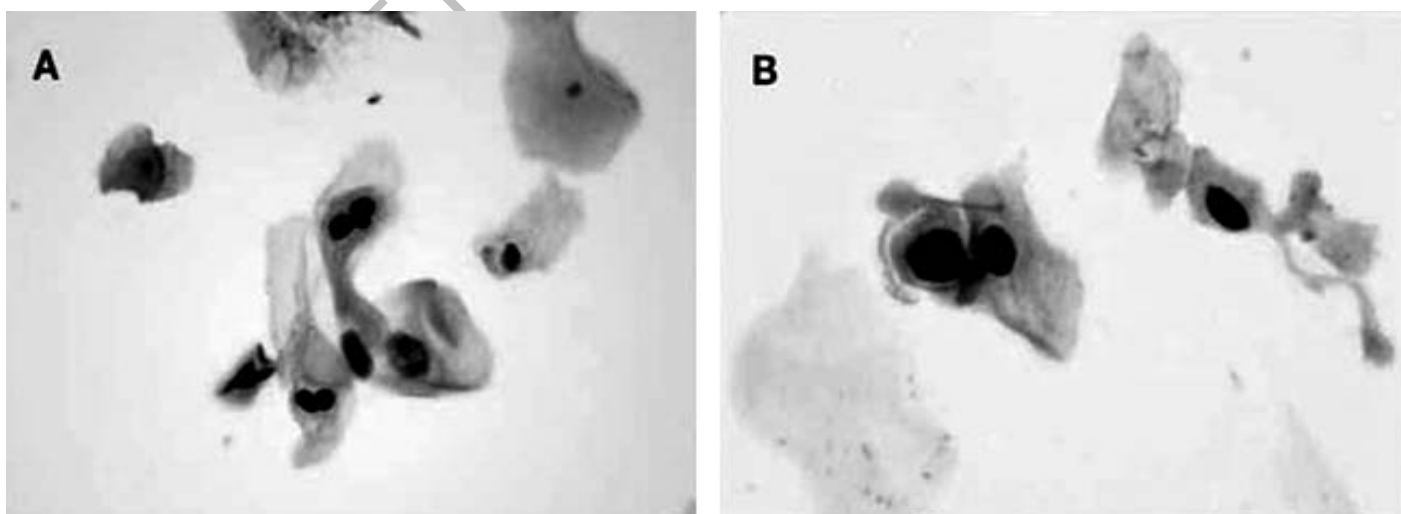
Придружаваща HIV-инфекция многократно увеличава риска за развитие на АИН. До 93% от HIV-позитивни мъже, използващи анален коитус, се представят и с HPV-инфекция, а анална дисплазия се установява в над 50% от случаите.¹⁸⁻²⁰ Въобще, HIV-инфекцията увеличава риска за бързо развитие на високостепенни АИН (от 38% до 60%).^{21, 22} При женски пол честотата на анална HPV-инфекция е значително по-висока от цервикалната както при HIV-позитивна, така и при HIV-негативна субпопулация от високорискова група (проститутки, наркомани и др.).²³ Рандомизирано проучване доказва, че в тази популация повишеният риск за АИН и карцином се дължи по-скоро на високата честота на HPV-инфекция, отколкото на HIV-инфекция.²⁴

През последното десетилетие някои по-системни проучвания показват относително нисък потенциал за малигна

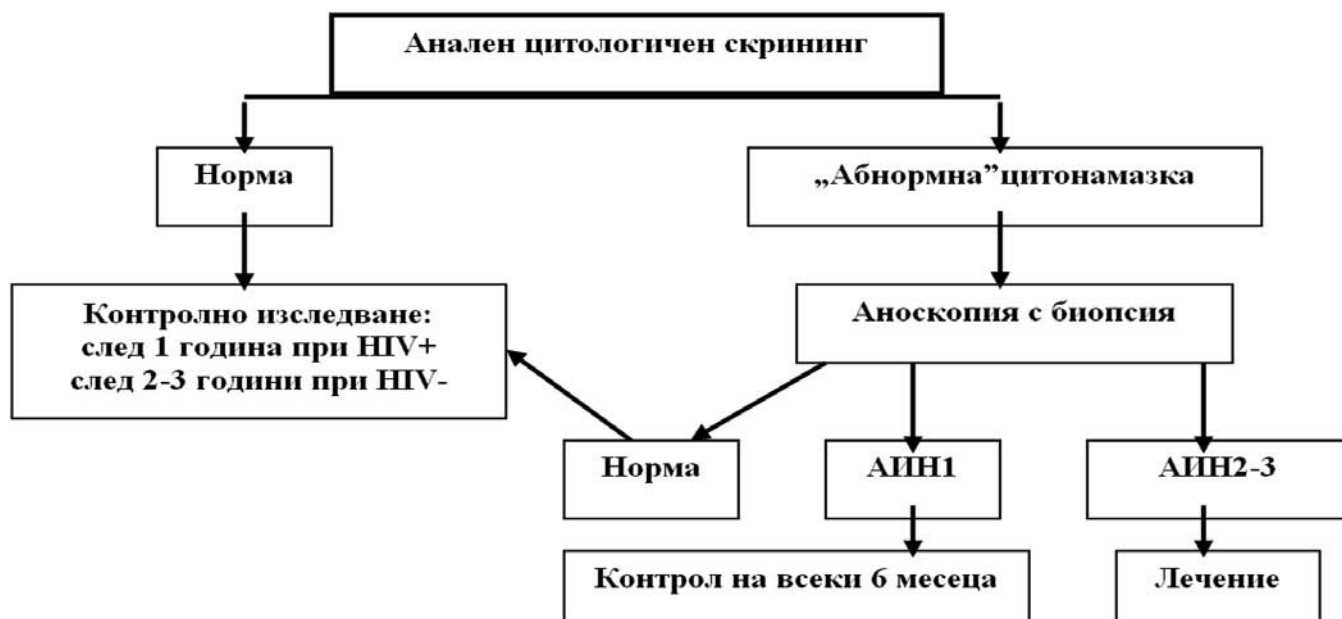
трансформация при АИН2-3 у имунокомпетентни пациенти, с евентуална регресия на лезиите.^{22,25} При двегодишно проследяване в 50% от HIV-позитивни с АИН1 е установена прогресия и развитие на АИН 2-3, което е в пропорционална връзка с клиничното авансиране на инфекцията.²² От патогенетична гледна точка липса или наличие на нискостепенни диспластични епителни промени в начални фази на HIV-инфекция се дължи на относително запазен имуноен отговор и ниско ниво на HPV, за разлика от развита болест, когато нивото на CD4 позитивните клетки спада дори под 50 на μL (Фиг. 1).^{26,27}

Прогресията на високостепенните анални епителни дисплазии към карцином е в зависимост и от други фактори, свързани с нарушения на клетъчния геном, които донастоящем са слабо проучени. През 2001 г. *T. Haga et al.* съобщават резултати от проведени генетични изследвания при АИН1-3 върху материали от 19 HIV-позитивни и 11 HIV-негативни пациенти. Те установяват, че най-често генетично нарушение е на 3q, което се доказва в 12% от АИН2 и в 33% от АИН 3 (алтерация q описана и при цервикален карцином).²⁸

Клинични и морфологични прояви на АИН. В преобладаващите случаи плоскоклетъчната АИН се открива



Фигура 4. А. Нискостепенна интраепителна лезия с наличие на койлоцити. В. Високостепенна интраепителна лезия (оцв. по Papanicolaou, x 400).



Фигура 5. Протокол за цитологичен скрининг на АИН (по JM Palefsky).³⁴

случайно, в хода на малки хирургични интервенции. По правило тя протича безсимптомно, но може да се прояви със сърбеж или кървене. Макроскопски има разнообразен вид и се представя като папиломатозни, плаковидни или папулоподобни формации, с беззникав, червеникав цвят или пигментирани. Понякога се наблюдават фисури, улцерации и възпалителни промени, които могат да създадат подозрение за малигнена трансформация и инвазия. При периаанална АИН се установява беззникав или червен на цвят участък в периаанална кожа, който често има връзка с диспластични лезии, локализиращи в анален канал (Фиг. 2). Тя има изразена склонност за рецидиви, при изключително нисък потенциал за прогресия към плоскоклетъчен карцином.^{10, 25, 28}

Хистологичните характеристики на АИН се представят с нарушена в различна степен стратификация и поларитет на ядра, ядрен полиморфизъм и хиперхромазия, повишена митотична активност, включително и в по-горни епителни слоеве (Фиг. 3). В медицинската литература данните за използване на тристепенна скала за морфологична оценка на анална дисплазия са с ниска степен на достоверност и показват значими вариации между отделни автори.³⁰ От 2010 г. СЗО препоръчва двустепенно градиране на плоскоклетъчна АИН: нискостепенна или високостепенна дисплазия.¹⁰

Като допълнителен метод за оценка и определяне на хистологична степен се препоръчва да се използва имунохистохимично доказване на експресия на CDKN2A (p16) и оценка на пролиферативна активност чрез Ki67 индекс.³¹

Цитологичен скрининг на анална интраепителна неоплазия

Някои по-системни проучвания на паралелни цитологични и хистологични изследвания при АИН показват разнопосочни резултати на чувствителността и специфичността на цитологичния метод, вариращи от 72.5% до 95% съвпадаемост. Преобладава мнението за ниска

ефективност и ниска корелация с биопсични находки, особено при нискостепенни лезии. В този аспект цитологичното изследване се препоръчва само като скринингов метод.^{29, 32-34}

На цитологичен анален скрининг подлежат следните рискови категории: (1) хомосексуални мъже, независимо от HIV статус; (2) жени с цервикален карцином, високостепенна епителна вулварна дисплазия или карцином; (3) всички HIV-позитивни мъже и жени, независимо от сексуалната ориентация; (4) пациенти с периаанален остър кондилом и трансплантирани реципиенти.

Алгоритмът за скрининг при АИН и карцином е представен през 1997 г. от JM Palofsky et al. По подобие на гинекологичния скрининг (CIN) те предлагат категоризиране на цитонамазките на *нормални/абнормни*, като втората категория се подразделя на три подгрупи (Фиг. 4): (1) наличие на атипични плоски епителни клетки с неясна характеристика (подозрителни), (2) нискостепенна плоскоклетъчна интраепителна лезия и (3) високостепенна плоскоклетъчна интраепителна лезия. Всички „абнормни“ цитонамазки подлежат на последващо хистологично верифициране (Фиг. 5).³⁴

Диагностика и лечение на анална интраепителна неоплазия

Диагностиката на АИН се базира единствено на хистологично биопсично изследване на суспектни лезии, определени при изследване с високочувствителна аноскопия.

Няма определен стандарт за лечение на АИН. Основно значение за профилактика на карцином има лечение на високостепенни форми на АИН. Препоръчват се различни подходи: локално третиране с течен азот, 80% трихлороцетна киселина и др., до лазерна хирургия или радикална хирургична резекция. Изборът на терапевтичен метод се определя от размера на лезиите и степента на епителна дисплазия.^{26, 35}

Заклучение

Данните за преобладаване на HPV-асоцирана анална/перианална интраепителна неоплазия при HIV-позитивни индивиди предполага бъдещо увеличаване на честотата както на преинвазивните лезии, така и

на карцинома на анален канал. Това изисква развитие на скринингови програми за профилактика, ранна диагностика и лечение на прекурсорните неоплазии, в които да бъдат включени всички рискови контингенти от популацията.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *Br Med J* 1993; 306: 419-422
2. Goldman S, Glimelius B, Nilsson B, Pahlman L. Incidence of anal epidermoid carcinoma in Sweden 1970-1984. *Acta Chir Scand* 1989; 155: 191-197
3. Melbye M, Rabkin C, Frisch M, Biggar RJ. Changing patterns of anal cancer incidence in the United States 1940-1989. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 732-780
4. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004; 101: 281-288
5. Brewster DH, Bhatti LA. Increasing incidence of squamous cell carcinoma of the anus in Scotland, 1975-2002. *Br J Cancer* 2006; 95: 87-90
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249
7. Daling JR, Weiss NS, Klopfenstein LL, Cochran LE, et al. Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA* 1982; 1988-1990
8. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV positive individuals an emerging problem. *AIDS* 1994; 8: 283-295
9. Glynne-Jones R, Northover JMA, Cervantes A. Anal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): 87-92
10. WHO classification of tumors of the digestive system, Tumors of the anal canal. IARC; Lyon, 2010; 4th ed.: 190
11. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer* 2000; 88: 1739-1757
12. Sobhani I, Walker F, Roudot-Thoraval F, et al. Anal carcinoma: incidence and effect of cumulative infections. *AIDS* 2004; 18:1561-1569
13. Scholefield JH, Hickson WGE, Rogers K, et al. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *The Lancet* 2003; 21: 1271-1273
14. Wong AK, Chan RC, Aggarwal N, et al. Human papillomavirus genotypes in anal intraepithelial neoplasia and anal carcinoma as detected in tissue biopsies. *Mod Pathol* 2010; 23: 144-150
15. Zbar AP, Fenger C, Efron J, et al. The pathology and molecular biology of anal intraepithelial neoplasia: Comparisons with cervical and vulvar intraepithelial carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 203-215
16. Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, et al. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 1014-1019
17. Bjorge T, Engeland A, Luostarinen T, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2002; 87: 61-64
18. Anal Dysplasia. National HIV/AIDS program: Disease-Specific Treatment. US Department of Veterans Affairs Online posted July 2006. http://www.hiv.va.gov/vahiv?page=cm-502_anal. Accessed April 7, 2009
19. Kiviat N, Critchlow C, Holmes K, et al. Association of anal dysplasia and human papillomavirus with immunosuppression and HIV infection among homosexual men. *AIDS* 1993; 7: 43-49
20. Holly E, Ralston ML, Darragh TM, et al. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 843-849
21. Lacey H, Wilson G, Tilston P, et al. A study of anal intraepithelial neoplasia in HIV positive homosexual men. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 172-177
22. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998; 12: 495-503
23. Palefsky JM. HIV perspectives: anal cancer in HIV infection. *Topics HIV Med* 2000; 8: 14-17
24. Abbas A, Yang G, Fakin M. Management of anal cancer in 2010. Part 1: Overview, screening, and diagnosis. *Oncology* 2010; 24: 4-10
25. Scholefield JH, Castle MT, Watson NFS. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92: 1133-1136
26. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in man and woman infected with human immunodeficiency virus. *HIV/AIDS* 2002; 35: 1127-1134
27. Frisch M, Biggar RJ, Engels E, et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. AIDS-Cancer Match Registry Study Group. *JAMA* 2001; 26: 256-262
28. Haga T, Kim SH, Jensen RH, Darragh T, Palefsky JM. Detection of genetic changes in anal intraepithelial neoplasia (AIN) of HIV-positive and HIV-negative men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 256-262
29. Lacey B, Siekas L, Aboulafia DM. Establishing an anal dysplasia clinic for HIV-infected men: Initial experience. *AIDS Reader* 2009; 19: 178-186
30. Carter PS, Schaffield JP, Scheferd N, et al. Interobserver variation in the reporting of the histopathological grading of anal intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol* 1994; 47: 1032-1034
31. Walts A, Lechago J, Bose S. P16 and Ki67 immunostaining is a useful adjunct in the assessment of biopsies for HPV-associated anal intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 795-801
32. Panther LA, Wagner K, Proper J, et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1490-1492
33. De Ruiter A, Carter P, Katz DR, et al. A comparison between cytology and histology to detect anal intraepithelial neoplasia. *Genitourin Med* 1994; 70: 22-25
34. Palefsky JM, Holly E, Hogeboom CJ, et al. Anal Cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14: 415-422
35. Chang G, Berry J, Jay N, et al. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 453-458

ГЕНЕТИЧНИ ПРОГНОСТИЧНИ И ПРЕДИКТИВНИ МАРКЕРИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Драга Тончева, д.б.н.¹
Милка Георгиева, д.м.²
д-р Иванка Димова, д.м.¹

¹Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София

²Отделение по молекулярна биология, Клиника по патоморфология на туморите, СБАЛО - София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Генетични прогностични и предиктивни маркери при колоректален карцином

проф. д-р Драга Тончева, д.б.н.
Милка Георгиева, д.м.
д-р Иванка Димова, д.м.

Обзор: Най-проучвани биомаркери за колоректален карцином (КПК) са соматично придобити мутации в гени, които се включват в колоректалната туморогенеза (*APC*, *KRAS*, *BRAF*, *CDC4*, *SMAD4*, *TGFBR2*, *TP53*, *BAX*, *IGF2R*) и геномна нестабилност (хромозомна, CIN, и микросателитна, MSI). *KRAS* мутациите в екзон 2 (кодони 12 и 13) и в по-малка степен – в екзон 3 (кодон 61) са ранно събитие в аденокарцинома, но за момента няма категорично мнение, че те са независим прогностичен фактор при КПК. Наскоро *KRAS* мутационният статус бе наложен като предиктивен маркер за отговор при приложение на таргетна терапия на рецептора на епидермалния растежен фактор (*EGFR*) при КПК. Пациенти с *KRAS*-мутантен тип тумори (стадий IV) по-слабо се повлияват от терапия с *EGFR* моноклонални антитела (*cetuximab* и *panitumumab*) в сравнение с пациенти с див тип *KRAS* тумори. Резистентността към лечение с *cetuximab* при *KRAS* див тип КПК може да се дължи и на *V600E* мутация в *BRAF* гена, който действа по-надолу в сигналния път на *KRAS*. Соматични мутации в *APC* и *TP53* и загубата на 18q са с ограничена прогностична стойност при КПК. Прогностичната роля на CIN и MSI е безспорно доказана в големи мета-анализи. Пациенти с CIN+ тумор имат по-лоша прогноза в сравнение с CIN-, а пациенти с MSI+ имат по-добра прогноза от MSI-. Колоректалният карцином притежава също и епигеномна нестабилност под форма на глобална хипометилация или като метилаторен фенотип на CpG острови (CIMP). Повишаване на

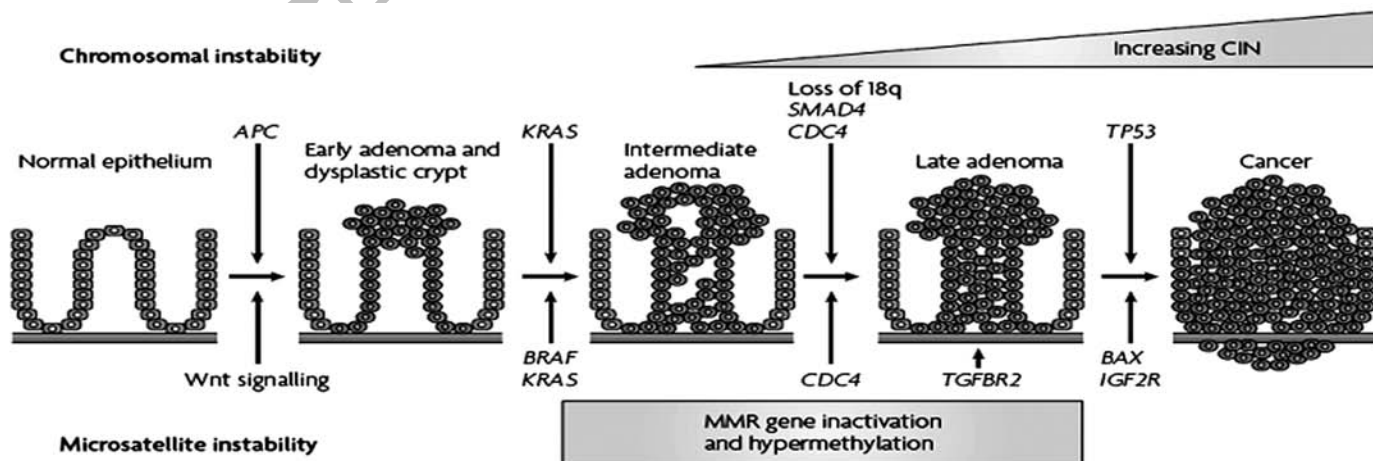
нивата на CIMP (отрицателно → ниско → високо) е тясно свързано с влошаване на прогнозата при MSI- КПК. Наследствени полиморфизми могат значително да модулират лекарствената фармакокинетика и фармакодинамика и значително да повлияят индивидуалния отговор и токсичност след химиотерапия. Съществуват повече от 30 полиморфизми, които причиняват дефицит на дехидропиримидин дехидрогеназа (DPD) –, водещ до тежка, понякога животозастрашаваща токсичност след лечение с 5-FU. Два чести полиморфизми в *MTHFR* (677T и 1298C) намаляват ензимната активност на метилентетрахидрофолат-редуктаза, предизвикват вариации във фолатното съдържание и индиректно повишават чувствителността към 5-FU. Два missense полиморфизми в *GSTP1* (Ile105Val и Ala114Val), предизвикват намалена ензимна активност на глутатион S-трансфераза и развитие на нежелани реакции (невропатия) при лечение с *oxaliplatin*. Индивиди, хомозиготни за 7-пъти повторен алел на *UDP-глюконозил-трансфераза* (*UGT1A1*28* алел), често страдат от доза-зависима неутропения поради намалена деградация и клирънс на активния метаболит на топоизомераза I инхибитора *irinotecan* – SN 38. Анализи на генно-експресионни профили с микрочипови технологии и цялостно секвениране на туморни геноми със следваща генерация секвенатори ще определят значими молекулни „подписи“ при колоректалния карцином и значително ще подобрят клиничния изход на КПК.

ИЗПОЛЗВАНЕТО на съвременни протеомни и геномни технологии позволява разкриване на различни молекулни нарушения, свързани с туморната патогенеза и определяне на биомаркери за прогноза и терапия на колоректалния карцином (КПК). Определянето на генетични изменения, асоциирани с фенотипни характеристики на КПК, е ключ към по-ефективно лечение на болестта според настъпилите индивидуални молекулярни нарушения. Най-проучвани маркери са придобити соматични мутации с потенциален ефект върху малигнения растеж. Такива са промените, свързани с туморната прогресия в аденокарцином-

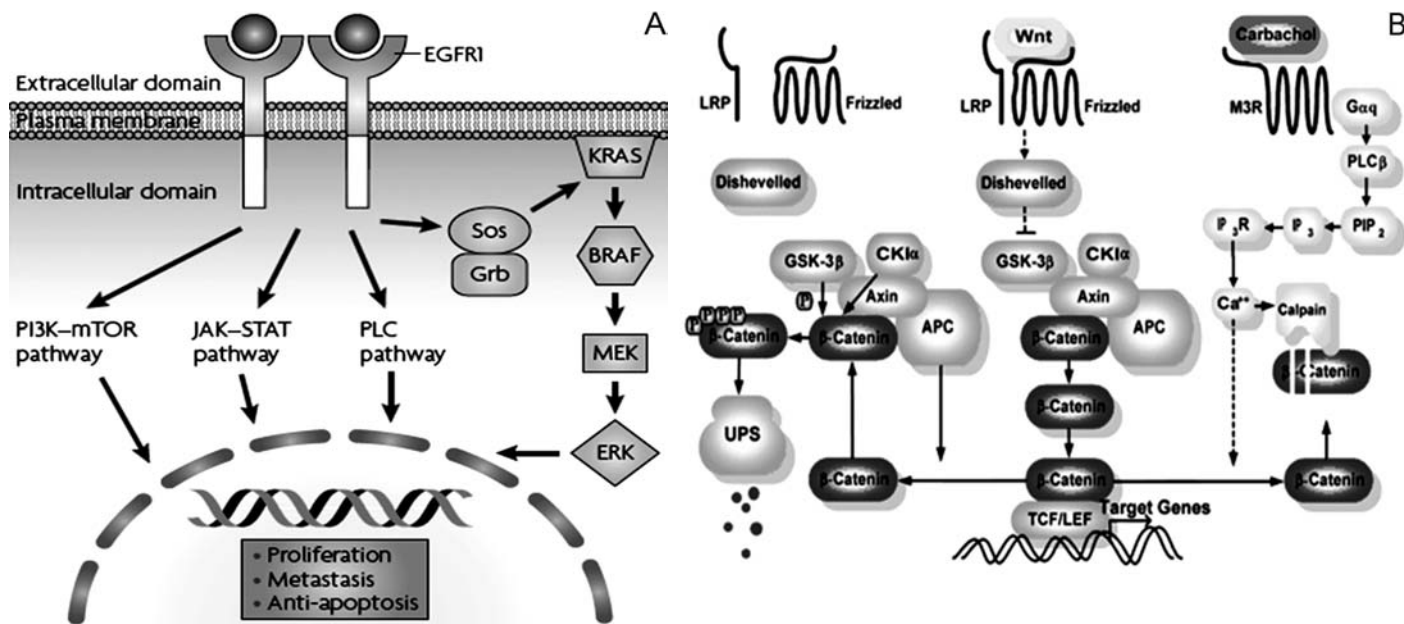
секвенционния модел на Фогелщайн (Vogelstein) или типовете геномна нестабилност (хромозомна и микросателитна) (Фиг. 1). Герминативни наследствени промени са проучвани най-вече във фармакологични пътища, включени в метаболизма и механизма на действие на *5-fluorouracil* (5-FU), основна цитотоксична терапия при КПК.

Соматични мутации при колоректален карцином

KRAS. Много проучвания оценяват *KRAS* мутациите в екзон 2 (кодони 12 и 13) и в по-малка степен – в екзон 3 (кодон 61) за ролята им в развитие на КПК. *KRAS*



Фигура 1. Аденом-карцином секвенционен модел при КПК.¹



Фигура 2. А. Сигнален път на EGFR.¹ В. Сигнален път на EGFR (www.pnas.org/content/99/20/13254/F5.expansion.html).

мутациите са ранно събитие в аденокарцинома, но се откриват само в приблизително една трета от КРК и са локализирани предимно в кодон 12. Мутациите във всеки от кодоните 12, 13 и 61 нарушават способността на GTP-активиращите протеини, отговорни за хидролизата на Ras-свързания GTP до GDP. Другите мутации са редки и водят до по-слаб ефект на Ras сигнален път.

Интернационални усилия на различни групи, включени в RASCAL колаборация, намират, че *KRAS* мутациите в повечето случаи корелират с лоша прогноза, но следващи проучвания на 700 пациенти откриват, че само заместването на валин с глицин в кодон 12 води до лоша прогноза при пациенти от стадий III.² Други големи проучвания не намират връзка и за момента няма категорично мнение, че *KRAS* мутациите са независим прогностичен фактор при КРК.

Наскоро *KRAS* мутационният статус бе наложен като предиктивен маркер за отговор към таргетна терапия на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) при КРК. Такава връзка между EGFR- и *KRAS*-пътищата най-напред е наблюдавана при недребноклетъчен белодробен карцином (Фиг. 2).¹ Няколко проучвания при КРК доказват, че пациенти с *KRAS*-мутантен тип тумори (стадий IV) по-слабо се повлияват от терапия с EGFR моноклонални антитела (*cetuximab* и *panitumumab*) в сравнение с пациенти с див тип *KRAS* тумори. Резистентността към лечение с *cetuximab* при *KRAS* див тип КРК може да се дължи и на *BRAF V600E* мутация (11 от 80 пациенти).³ *BRAF* действа по-надолу в сигнален път на *KRAS* и е втори локус за мутационен удар в същия път. И двата гена са важни маркери за резистентност към EGFR-специфична терапия.

Днес се приема, че *KRAS* е важен предиктивен маркер: мутациите са ограничени в малка част на гена, диагностицират се лесно и отрицателната им предиктивна стойност е висока (99% от пациентите с мутирал *KRAS* не отговарят на EGFR инхибиране). Този биомаркер е

пример за това как познаването на карциномната биология подобрява ефективността на лечението.

APC и β -catenin. *APC* иницира деградацията на β -catenin и ограничава транскрипцията на *Wnt* таргетни гени, участващи в регулиране на клетъчния цикъл. Този път е интегрален в колоректалната туморогенеза и повече от 90% от пациентите имат промени в него. Като се има предвид честотата на промените, не е изненадващо, че и двата гена (*APC* и β -catenin) са полезни прогностични маркери за диференциране на различни групи пациенти. Някои специфични мутации в *APC* могат да носят прогностична информация, ако повреждат β -catenin-свързващите места на *APC* и корелират с лоша прогноза. Диагностицирането на специфични мутации в *APC* е технически трудно поради техния голям брой; тестването за свръхекспресия на β -catenin не е особено застъпено, но определяне на клетъчна локализация на свръхекспресиран β -catenin би могло да носи прогностична информация. Трябва да се знае, че повишената експресия би могла да е резултат на широк спектър генетични промени по пътя на деградация на β -catenin.

TP53. Загубата на хетерозиготност в хромозома 17p се наблюдава често при КРК и много проучвания се фокусират върху района, съдържащ *TP53* тумор-супресорен ген.⁴ *TP53* е изследван като маркер за прогноза и терапия при КРК, но резултатите са противоречиви. Използваните методи за оценка на мутации в *TP53* се различават значително между отделните проучвания. Различията в кликопатологичните данни и селекцията на пациенти затрудняват определяне на прогностичната роля на p53.

Загуба на 18q. Делеция в дългото рамо на хромозома 18 е най-честа цитогенетична аномалия при КРК и се свързва с лоша прогноза, но както при p53, това не е еднозначна находка. Много проучвания изследват гени в този район като прогностични маркери, особено гена *DCC*, без да демонстрират категорична връзка с прогнозата.⁵

SMAD4 (също локализиран в 18q) е известен ген за предрасположеност към КРК.⁶ Той е член на сигналния път на трансформиращия растежен фактор (TGFβ). Снизени mRNA-нива на *SMAD4* корелират с лоша прогноза и неэффективен отговор към *5-FU*. Някои проучвания не намират връзка между загуба на 18q и *SMAD4*-експресия и не доказват категорично връзка на определен ген от 18q с прогнозата при КРК. Изглежда доста вероятно, че загубата на 18q е маркер за хромозомна нестабилност (CIN) и независим прогностичен маркер. Друга честа мутация в рецептор 2 на TGFβ-пътя при пациенти с КРК е почти винаги свързана с микросателитна нестабилност (MSI).⁷

В заключение: соматичните мутации са с ограничена прогностична стойност при КРК. Това е свързано с факта, че повечето от тях (мутации в *KRAS*, *APC* и *TP53*, и загубата на 18q) са много по-редки при пациенти с КРК и микросателитна-нестабилност (MSI+). Затова всеки изследван соматичен маркер трябва да се оценява в светлината на геномната нестабилност.

Геномна и епигеномна нестабилност

Познати са два основни типа на геномна нестабилност, като алтернативни механизми на колоректална канцерогенеза: хромозомна нестабилност (CIN или анеуплоидия) и микросателитна нестабилност (MSI). Най-честа е хромозомната нестабилност (CIN), която присъства в приблизително 65-70% от КРК и се дължи на множество бройни или структурни хромозомни аберации в туморните клетки. По-рядко (15%) КРК има диплоиден или близко до диплоидния хромозомен набор и микросателитна нестабилност (MSI), дефинирана като нестабилност в най-малко два от изследвани пет стандартни микросателитни маркери. Прогностичната роля на CIN и MSI е безспорно доказана в големи мета-анализи, като категорично е установено, че пациенти с CIN+ тумор имат по-лоша прогноза (HR = 1.45) в сравнение с CIN-, а пациенти с MSI+ имат по-добра прогноза (HR = 0.65) от MSI-. По-неясна е връзката между CIN и MSI; традиционното схващане, че CIN и MSI взаимно се изключват, най-вероятно е невярно. При мултивариантен анализ е установено, че MSI е прогностичен маркер, независим от CIN.⁸

Колоректалният карцином притежава също и епигеномна нестабилност под форма на глобална хипометилация или като метилаторен фенотип на CpG острови (CIMP, дефиниран като метилация на три или повече специфични локуси). Феноменът CIMP се припокрива в голяма степен с MSI+ при пациенти, които нямат герминативни мутации в гените на погрешно сдвояване (*mismatch repair genes*, *MMR*), характерни за наследствения неполипозен колоректален карцином (синдром на Lynch). В допълнение, *BRAF* V600E мутациите са силно асоциирани с MSI+ и CIMP+ тумори; пациенти с такъв тип са означавани като CIMP-high (CIMP-H) или CIMP1 и имат по-добра прогноза. Друга група пациенти с CIMP+ фенотип в асоциация с *KRAS* мутации са означавани като CIMP-low (CIMP-L) или CIMP2 в резултат на по-ниски нива на метилация. Обратно, тумори с MSI-/CIMP+/*BRAF* V600E корелират с по-лоша прогноза.⁹ Повишаване на

нивата на CIMP (отрицателно → ниско → високо) е тясно свързано с влошаване на прогнозата при MSI- КРК. Въпреки че MSI е прогностичен маркер, независим от CIMP, изследванията на връзката между комбинирания ефект на CIN-, MSI- и CIMP-промени и преживяемост трябва да продължат.

Намаленото метилиране под форма на глобална геномна хипометилация също е замесено в колоректалната канцерогенеза и е асоциирано с CIN. При едно проучване е установена корелация между геномна хипометилация и лоша прогноза; този анализ не включва CIN-статус и затова взаимодействието между различни типове геномна и епигеномна нестабилност остава неясно. Не е достатъчно проучено какви са последиците на всеки един тип нестабилност на генно ниво, но CIN- и MSI-статусите могат да се използват в клиничната практика за стратифициране на пациенти. Също така CIMP и общата хипометилация трябва да се оценят в ретроспективни серии, като се вземе предвид и CIN-, MSI- и *BRAF*-статусът.

MSI, CIN и чувствителност към лекарства

Резултатите от първите публикации за неэффективна терапия с *5-FU* при MSI+ са потвърдени при последващи проучвания.¹⁰ Клинични данни, подкрепени от *in vitro* експерименти, показват, че е необходима функционираща MMR система за инкорпорация на *5-FU* в ДНК. При други изследвания са получени противоречиви данни. Според някои автори MSI+ КРК са по-чувствителни на *irinotecan*-базирано лечение.¹¹ Смята се, че CIN може да бъде негативен предиктивен маркер за отговор към таксани, за които е необходимо интактно делително вретено. С други думи, само диплоидни клетки с нормална хромозомна сегрегация са чувствителни на *racitaxel* и тази хипотеза вече е тествана във фаза II клинично изпитване.

Фармакогенетика на *5-FU* и *capecitabine*

Наследствени полиморфизми могат значително да повлияят терапията: за конвенционалната химиотерапия, използваща агенти с тесен терапевтичен прозорец, малки геномни промени могат да модулират лекарствената фармакокинетика и фармакодинамика и значително да повлияят индивидуалния отговор и токсичност след химиотерапия. Почти всички терапевтични режими при КРК включват *5-FU* или неговия предшественик *capecitabine*. Диагностицирането на генетични варианти, свързани с техния метаболизъм, би помогнало за подобряване на ефекта от лечението.

Тимидилат синтетаза. Тимидилат синтетазата (TS или TYMS) се смята за главен таргет на активния дериват на *5-FU* – флуор-дезоксисуридин монофосфат (5-FdUMP). Мета-анализ доказва, че по-висока експресия на TS корелира с по-ниска преживяемост.¹² Описани са две основни генетични детерминанти на TS експресия: (1) полиморфизъм от типа на различен брой повтори в *TS* промотор-енхансер района (TSE) и (2) 6-базови двойки (6 бд) инсерция и делеция в 3'-нетранслируемия район на *TS*. Повторът е с дължина 28 бд и обикновено е в две или три копия. Повишеният брой повтори води до

повишена mRNA-транслация и експресия. Вариантите с висока експресия корелират с понижена преживяемост на пациенти, третирани с 5-FU. Деленият от 6 бд в 3'-нетранслируемия район променя mRNA-стабилността и корелира с ниска mRNA-експресия. Комбинацията от тези маркери може да селектира пациенти с висок риск от рецидив в стадии II и III на КРК, показвайки биологично агресивен фенотип, резистентен на 5-FU-базирана химиотерапия.¹³

Дехидропиримидин дехидрогеназа. Повече от 80% от 5-FU се катаболизира от дехидропиримидин дехидрогеназа (DPD или DPYD), но активността на DPD варира широко между индивидите: 3-5% имат частичен, а 0.2% – пълен DPD-дефицит. Съществуват повече от 30 полиморфизми, които причиняват DPD-дефицит, водещи до тежка, понякога животозастрашаваща токсичност след лечение с 5-FU.¹³ Въпреки очевиден ефект върху токсичността, прогностичната или предиктивната им стойност е неясна; някои проучвания показват корелация на mRNA-експресионни нива с прогнозата, докато други – не.¹⁴ Фармакогенетичната база на вариращата DPD-активност предстои да бъде изяснявана, а напредъкът в съвременните секвенционни техники прави възможно предвиждане на 5-FU токсичност.

Метилен-тетрахидрофолат-редуктаза. Намалена активност на метилен-тетрахидрофолат-редуктаза (MTHFR) предизвиква вариации във фолатното съдържание и индиректно повишава чувствителността към 5-FU. Два чести полиморфизми в MTHFR намаляват ензимната активност: C677T полиморфизмът води до промяна на аланин с валин в позиция 222, а A1298C заменя глутамин с аланин в позиция 429.¹⁵ Алелите 677T и 1298C корелират с повишен отговор към 5-FU. Клиничните данни обаче не подкрепят напълно влиянието на MTHFR генотипа върху отговора, токсичността и клиничния резултат към 5-FU.

Фармакогенетика на oxaliplatin и irinotecan

Oxaliplatin. Съществуват някои доказателства, че полиморфизми в гени, кодиращи детоксикиращи ензими и протеини за поправка на нарушения в ДНК, играят важна роля в отговора към терапия с ДНК-свързващия oxaliplatin. Сnižена чувствителност към платинови агенти се свързва с намалена лекарствена акумулация в клетката, повишена вътреклетъчна лекарствена деградация и повишена ДНК-поправка.

Глутатион-S-трансферазите (GSTs) са детоксикиращи ензими от фаза II, които метаболизират широк спектър лекарства, осъществявайки конюгация с глутатион и екскреция. GSTs-изоензими и полиморфизми имат варираща специфичност, активност и тъканна локализация.¹⁶ Ензимът GSTP1 е първичен за детоксикация на платинови деривати. Два missense полиморфизми в GSTP1, които водят до промени Ile105Val и Ala114Val, предизвикват намалена GSTP1 активност и развитие на нежелани реакции (невропатия) при лечение с oxaliplatin.

Irinotecan. Активният метаболит на топоизомераза I инхибитора irinotecan – SN-38 се конюгира и детоксикира

първично от UDP-глюконозил-трансфераза (UGT1A1). Броят на TA повторите в TATA елемента на UGT1A1 корелира с намалена ензимна експресия и активност.¹⁷ Индивиди, хомозиготни за 7-пъти повторен алел (UGT1A1*28 алел), често страдат от доза-зависима неутропения поради намалена деградация и клирънс на SN-38. Няколко автори съобщават такава асоциация, но резултатите им са различни по отношение на значимост и ефект. При мета-анализ е установено, че токсичността при UGT1A1*28 пациенти корелира с използваната доза. Одобрен е комерсиален генетичен тест за определяне на препоръчителни дози според UGT1A1 генотипни резултати с цел избягване на животозастрашаваща неутропения.

Високоразделителен скрининг

Високоразделителни микрочипове за оценка на mRNA-експресионни нива или единични нуклеотидни замени отвориха нов път за откриване на биомаркери, измествайки таргетните проучвания със скрининг за цялостно-геномни промени. Изследванията, базирани на РНК, са насочени към количествени маркери, а ДНК-базираните техники анализират дискретни структурни промени.

Генно-експресионни подписи. Генно-експресионният анализ е особено обещаващ за откриване на функционални разлики между туморна и нормална тъкан. Той е надежден подход за определяне на значими туморни „подписи“ (tumor signatures). Причините за липса на идентифицирани надеждни гени „подписи“ се крият в ниска статистическа сила на изследваните групи, липсващи проучвания за валидиране на позитивни резултати и др. Сега се полагат усилия за определяне на генно-експресионни подписи на туморни тъкани, включени в парафинови блокчета, с използване на количествен RT PCR. Първият подпис е генериран в сет от над 500 проби и валидиран в голяма група пациенти с КРК (n = 2 000), включени в клинично проучване QUASAR (Quasar 1: A Breakthrough in the Adjuvant Treatment of Stage II Colorectal Cancer).

Цялостно-геномни асоциативни проучвания. Цялостно-геномни асоциативни проучвания са в ход при КРК. Завършено е едно проучване с микрочипове на 950 пациенти за асоциация на SNPs с изхода на болестта. Резултатите разкриват 40 SNPs, показали най-силна асоциация. Въпреки че една част от намерените SNPs не са валидирани, други 10 от топ 40 полиморфизми са обещаващи, тъй като са локализиращи във функционални гени, свързани с клетъчна адхезия и мобилност.

Проспективни клинични проучвания

Вече е възможно да се тестват и валидират биомаркери за КРК в архивни тъкани и да се провеждат клинични проучвания на достатъчно големи групи. Това позволява да се направи международно валидиране на биомаркери за връзка с туморния фенотип (прогресия и обща преживяемост), като се използват ретроспективни данни.

Прогностичните маркери са предназначени да разделят пациентите в три различни групи по отношение на постоперативната адювантна химиотерапия: (1)

пациенти с нисък риск от рецидив, които не трябва да получават химиотерапия след хирургично лечение; (2) пациенти с умерен риск, които следва да бъдат насочени към конвенционална химиотерапия; (3) пациентите с висок риск от рецидив, които са показани за включване в клинични проучвания за сравняване на конвенционална химиотерапия със следващи генерации лекарства. Предиктивните маркери дефинират субпопулация от пациенти, които са особено чувствителни на специфична терапия.

Заклучение

През последните двадесет години бе постигнато значително подобрение в клиничния изход на КРК, съпроводено с дефиниране на много прогностични и предиктивни биомаркери, повечето от които не получиха клинична употреба. Преди маркерите да бъдат включени в алгоритми за клинично поведение е необходимо щателно валидиране. Със задълбочаване на познанията за туморната биология все повече хипотеза-базирани маркери ще бъдат изследвани, а скрининговите технологии ще създадат все повече хипотези, които ще бъдат тествани.

ЛИТЕРАТУРА

- Walther A, Johnstone E, Swanton C, Midgley R, Tomlinson I, Kerr D. Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9 (7): 489-499
- Andreyev HJ, *et al.* Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *Br J Cancer* 2001; 85: 692-696
- Di Nicolantonio F, *et al.* Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5705-5712
- Munro AJ, Lain S, Lane DP. P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2005; 92: 434-444
- Carethers JM, Hawn MT, Greenson JK, Hitchcock CL, Boland CR. Prognostic significance of allelic loss at chromosome 18q21 for stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1188-1195
- Boulay JL, *et al.* SMAD4 is a predictive marker for 5-fluorouracil-based chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 630-634
- Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 941-950
- Sinicropo FA, *et al.* Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 729-737
- Samowitz WS, *et al.* Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005; 65: 6063-6069
- Sargent DJ, *et al.* Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): a pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstr. 4008
- Bertagnolli MM, *et al.* Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and Leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1814-1821
- Popat S, Matakidou A, Houlston RS. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 529-536
- Hitre E, *et al.* Influence of thymidylate synthase gene polymorphisms on the survival of colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-fluorouracil. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 723-730
- Lurje G, *et al.* Thymidylate synthase haplotype is associated with tumor recurrence in stage II and stage III colon cancer. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 161-168
- Van Kuilenburg AB. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 2004; 40: 939-950
- Frosst P, *et al.* A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genet* 1995; 10: 111-113
- Iyer L, *et al.* Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 576-582

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

ИЗБОР НА ОТВОРЕНА ИЛИ ЛАПАРОСКОПСКА РЕЗЕКЦИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛО И ПРАВО ЧЕРВО

проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н.
доц. д-р Никола Колев, д.м.
доц. д-р Валентин Игнатов, д.м.
д-р Антон Тонев

Първа клиника по хирургия, УМБАЛ *Св. Марина* – Варна

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Избор на отворена или лапароскопска резекция при карцином на дебело и право черво

проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н.
доц. д-р Никола Колев, д.м.
доц. д-р Валентин Игнатов, д.м.
д-р Антон Тонев

Обзор: В епохата на миниинвазивна хирургия лапароскопската хирургия при дебелочревен карцином е възприета като онкологичен еквивалент на конвенционална отворена хирургия. Миниинвазивната хирургия на право черво все още е в процес на утвърждаване, като прилагането ѝ в практиката не е рутинно. Литературата за лапароскопска резекция на дебело черво и ректум е предимно ретроспективна, като има ограничен брой проспективни анализи.

Настоящата публикация анализира резултати в литературата и дискутира настоящото приложение на хирургичните методи на лечение на дебелочревен и ректален карцином. Извършен е преглед върху по-скорошни ретроспективни и проспективни данни. Проспективните рандомизирани проучвания, срав-

КОЛОРЕКТАЛНИЯТ КАРЦИНОМ (КРК) е втора по честота причина за смърт в развитите страни и съставлява около 25% от всички онкологични болести. Според СЗО за 2009 г. са регистрирани приблизително 1 000 000 нови случаи и 10% от всички новорегистрирани случаи на карцином.¹ В развитите страни се срещат 68% от всички случаи.² Като високо рискови области се определят Северна Америка, Европа и Австралия. Честотата на КРК нараства с възрастта. Заболяемост при 30-годишни е 4/100 000, докато при 80-годишни достига до 120/100 000. Най-засегнатата група е между 60- и 80-годишна възраст, а при ректален карцином (РК) е между 50- и 70-годишна възраст.¹

Хирургично лечение на дебелочревен карцином

Лечението на дебелочревен карцином (ДЧК) е стандартизирано: при локализации в дясно дебело черво се извършва дясна хемиколектомия, при локализации в ляво дебело черво – лява хемиколектомия. Тумори, локализирани в сигмоидно черво, се отстраняват посредством резекция на сигма. Съществуват и разширени модификации на горепосочените методи. С усъвършенстване на медицинската апаратура и техника все по-вече операции променят своя достъп – от отворен (конвенционален) в миниинвазивен (лапароскопски).^{4, 5} Необходими са достатъчен брой проучвания, за да може да се заключи дали лапароскопският метод е еквивалентен на отворения, който доскоро бе „златен стандарт“.

Лапароскопията е предпочитан метод при много други операции (напр. билатерална/рецидивираща херниорафия, гастректомия, спленектомия, адреналектомия). Лапароскопската резекция има предимства: козметични разрези, намалена аналгезия и по-рано връщане на пациента към обичайните му дейности. Този метод навлиза и в областта на хирургията на дебело и право черво. Въпреки че лапароскопският метод е възприет сравнително бързо при доброкачествени болести, приложението му при

няващи лапароскопска с отворена хирургия, е ограничен. Не се установяват разлики в честота на локални рецидиви за петгодишен период. Изтъкват се по-добри краткосрочни резултати (по-бързо възстановяване, по-кратък болничен престой, намалена нужда от аналгезия), но за сметка на по-дълго оперативно време и по-висока цена. При лапароскопско лечение на ректален карцином все още няма данни за еквивалентност на методите на отворена и лапароскопска хирургия. Отворената хирургична резекция остава метод на избор при ректален карцином. Очаква се дългосрочни резултати от провеждащи се мултицентрични проучвания за доизясняване на ролята на лапароскопията при лечение на среден и нисък ректален карцином.

колоректални тумори има бавно начало поради дискусии относно т.нар. порт-сайт метастази и онкологичната адекватност на миниинвазивния достъп. Посредством няколко рандомизирани проучвания³⁻⁶, сравняващи лапароскопски и отворен метод, се показват еквивалентни данни по отношение на някои онкологични резултати.^{2, 5} Освен това, клиникопатологичните показатели, като индекс на телесна маса (ВМІ), пол, размер на тумора и локализацията, са допълнителни фактори, които трябва да се анализират при изучаване на въпроса.

Лапароскопска резекция на дебело черво

Началното приложение на този метод е дискутабилно, стига се дори и до първоначален мораториум върху лапароскопската колектомия в началото на 1990 г. след първоначални съобщения за раневи и порт-сайт рецидиви.

При стандартната онкологична хирургия се извършва чревна резекция *en bloc* с достатъчни проксимални и дистални резекционни граници, като за коректно стадиране са необходими поне 12 лимфни възела.⁶ Онкологичните резултати се оценяват спрямо честотата на рецидив и смъртност, свързани с карциномната болест. Първото значително проучване върху лапароскопската колектомия при ДЧК е моноцентричното рандомизирано проучване от Барселона, публикувано през 2002 г.⁷ Общо 219 пациенти с десностранна и левостранна локализация са рандомизирани в две групи – отворена и лапароскопска колектомия. Лапароскопската група демонстрира сравними онкологични резултати с отворената група и дори по-добра преживяемост при пациенти със стадий III. Тези резултати по-късно са потвърдени при дългосрочното проследяване (от 77 до 133 месеца, средно 95 месеца).⁸

Особено важно за налагане на лапароскопската хирургия е проучването COST, публикувано в *New England Journal of Medicine* през 2004 г.⁹ То включва 872

Таблица 1. Лапароскопска колектомия – оперативни и краткосрочни резултати.

Период на проучване	Група	Брой пациенти	Интраоперативни параметри			Постоперативни параметри		
			Честота на конверсия (%)	ОВ (min)	Средна кръвозагуба (ml)	Време за възстановяване на перисталтика (дни)	Болничен престой (дни)	Честота на инсуфициенции (%)
Barcelona 2002, 2008 ^{7,8}	ЛГ	111		142*	105	1.5	5.2	0
	ОГ	108	11	118	193*	2.3*	7.9*	1
COST 2004, 2007 ^{9,10}	ЛГ	435		150*			5	
	ОГ	428	21	95	-	-	6*	-
CLASICC 2005, 2007 ^{13,14}	ЛГ	273		-	-	5	9	3
	ОГ	253	29	-	-	6	11	2
COLOR 2005, 2009 ^{11,12}	ЛГ	621		150*	100	3.6	8.2	2
	ОГ	627	17	95	175	4.6*	9.3*	1
ALCCaS 2008 ¹⁵	ЛГ	298		145*	100	4	7	1.4
	ОГ	294	14.6	115	100	5*	8*	3.4

Съкращения: ЛГ – лапароскопска група; ОГ – отворена група; ОВ – оперативно време; * – статистически сигнификантна разлика.

пациента с ДЧК от 48 центъра в САЩ и Канада, оперирани от 66 хирурга. Болните са рандомизирани в две групи на отворена и лапароскопска колектомия, като резултатите са анализирани според радикалността на операцията. Средната продължителност на проучването (4.4 години) и последващото дългосрочно проучване е 7 години (от 5 до 10 години).¹⁰ Няма разлики между лапароскопската група и отворената група по отношение на стадия на болестта, петгодишния период без болест (отворена група – 68.4, лапароскопска група – 69.2%, $p = 0.94$), обща петгодишна преживяемост (отворена група – 74.6%, лапароскопска група – 76.4%, $p = 0.93$), обща честота на рецидиви (отворена група – 21.8%, лапароскопска група – 19.4%, $p = 0.25$). Тези данни потвърждават онкологичната адекватност на резекцията при ДЧК.

Три последващи мултицентрични рандомизирани проучвания дават сходни резултати. Проучването COLOR включва 1248 пациента с ДЧК и сходни характеристики от 29 центъра в Западна Европа.¹¹ Средната продължителност на проследяването е 53 месеца (от 0.03 до 60 месеца).¹² Проучването CLASICC включва 794 пациента, 413 от които с ДЧК и 381 пациента с ректален карцином (РК)^{13,14} и краткосрочното австралоазиатско рандомизирано клинично проучване, сравняващо лапароскопска и конвенционална отворена хирургия при ДЧК (ААССаС), сравняващо 294 пациента с лапароскопска колектомия и 298 пациента с отворена колектомия (Табл. 1).¹⁵

В групата Transatlantic laparoscopically assisted versus open colectomy trials group авторите от Barcelona, COST, COLOR и CLASICC проучванията извършват анализ на събраните от тях данни.¹⁶ Тригодишната преживяемост е 75.8% за лапароскопска колектомия и 75.3% при отворена колектомия; респективно общата преживяемост е 82.2% и 83.5%. Тези данни са потвърдени чрез анализ спрямо стадия на болестта. Взети заедно, тези проучвания (Табл. 2), заедно с няколко мета-анализи и систематични обзори, потвърждават онкологичната адекватност на лапароскопската колектомия и сходни дългосрочни резултати при лапароскопска и отворена колектомия.¹⁷⁻¹⁹ Друг онкологичен проблем, специфичен за лапароскопската хирургия, е съобщаваната висока честота на порт-сайт

рецидивите (до 21%).^{20, 21} Механизмите, чрез които се обяснява този ефект, са няколко: пневмоперитонеум (т.нар. „ефект на комина“), стимулиране на растежа на тумора от CO₂, механични фактори при екстракцията на тумора.²² В допълнителни проучвания американската мултицентрична група COST установява, че честотата на порт-сайт рецидивите е само 0.5%, а групата от Барселона – 0.9%.^{9, 7} Това показва, че порт-сайт рецидивите са свързани с хирургичната техника и с кривата на обучение при лапароскопска колектомия. При точна хирургична техника и защита на раната порт-сайт рецидивите са изключително редки, като не се установява разлика между отворена и лапароскопска техника. В заключение, според наличните данни лапароскопската колектомия предлага краткосрочна постоперативна полза, сравнена с отворена колектомия. От онкологична гледна точка може да се предлага лапароскопска операция при пациенти във всеки стадий на болестта.

Тайванско проучване. Това проучване, специално насочено към левостранна локализация, рандомизира 269 пациенти (135 в лапароскопска група и 134 в отворена група). Средният период на проследяване е 40 месеца, а основната крайна цел е времето до рецидив. Честотата на рецидив за двете групи е 17% при лапароскопската група и 21.6% при отворената група ($p = 0.36$). При сравнение по стадий не са установени значителни разлики между двата метода (стадий II – 13.2% за лапароскопска и 17.2% за отворена група, $p = 0.51$). Случаите на рецидив са сходни при двете групи: един пациент в лапароскопската група развива порт-сайт рецидив, а един пациент от отворената група – раневи рецидив. Хирургичната ефективност, оценена според лимфния статус, е еднаква в двете групи.²⁷

Рандомизирани проучвания за карцином на ректум-сигма. Няколко проучвания съобщават за приложение на лапароскопска резекция на интраперитонеален/горен РК. В първите проспективни проучвания, сравняващи лапароскопска с конвенционална отворена хирургия при КРК с голям брой пациенти ($n = 109$), *Milsom et al.* съобщават за по-бързо възстановяване на форсиран експираторен обем за 1 секунда (ФЕО₁) и форсиран витален капацитет (ФВК) при лапароскопска група (средно 3 дни)

Таблица 2. Лапароскопска колектомия – онкологични резултати.

Проучване	Проследяване (мес.)	Групи	Порт-сайт/ раневи рецидив (%)	Позитивни резекционни граници (%)	Лимфни възли (среден брой)	Рецидив (%)	Период без болест	Обща преживяемост
Barcelona ^{7,8}	95	ЛГ	0.9			18		66
		ОГ	0			28	-	51
COST ^{9,10}	84	ЛГ	0.5	0(6)	12	19.4	69.2	76.4
		ОГ	0.2	0(5)	12	21.8	68.4	74.6
CLASICC ^{13,14}	50	ЛГ	2.1	0.5	12	-	66.3	68.4
		ОГ	0.5	0	13.5	-	67.7	66.7
COLOR ^{11,12}	53	ЛГ	-	0.4	10	-	74.2	81.8
		ОГ	-	0.2	10	-	76.2	84.2
ALCCaS ¹⁵	-	ЛГ	-	22*	13	-	-	-
		ОГ	-	13	13	-	-	-

Съкращения: * – статистически значима разлика при резекционни граници < 5 cm; ЛГ – лапароскопска група; ОГ – отворена група.

и при отворена група (6 дни) ($p = 0.01$).²⁸ Пациентите в лапароскопската група се нуждаят от значително по-малко опиоидни аналгетици до втори постоперативен ден ($p = 0.02$), а перисталтиката е възстановена един ден по-рано при лапароскопската група (респективно 3 и 4 дни, $p = 0.006$). Средният период на проследяване е 1.5 години при лапароскопската група и 1.7 години при отворената група. Не са наблюдавани порт-сайт метастази при лапароскопската група. В проучването 54 пациента са оперирани по повод РК (19 лапароскопски проктосигмоектомии, 7 лапароскопски абдоминоперинеални резекции (АПР)). Авторите установяват, че лапароскопският метод е надежден колкото отвореният с допълнителните предимства като по-бързо възстановяване на респираторната функция и перисталтиката, по-малка нужда от парентерално обезболяване. Несанаблюдавани краткосрочни онкологични недостатъци. Не е извършен анализ на кохортата с РК.

През 2004 г. *Leung et al.* съобщават резултати от моноцентрично проспективно рандомизирано проучване върху 403 пациента, преминали лапароскопска резекция и конвенционална отворена резекция на карцином на ректум-сигма.²⁹ Това проучване се фокусира основно върху преживяемост и период без болест. Проучването е извършено от септември 1993 г. до октомври 2002 г., като пациентите са проследени през март 2003 г. Лапароскопска резекция е извършена при 203 пациенти. Вероятността за петгодишна преживяемост е сходна при двете групи (76.1% за лапароскопска и 72.9% за отворена група, $p = 0.61$). Периодът без болест е също сходен (съответно 75.3% и 78.3%, $p = 0.45$). Дисталните резекционни граници, броят лимфни възли в препарата, общата заболеваемост и оперативната смъртност не се различават. Оперативното време е по-дълго при лапароскопската група, но постоперативният период е по-кратък, без това да се отразява обаче на разходите. В проучването са включени резекции на сигмоидно черво и ректум, но броят им във всяка група не е описан. Дистални тумори, изискващи анастомоза 5 cm над *linea dentata*, и тумори > 6 cm или локално авансирани тумори са изключени от проучването. Авторите заключават, че лапароскопската резекция при карцином на ректум-сигма не компрометира общата преживяемост и контрола на болестта, а оправдаването на нейното приложение зависи от ползите за краткосрочните постоперативни резултати.²⁹

Хирургично лечение на ректален карцином

Понастоящем American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) не подкрепя приложението на лапароскопска резекция на ректум поради съмнения относно възможността за постигане на адекватна мезоректална ексцизия и абластични резекционни граници посредством този метод.⁹ От друга страна, ASCRS подкрепя извършването на проучвания върху безопасността, ефикасността и ползите от лапароскопската хирургия при РК. Към момента има ограничен брой проспективни рандомизирани проучвания, фокусиращи се върху среден и нисък РК.

Medical Research Council Trial. От няколко мултицентрични рандомизирани контролирани проучвания, започнати през 1990 г., единствено това на United Kingdom Medical Research Council, сравняващо конвенционална и лапароскопска хирургия, не изключва РК. Основни краткосрочни цели са честотата на позитивни циркуферентни граници и надлъжни резекционни граници, дял на Duke C2 тумори (напр. T3 и апикални лимфни метастази) и болнична смъртност. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1. От 794 пациенти, включени в проучването, 381 имат РК. От тях 132 (48%) са с отворена резекция и 160 (46%) – с лапароскопска резекция. Общият процент на конверсия от лапароскопска към отворена хирургия е 34% (82 от 242 пациента). От оперираните пациенти 87 (51 с предна резекция и 36 с абдоминоперинеална резекция) преминават отворена трансмезоректална ексцизия (ТМЕ); 189 (129 предни резекции и 60 абдоминоперинеални резекции) преминават лапароскопска ТМЕ. Въпреки близки стойности на средно разстояние на ректалните тумори от аналната линия в двете групи, процентът с лапароскопска предна резекция и ТМЕ е по-голям, което най-вероятно се дължи на факта, че хирургът няма възможност да палпира тумора при лапароскопска операция. По-често се предпочита ТМЕ с цел осигуряване на абластични дистални граници.¹⁰ Позитивни циркуферентни резекционни граници са установени при 14% от пациентите, преминали отворена резекция, и 16% от пациентите с лапароскопска резекция ($p = 0.80$). Сред пациентите, преминали отворена резекция, позитивни циркуферентни резекционни граници се установяват при 12% от лапароскопската група и 6% при

отворената операция ($p = 0.19$). Сред пациентите, преминали АПР, не се установява разлика в позитивните циркуферентни резекционни граници при лапароскопска и отворена хирургия – съответно 20% и 26%. Лонгитудиналните резекционни граници не се отличават съществено при двата метода. Въпреки близкия брой Duke C2 тумори, в двете групи има по-висок процент с необходимост за конверсия в сравнение с тези, които първоначално са били рандомизирани за отворена операция. След съобразяване със стратифициращи фактори разликата не е статистически значима ($p = 0.12$). Болничната смъртност е 5% при отворена и 4% при лапароскопска хирургия ($p = 0.57$). Пациентите с конверсия имат по-висока смъртност в сравнение с тези без необходимост, но разликата не е сигнификантна ($p = 0.34$). Главна причина за смърт е сърдечносъдова и дихателна недостатъчност. С оглед на незначителната, но определено по-висок процент на позитивни циркуферентни резекционни граници при лапароскопска хирургия авторите смятат, че все още приложението на лапароскопска резекция при РК не е оправдано.

Дългосрочни резултати. През 2007 г. проучването CLASICC на United Kingdom Medical Research Council съобщава за дългосрочни резултати, базирани основно на тригодишна преживяемост, тригодишна преживяемост без болест и тригодишна честота на рецидиви.¹¹ Допълнителните крайни цели включват тригодишна честота на далечни рецидиви, тригодишна честота на раневи/порт-сайт рецидиви и качество на живот. Общата тригодишна преживяемост е 67.8% за всички пациенти. Няма разлика в преживяемостта за този период между групите с лапароскопска и отворена хирургия (съответно 64.8% и 66.7%, $p = 0.55$). Това се потвърждава и в кохортата с РК ($p = 0.12$). След анализ не се установява разлика между двата метода при тригодишната преживяемост при пациенти с предна резекция (74.6% за лапароскопска група и 66.7% за отворена група, $p = 0.17$). Това се потвърждава и при пациенти, преминали АПР (съответно 65.2% и 57.7%, $p = 0.41$). Тригодишна преживяемост без болест за всички пациенти е 66.8%, без разлика за двата метода ($p = 0.70$). Това се потвърждава и при отделен анализ на пациентите с РК ($p = 0.87$). Тригодишна преживяемост без болест за пациенти с предна резекция (70.9% при лапароскопска група и 70.4% при отворена група, $p = 0.72$) или АПР (съответно 49.8% и 46.9%, $p = 0.64$) не е статистически различима. Тригодишната честота на рецидиви за всички пациенти е 8.4%. При болни с предна резекция разликата при позитивни циркуферентни резекционни граници не влияе върху тригодишната честота на локални рецидиви (7.8% при лапароскопска група и 7.0% при отворена група, $p = 0.70$). Тригодишната честота на локални рецидиви при пациенти след АПР не се различава при различните методи (15.1% и 21.1%, $p = 0.47$). Авторите уточняват, че има нужда от допълнително проследяване след относително краткия тригодишен период, за да се потвърди, че разликата не става достоверна с течение на времето. При анализ на допълнителните крайни цели се установява, че общата тригодишна честота на далечни метастази е 14.9%. Не се установява статистически значима разлика при групите с предна резекция (13.3% при лапароскопска група и 13.9% при отворена група, $p = 0.98$) или АПР (съответно 32.9% и 25.4%, $p = 0.64$).

В рамките на проучването са установени десет раневи/порт-сайт метастази (съответно 2.5% и 0.6%, $P = .12$). В групата, преминала хирургично лечение (срещу intention to treat групата), средният болничен престой е по-кратък с 3 дни в лапароскопската група (10 дни) в сравнение с отворената група (13 дни). Разликата намалява, когато се отчете болничен престой на пациенти с конверсия. Общата честота на конверсия от лапароскопска към отворена хирургия е 29% и намалява с всяка година от проучването (38% за първата година и 16% за шестата година). Фиксацията на тумора и неясното отношение към съседни структури, затлъстяването, анатомичните особености и техническата невъзможност за лапароскопска резекция на някои тумори са причините за високата честота на конверсия (34%), която се наблюдава при пациенти с РК.

Анализът на качеството на живот включва 696 пациента, като не са установени разлики между лапароскопски и отворен метод при нито един от функционалните параметри (външен вид, сексуална функция, сексуална удовлетвореност) и симптомите (микция, странични ефекти от химиотерапия, гастроинтестинални симптоми, мъжки сексуални проблеми, женски сексуални проблеми, дефекация, проблеми, свързани със стомата, загуба на тегло). Получените данни са сходни с краткосрочните данни за качеството на живот от проучване COST, при което се установява статистически значима разлика в общия скор: среден скор – 76.9 при лапароскопска група и 74.4 при отворена колектомия за период от две седмици ($p = 0.009$).¹² Причината за значителна разлика в качеството на живот предстои да се изясни. Авторите заключават, че приложението на лапароскопска хирургия е оправдано (главно поради липса на връзка между позитивни циркуферентни резекционни граници и локален рецидив), като е възможно приложение на метода и при РК.

Лапароскопска и отворена абдоминоперинеална резекция. Резултатите от проспективни рандомизирани проучвания на лапароскопска и отворена АПР при нисък РК целят сравнение на постоперативно възстановяване (основна крайна цел) и на данни за преживяемост (допълнителна крайна цел) между двете групи.⁸ Средният период за проследяване е 90 месеца и за двете групи, като 99 пациенти с нисък РК (5 cm от анална линия) са рандомизирани, за да преминат лапароскопска ($n = 51$) или отворена ($n = 48$) АПР. Постоперативното възстановяване е по-добро след лапароскопска операция по отношение на възстановяване на чревна функция ($p < 0.001$), подобро раздвижване на пациента ($p = 0.05$) и по-малка нужда от обезболяване ($p = 0.007$) с цената на по-дълго оперативно време и по-високи директни разходи. Възможната петгодишна приживяемост след радикална резекция е 75.2% при лапароскопска група и 76.5% при отворена група ($p = 0.20$). Възможната петгодишна преживяемост без болест е съответно 78.1% и 73.6%. Находките от проучването потвърждават тази от предходни съобщения и мета-анализи: налице са ясни краткосрочни ползи от лапароскопска резекция на рекум по отношение на функционално възстановяване, онкологична адекватност и преживяемост.¹⁵ Въпреки че проучването е достатъчно силно, за да демонстрира разлика в постоперативното

възстановяване (напр. необходимост от обезболяване), е необходима много по-голяма група пациенти, ако приживяемостта е основна крайна цел на проучването. Очакват се данни от петгодишна преживяемост.

Ретроспективни данни. Скорошно голямо ретроспективно проучване на единичен център върху 579 пациента, преминали лапароскопска резекция за ректосигмоиден и ректален карцином, оценява краткосрочните резултати и преживяемост.¹⁴ Авторската дефиниция за ректосигмоидален карцином включват карцином на ректум-сигма и горен ректум (12 до 18 cm от анална линия). Хирургичното лечение (предна резекция) е еднакво и при двете локализации, като те са групирани заедно при последващия анализ. Пациентите с карцином на среден ректум (7 до 12 cm от анална линия) са преминали ТМЕ или АПР според преценка на оператора предвид оперативни или технически особености. За петнадесетгодишен период 316 пациента са преминали лапароскопска АПР, от тях 152 са със сфинктер-съхраняваща ТМЕ и двама – с лапароскопска АПР; средният период за проследяване е 56 месеца. Общата ранна и късна постоперативна заболеваемост е 18.8% и 9.7%. Честотата на анастомотични инсуфициенции е 3.5% (n = 20). Конверсия към отворена операция се е наложила при 31 пациента (5.4%). Порт-сайт метастази се наблюдават при 0.4% (една лапароскопска предна резекция, една лапароскопска ТМЕ) и локорегионален рецидив при 7.4% от пациентите. Резекция R1 е установена при 6 пациенти след лапароскопска ТМЕ и при двама с лапароскопска АПР. Общата пет- и десетгодишна преживяемост е съответно 70% и 45.5%. Карцином-специфичната пет- и десетгодишна преживяемост е 75% и 56%. Трябва да се отбележи, че проучването е ретроспективно и 55% от пациентите са с предна резекция. Освен това, пациентите в групата с предна резекция не са стратифицирани според локализацията на тумора, така че не е ясен броят пациенти с ректосигмоидален и горен РК. Проучването заключава, че лапароскопската предна резекция при РК е безопасна и осигуряваща задоволителни онкологични резултати, сравними с тези след отворена резекция.

В последващо ретроспективно проучване върху 421 пациента (310 с отворена операция и 111 с лапароскопска), сравняващо резултати след отворена и лапароскопска резекция при РК стадий II и III, *Law et al.* съобщават петгодишна преживяемост 71.1% при лапароскопска и 59.3% при отворена операция ($p < 0.001$) и по-кратък болничен престой при лапароскопска група (съответно 7 и 9 дни, $p < 0.001$).¹⁵ Конверсия към отворена операция се налага при 12.5%. Горни лезии на ректум са тези, локализиращи над 12.1 cm (72 в отворената група, 23.2%; 43 в лапароскопска, 38.7%); лезии на среден ректум са тези, локализиращи между 6.1 cm и 12 cm (129 в отворената група, 41.6%; 42 в лапароскопската група, 37.8%); лезии на нисък ректум са тези, разположени от 0 cm до 6 cm (109 в отворената група, 35.2%; 26 в лапароскопската група, 23.4%). Според мултивариационния анализ лапароскопската резекция е независим фактор, свързан

с подобрена преживяемост. Трябва да се отбележи, че няма разграничаване между стадий I и II на РК. От 310 пациенти от отворената група 273 (88.1%) са преминали предна резекция, 31 (10%) – АПР и 6 (1.9%) – операция по *Hartmann*. В лапароскопската група (n = 111) 102 (91.9%) са преминали предна резекция, 8 (7.2%) – АПР и 1 (0.9%) – операция по *Hartmann*. Причината за разочарован брой предни резекции в двете групи не е ясна. Освен това, не се уточнява дали горният и средният РК са преминали предна резекция. Проучването заключава, че в сравнение с отворената резекция, лапароскопската резекция при локално авансирал карцином се съпровожда от по-добра обща преживяемост.

Честота на конверсия. Основно предизвикателство, което става видимо в рандомизирани проучвания от 1990 г., е високата честота на конверсии, вариращи от 11% в проучване от Барселона до 29% в проучване CLASICC.² В кохортата с РК в проучване CLASICC честотата на конверсия е още по-висока – 34%.⁴ Честота на конверсия е 2.8% в Тайванско проучване, но то се ограничава само с левостранни локализации на ДЧК.⁵ Причините за конверсия са разнообразни – локално авансирани тумори, сраствания, обемни тумори, ятрогенни лезии (на черво, уретер, кръвоносен съд), пресакрално кървене и раздуване на тънки черва.¹⁴ Съобщават се по-нови данни за честота на конверсия за лапароскопска резекция на ректум – 5.4% до 9.8%, отразяващи натрупването на опит и подчертавайки внимателния подбор на пациенти.^{8, 14} Проучванията COST и CLASICC поставят изисквания към оператора за опит от поне 20 случая.^{2, 4} Както се потвърждава от COST, честотата на конверсии спада от 25.7% в началото до 21% в края на проучването.²

Крива на обучение. В ретроспективен анализ на 381 пациенти *Park et al.* извършва мултидименсионален анализ на кривата на обучаемост при лапароскопска резекция на РК.²⁶ Между декември 2002 г. и декември 2007 г. оперативният опит на отделния хирург е разделен в четири периода според броя на операции и значителни промени в постоперативни резултати. Оперативното време намалява значително след 90 операции. Общата честота на конверсии е 2.9% – 5.6% за първи период, 4.3% за втори, 1.1% за трети и 1.6% за четвърти. Честотата на анастомотични инсуфициенции намалява от 10.3% през първи период до 1.6% през последния период. Лимфната дисекция и резекционните граници са приемливи през всички периоди. Общата честота на рецидиви е 22.9%, като тази за локални рецидиви на тумори стадий I-III е 4.4%. Честотата на локални рецидиви първоначално е 8.9% със спад до 1.4% през втори период. След 120 случая локалните рецидиви спадат до по-малко от 7%, след 180 случая – под 5%. Авторите заключават, че цялостната (техническа и онкологична) крива на обучаемост за лапароскопска резекция на ректум се променя с времето, като кривата на онкологични резултати е по-дълга. Повдига се въпросът дали промените в селекцията на пациенти влияе върху резултатите от проучването. Няма значителни разлики във възраст на пациентите, индекс на телесна

маса (BMI), съотношение между полове през различните периоди. По отношение на онкологичните резултати делът на пациенти с напреднал стадий е съществен и не се променя значително с времето. Химиотерапия е проведена при сходен брой пациенти от всички периоди, като приложението на адювантно лъчелечение се различава през първи (8.3%), втори (32.3%) и трети период (27.5%) ($p < 0.0001$). Въпреки че това води до намаляване на локалните рецидиви след първи период, не трябва да се подценява влиянието на нарастващия оперативен опит върху подобряващите се онкологични резултати.

Влияние на конверсията. Проучването MRC CLASICC изследва влиянието на конверсията върху постоперативните резултати и установява по-висока честота на усложнения, трансфузии, вътреболнична смъртност, удължен болничен престой.⁴ Конверсията е най-честа при пациенти с РК и при тези с авансирани тумори. Както се отбеляза по-рано, честота на конверсия намалява с течение на времето, достигайки 16% в последната година на проучването, което отразява възможни промени в селекцията на пациентите и подчертаване на първостепенното й значение.

Yamamoto et al. подкрепя това становище в мултицентрично ретроспективно проучване, оценяващо краткосрочните резултати и рисковете на конверсията при 1073 пациенти с РК и анален карцином (АК), преминали лапароскопска операция.¹⁷ Пациентите с конверсия са сравнени с тези, преминали пълна лапароскопска резекция. Общата честота на конверсия е 7.3%. Конверсия се е наложила при по-корполентни пациенти (BMI – 24.6 срещу 22.7) и по-висока честота на ниски предни резекции (94.9% срещу 83.5%). Конверсията води до по-дълго оперативно време, повишена кръвозагуба, удължен болничен престой и по-висока честота на постоперативни усложнения. Според мултивариационен анализ BMI и предна резекция са предиктивни фактори за конверсия.

В ретроспективен анализ на *Rottoli et al.*, фокусиран върху влиянието на конверсията върху краткосрочните резултати и преживяемостта, лапароскопската резекция на ректум преминава към конверсия при 26 от 173 пациента (15%).¹⁸ Пациенти, при които е установена инвазия на съседни анатомични структури или засягане на циркуферентна граница, са изключени от проучването. Няма разлика в честота на конверсия според анатомичната локализацията на тумора (долен/среден ректум: 62.5% неконвертиране и 61.5% конвертиране, $p = 0.58$). Седем пациенти (26.9%) са конвертирани вторично поради обемни тумори. Конверсията се асоциира с по-висок BMI (27.3 конвертирани и 24.9 неконвертирани, $p < 0.001$) и стадий IV (26.9% конвертирани и 4.8% неконвертирани, $p < 0.001$). Наблюдава се значително по-дълго оперативно време и по-чести интраоперативни усложнения. Сред среден период на проследяване от 46 месеца (при конверсия) и 36 месеца (без конверсия) петгодишната преживяемост без болест е съответно 55.7% и 79.2% ($p = 0.007$). След изключване на пациентите в стадий IV петгодишната преживяемост без болест е 71.1% в конвертираната група и 85.3% в неконвертирана група ($p = 0.17$). Общата честота на рецидиви е 26.3% в конвертирана група и 11.4%

в неконвертираната група ($p = 0.07$). Авторите заключават, че конверсията към отворена операция може да повлияе общата честота на дългосрочните рецидиви.

Негативното влияние на конверсията може да е резултат на фактори от страна на пациентите, отколкото поради самата конверсия. Това се установява в проучване на *Leung et al.*, в което наличието на локална инвазия повлиява негативно резултатите както при лапароскопска, така и при конвенционална отворена резекция.⁷ Ако се изключат пациенти с локална инвазия, честотата на конверсия спада от 23.2% до 14.8%. Статистическото сравнение между двете групи без локална инвазия не се различава от общите резултати, следователно е трудно да се установи със сигурност дали конверсията сама по себе си води до по-лоши резултати.

Позитивност на циркуферентни резекционни линии. Позитивността на циркуферентните резекционни линии са независим фактор за локалните рецидиви.¹⁹⁻²² Съвременните стандарти за ТМЕ при РК, както са препоръчани от *Heald et al.*, се свързват със значително намаляване на локалните рецидиви.²³ Съчетаването с внимателно съхраняване на автономния нервен плексус прави операцията затрудняваща, била тя лапароскопска или отворена. В проучване, насочено към оценка на макроскопските характеристики на резектата след лапароскопска и отворена ТМЕ при нисък РК, *Gouvas et al.* съобщава за 72 пациента (33 с лапароскопски и 39 с отворени операции).²⁴ При всички препарати резекционната граница на перитонеалната част на преден среден ректум, фасцията на Denonvillier, висцералната фасция, покриваща заден и латерален мезоректум, и чревната стена под мезоректум се оценяват макроскопски. Колоректалните анастомози са значително по-ниски в лапароскопската група ($p < 0.001$), фасцията на Denonvillier е нарушена при 7 пациента при отворена операция ($p = 0.01$), а пълна ТМЕ с интактна висцерална тазова фасция е извършена лапароскопски и чрез отворена операция ($p = 0.025$). Авторите заключават, че по-добрата визуализация на таза, постигната при лапароскопска операция, води до макроскопски по-добри резектати след ТМЕ.

Приложение на автоматични съшиватели. Освен гореспоменатите затруднения, тесните размери на костния таз (специално примъже) понякога изключва възможността за приложение на автоматичен съшивател с цел постигане на адекватна дистална резекционна граница. Дори когато приложението на автоматичен съшивател е технически възможно, може да се наложи неколкостранно задействане на лапароскопския съшивател, водещо до застъпващи се линии на съшиване. Съществува потенциална опасност при застъпване на линиите на съшиване. За да се определи безопасността на пресичащите се линии, *Zilling and Walther* извършват терминотерминална ентероанастомоза 40 cm дистално от лигамента на *Treitz*, използвайки линейрен автоматичен съшивател при 22 прасета.²⁵ Процедурата е повторена и на дебело черво със създаване на коло-коло анастомоза. Кръвотокът при пресичащи се линии на съшиване и едноредови линии на съшиване на

всяка анастомоза се проучва за нарушаване на кръвотока и последващ риск от инсуфициенция. Нарушването на кръвотока при пресичане в сравнение с непресичащи се линии на съшиване е 6% за тънкочревни и 7% за дебелочревни анастомози. Еквивалентен тест установява, че ако има намаляване на кръвотока при пресичащи се и непресичащи се линии на съшиване, то най-вероятно е по-малко от 30% ($p < 0.001$) при тънкочревни и дебелочревни анастомози. Проучването доказва, че пресичането на линиите на съшиване при тънкочревни и дебелочревни анастомози не намалява значително кръвотока до опасно ниво. Не е ясно дали тези резултати са приложими при хора в тяхната шеста, седма и осма декада от живота. Едно от вероятните решения на този въпрос е да се извърши хибридна процедура, включваща лапароскопска мобилизация на ректум, отворена дистална трансекция с трансверзален режещ съшивател чрез долна срединна лапаротомия (по дължина на стандартния ръчен порт) и последваща термино-терминална анастомоза (техника на двойно автоматично съшиване или ръчно съшиване).

Сексуална функция. Често срещано усложнение на отворената мезоректална ексцизия е дисфункция на пикочния мехур и сексуална дисфункция в резултат на увреда на автономните нерви (горен хипогастричен плексус и пелвични спланхничови нерви). Реалният брой усложнения след лапароскопската хирургия остава неизвестен. В проучване на *Jayne et al.* 247 пациенти са запитани (чрез Интернационален скоринг на простатен синдром, IPSS, Интернационален индекс на еректилна функция, IIEF, и Индекс на сексуална функция при жени, FSFI) относно функцията на пикочния мехур и сексуалната функция след проведена лапароскопска и отворена ректална резекция.¹⁰ Двете техники показват еднакви резултати за функцията на пикочния мехур (65% от пациентите не изпитват затруднения в евакуацията постоперативно), но при мъже след лапароскопска ректална хирургия се съобщава за нарушена сексуална ($p = 0.063$) и еректилна ($p = 0.068$) функция. Пълна ТМЕ е по-честа при лапароскопска група (59 от 74 пациенти, 80%) срещу групата на отворена хирургична резекция (21 от 34 пациента, 62%). В групата на лапароскопска хирургия от 98 човека 60 са мъже, а 38 – жени, а в другата група от 50 пациента 31 са мъже и 19 – жени. Повечето от мъжете са преминали лапароскопска резекция на ректум с ТМЕ. Според мултифакторен анализ ТМЕ и конверсията към отворена хирургия са независими рискови фактори за постоперативна сексуална дисфункция. Сред мъже, попълнили анкетата, 23 (41%) от групата с лапароскопска хирургия усещат значителна промяна в сексуалната си функция, сравнено с 6 (23%) в другата група. Сред жените, взели участие в анкетата, 8 от 29 (28%) от лапароскопската група и 3 от 17 (18%) от другата група усещат значителен следоперативен спад в сексуалната функция. Интересен факт е, че около 50% от мъжете и жените не съобщават за сексуална активност.

Имайки предвид малките стойности от резултатите, е трудно да се направи окончателно обобщение за постоперативното нарушение на сексуалната функция. Не на последно място проучването установява незначителна

тенденция за по-честа сексуална дисфункция при мъже след лапароскопска резекция на ректум, което подчертава важноста за съхраняване на автономните нерви по време на ТМЕ. Нужни са допълнителни проучвания за качеството на живот след лапароскопска хирургия.

Програми за по-бързо възстановяване след хирургична намеса

Бързото възстановяване след хирургия (ERAS) или „fast-track surgery“ са обекти на интензивно проучване в колоректалната хирургия, поставяйки предизвикателство при съчетанието на по-кратка продължителност на престоя в болница, от една страна и на лапароскопската хирургия, от друга. *Zargar-Shoshtari et al.* съобщават в ретроспективно проучване от 100 пациенти (50 в ERAS-група и 50 в конвенционалната група) за среден болничен престой (4 и 8 дни).²⁶ Четири от пациентите в ERAS-група и 7 в другата група са преминали лява колектомия. Трудно е да се оцени реалното влияние на лапароскопията върху болничния престой. Има нови данни в проучване на *Levy et al.*, което оценява приложимостта и сигурността на 23-часов протокол за престой след лапароскопска колоректална резекция, основавайки се на данни, че комбинацията от лапароскопска хирургия с програма за бързо възстановяване дава по-кратък престой.²⁷ От 40 пациента, подложени на операция, при 10 са спазени стриктни критерии за включване (резекция на дебело черво или висока резекция на ректум, ASA клас I или II, възраст < 75 години, BMI < 28, наблюдение за 24 часа след операция, достъп до телефон/мобилен телефон, настаняване на по-малко от 15 km от болница, инцизия < 7 cm, съгласуван план със здравноосигурително дружество, неусложнена операция). Един от пациентите е опериран за дивертикулит, а останалите 9 – по повод карцином (три десни колектомии, една лява колектомия, две сигмоидни колектомии, две предни резекции, две ТМЕ). Всички 10 пациенти са изписани на 23-и час. Осъществена е телефонна връзка вечерта след изписване (вербално проследяване) и постоперативно проследяване от хирурга на трети следоперативен ден. Не се съобщава за усложнения или рехоспитализации. Средният болничен престой е 3.2 дена за останалите пациенти, нефигуриращи в протокола. Както се спомена по-горе, по-кратък среден болничен престой се наблюдава в субгрупата на проучване CLASICC (средна продължителност на престоя – 10 дена за лапароскопска група и 13 за другата група). Влиянието на ERAS-програмите при лапароскопска резекция на ректум не е установено.

Нови проучвания

Поради недостиг на дългогодишна информация за лапароскопска резекция при РК са започнати няколко големи мултицентрични проспективни рандомизирани проучвания. Проучването CLASICC скоро ще обяви своите петгодишни данни.^{4, 11} Проучване на Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0404), активно от октомври 2004 г., скоро ще представи свои данни.²⁸ Проучването COLOR II trial е рандомизирано международно мултицентрично проучване, сравняващо радикалността след лапароскопска и конвенционална резекция на РК.²⁹

Преди началото му трябва да се извърши проучване за приложимост и качество на лапароскопска ТМЕ. Основна крайна цел е честота на рецидиви за тригодишен период. Второстепенни задачи са период без болест за 3,5 и 7 години, раневи и порт-сайт метастази, микроскопско изследване на резекционни граници, осемседмична болестност и смъртност, качество на живот и разходи.

Онкологичната група на American College of Surgeons (ACOSOG) е започнала през август 2008 г. проспективно рандомизирано фаза III проучване, сравняващо лапароскопска резекция с отворена резекция при РК, с очакван брой пациентите – 650.³⁰ Основна крайна цел е опровергаване на хипотезата, че лапароскопската резекция не превъзхожда отворената резекция на ректума в стадии ПА и ПА-В с циркуферентни резекционни граници > 1 mm, дисталност на резекционна граница > 2 cm и извършена ТМЕ. Допълнителни цели са сравнение между ползите от лапароскопска резекция спрямо отворена резекция с оглед на кръвозагуба, болничен престой, постоперативно обезболяване, преживяемост, честота на локални тазови рецидиви в рамките на две години, качество на живот, сексуална функция, функция на дебелото черво или стома.

Заклучение

Наличниса значителни доказателства, че лапароскопската колектомия е удачна и безопасна алтернатива на отворения достъп, като са валидни краткосрочните предимства

на миниинвазивния достъп. Когато е извършена от опитен хирург, лапароскопската техника при подходящо подобрени пациенти, оперирани според настоящите онкологични стандарти, включително абластични резекционни граници и адекватна лимфна дисекция, се наблюдават еквивалентни дългосрочни резултати. Няма потвърждение за превъзходство на лапароскопската резекция пред отворената операция. Според данни от мета-анализи, показващи онкологична еквивалентност и неоспоримо предимство на лапароскопската резекция в краткосрочен план, можем заключим, че лапароскопската колектомия е сериозна алтернатива на отворения метод, когато се прилага в специализирани центрове от хирурзи с достатъчен опит.

При пациенти с първично резектабилен РК лапароскопската хирургия може да има ограничени краткосрочни предимства спрямо отворената хирургия. Наличните данни не демонстрират значителни разлики между лапароскопската ТМЕ по отношение на резекционни граници и лимфна дисекция, период без болест и честота на рецидиви. Въпреки това, не са събрани достатъчни доказателства, стандартизиращи приложението на този миниинвазивен метод в клиничната практика, което показва нужда от допълнителни големи рандомизирани проучвания. В настоящия момент отворената хирургична резекция остава „златен стандарт“ при РК, а ролята на лапароскопската хирургия тепърва ще се доказва.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ries LAG HD, Krapcho M, Mariotto A, et al, 1. eds. SEER Cancer Statistics Review. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1975-2003. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/
2. Phillips EH, Franklin M, Carroll BJ, et al. Laparoscopic colectomy. *Ann Surg* 1992; 216: 703-707
3. Noel JK, Fahrback K, Estok R, et al. Minimally invasive colorectal resection outcomes: short-term comparison with open procedures. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 291-307
4. Faiz O, Warusavitarne J, Bottle A, et al. Laparoscopically assisted vs. open elective colonic and rectal resection: a comparison of outcomes in English National Health Service Trusts between 1996 and 2006. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1695-1704
5. Wagman LD. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2996-2998
6. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, et al. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 219-225
7. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2224-2229
8. Lacy AM, Delgado S, Castells A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008; 248: 1-7
9. COST Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059
10. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007; 246: 655-662
11. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. for the Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 477-484
12. Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, et al. for the Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 44-52
13. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASSIC trial): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718-1726
14. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H et al. for the UK MRC CLASICC Trial Group. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3061-3068
15. Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF, et al. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial. *Ann Surg* 2008; 248: 728-738
16. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, et al. for the Transatlantic Laparoscopically Assisted vs Open Colectomy Trials Study Group. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007; 142: 298-303
17. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, Page JH, Rogers SO Jr. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 439-446
18. Reza MM, Blasco JA, Andradas E, Cantero R, Mayol J. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 921-928

19. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD003432
20. Lacy AM, Delgado S, Garcia-Valdecasas JC, et al. Port site metastases and recurrence after laparoscopic colectomy. A randomized trial. *Surg Endosc* 1998; 12: 1039-1042
21. Johnstone PA, Rohde DC, Swartz SE, Fetter JE, Wexner SD. Port site recurrences after laparoscopic and thoracoscopic procedures in malignancy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1950-1956
22. Zmora O, Gervaz P, Wexner SD. Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Surg Endosc* 2001; 15: 788-793
23. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359 (9325): 2224-2229
24. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (2): 2050-2059
25. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005; 6 (7): 477-484
26. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9472): 1718-1726
27. Liang JT, Huang KC, Lai HS, et al. Oncologic results of laparoscopic versus conventional open surgery for stage II or III left-sided colon cancers: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (1): 109-117
28. Milsom JW, Böhm B, Hammerhofer KA, et al. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998; 187 (1): 46-54; discussion 54-55
29. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004; 363 (9416): 1187-1192
30. Ng SS, Leung KL, Lee JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (9): 2418-2425
31. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2005; 48 (3): 411-423
31. Jayne DG, Brown JM, Thorpe H, et al. Bladder and sexual function following resection for rectal cancer in a randomized clinical trial of laparoscopic versus open technique. *Br J Surg* 2005; 92 (9): 1124-1132
32. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25 (21): 3061-3068
33. Weeks JC, Nelson H, Gelber S, et al. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287 (3): 321-328
34. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (3): 413-424
35. Ng KH, Ng DC, Cheung HY, et al. Laparoscopic resection for rectal cancers: lessons learned from 579 cases. *Ann Surg* 2009; 249 (1): 82-86
36. Law WL, Poon JT, Fan JK, et al. Comparison of outcome of open and laparoscopic resection for stage II and stage III rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (6): 1488-1493
37. Park IJ, Choi GS, Lim KH, et al. Multidimensional analysis of the learning curve for laparoscopic resection in rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(2): 275-281
38. Yamamoto S, Fukunaga M, Miyajima N, et al. Impact of conversion on surgical outcomes after laparoscopic operation for rectal carcinoma: a retrospective study of 1,073 patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208 (3): 383-389
39. Rottoli M, Bona S, Rosati R, et al. Laparoscopic rectal resection for cancer: effects of conversion on short-term outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (5): 1279-1286
40. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89 (3): 327-334
41. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenburg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (3): 350-357. *24 Cancer Control* January 2010, Vol. 17, No. 1
42. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002; 235 (4): 449-457
43. Wiggers T, van de Velde CJ. The circumferential margin in rectal cancer. recommendations based on the Dutch Total Mesorectal Excision Study. *Eur J Cancer* 2002; 38 (7): 973-976
44. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69 (10): 613-616
45. Gouvas N, Tsiaoussis J, Pechlivanides G, et al. Quality of surgery for rectal carcinoma: comparison between open and laparoscopic approaches. *Am J Surg* 2009 Mar 21. Epub ahead of print.
46. Zilling T, Walther BS. Are intersecting staple lines a hazard in intestinal anastomosis? *Dis Colon Rectum* 1992; 35 (9): 892-896.
47. Zargar-Shoshtari K, Connolly AB, Israel LH, et al. Fast-track surgery may reduce complications following major colonic surgery. *Dis Colon Rectum* 2008; 51 (11): 1633-1640
48. Levy BF, Scott MJ, Fawcett WJ, et al. 23-hour-stay laparoscopic colectomy. *Dis Colon Rectum* 2009; 52 (7): 1239-1243
49. Kitano S, Inomata M, Sato A, et al. Randomized controlled trial to evaluate laparoscopic surgery for colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35 (8): 475-477
50. COLOR II: A Randomized Clinical Trial Comparing Laparoscopic and Open Surgery for Rectal Cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00297791?term=color+II&rank=1>. Accessed August 17, 2009.
51. Fleshman J. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)-Z6051. A Phase III Prospective Randomized Trial Comparing Laparoscopic-assisted Resection Versus Open Resection for Rectal Cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00726622>. Accessed August 17, 2009.

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

КОМБИНИРАНИ ПРЕДОПЕРАТИВНИ ИНДУКЦИОННИ СТРАТЕГИИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Татяна Хаджиева, д.м.н.

Клиника по лъчелечение, УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Комбинирани предоперативни индукционни стратегии при лечение на ректален карцином

проф. д-р Татяна Хаджиева, д.м.н.

Обзор: Лъчелечението, прилагано заедно с химиотерапия, увеличава своята ефективност по механизмите на адитивния и супраадитивния ефект. Химиотерапията действа като радиосенсибилизатор на туморни клетки, намаляващ възможността за възстановяване на потенциално леталните промени в тях, причинени от радиацията. През изминалите две десетилетия са изследвани различни комбиниранни стратегии с цел подобряване на лечебните резултати. Тези научни данни се прилагат по различен начин в различни бол-

ЕДНОВРЕМЕННОТО лъчехимиолечение (ЛХЛ) при солидни тумори повишава канцерцидният ефект по няколко механизма: реоксигениране на лъчерезистентните хипоксични клетки, сепарирано действие върху тях (mitomycin C); синхронизация на клетките в радиочувствителните M и G1 фази на клетъчния цикъл (5-fluorouracil и таксани), възпрепятстване на възстановяване на сублетални лъчеви промени в ДНК (платина, антимаболити, антрациклини), манипулиране на туморно субклинично дисеминиране и др. Понастоящем ЕЛХЛ е един от жалоните в онкологията – прехода от отстраняване на болния орган до неговото морфологично и функционално съхраняване.¹

През изминалите десетилетия бяха изследвани различни комбиниранни стратегии с цел подобряване на лечебните резултати.²⁻³² Те включват следните подходи: следоперативно лъчехимиолечение с различни 5-fluorouracil (5-FU)-базирани режими, предоперативно лъчелечение с кратки (5 × 5 Gy за 5 дни) или продължителни (50 Gy за 5-6 седмици) курсове лъчева терапия, провеждана самостоятелно или с едновременна химиотерапия, както и интраоперативно лъчелечение. Тези практики, прилагани в различни болници на Европа и Америка, са базирани върху едни и същи проучвания, проведени в различни части на света и основани на доказателствена медицина.

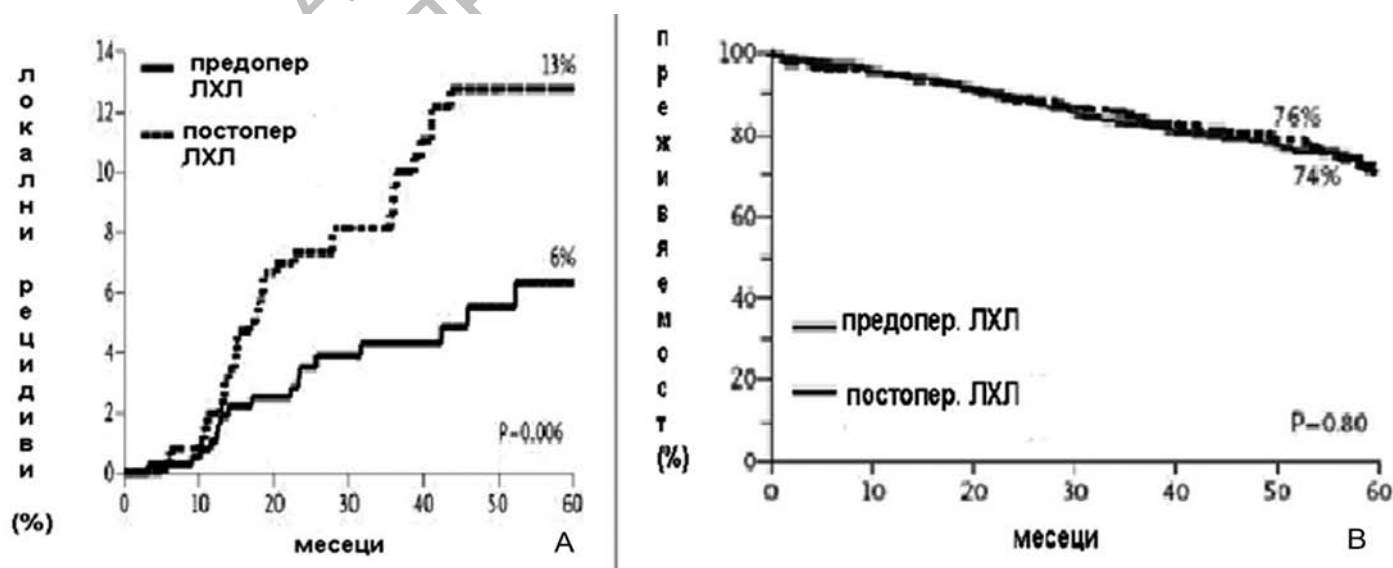
низи на Европа и Америка, което показва съществуващите противоречия и неизяснени проблеми. Основните въпроси, на които съвременните проучвания отговарят, засягат няколко основни лечебни проблема: намаляване на локални рецидиви, увеличаване на дългосрочна преживяемост, възможност за сфинктер-съхраняваща хирургия, поносимост на режими и късна токсичност. Настоящият литературен обзор се опитва да изясни тези въпроси в светлината на съвременната медицина, базирана на доказателства.

Защо предоперативното лъчехимиолечение стана метод на избор

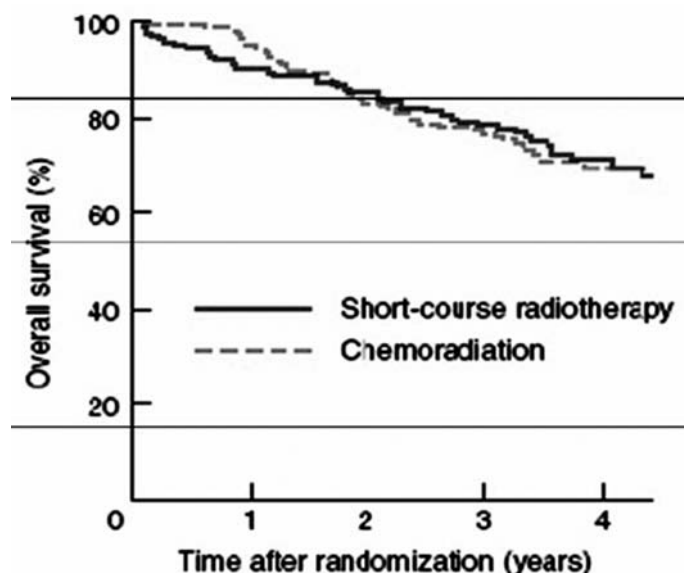
Основните въпроси, на които доказателствената медицина намери статистически значими отговори през последното десетилетие, са: (1) предоперативното ЛХЛ е по-добро от следоперативното; (2) подобрява локалния туморен контрол, без да удължава преживяемостта без болест и общата преживяемост; (3) при риск от положителна циркуферентна резекционна граница, доказана чрез магнитно-резонансна томография (МРТ), ЛХЛ е задължителен подход; (4) карциномите в долна трета на ректум, разположени под леваторните мускули, винаги налагат предоперативно ЛХЛ; (5) ЛХЛ може да подобри условията за сфинктер-съхраняваща хирургия.

Следвайки препоръките на EURECA CC-2 за лечение на ректален карцином (РК), по-долу ние обсъждаме предимствата и недостатъците на ЕЛХЛ според стadiите на болестта.²

Ранен стадий (cT2N0). При пациенти в стадий c/T2 рискът от наличие на регионални лимфни метастази варира от 15-20%. Те подлежат на тотална мезоректална ексцизия (ТМЕ), докато локалната ексцизия не е подходяща за тях. Със средна степен на съгласие EURECA



Фигура 1. Германско проучване: предоперативно ЛХЛ носи повече успехи от постоперативно по отношение на рецидиви (А) и без подобрение в обща преживяемост (В). С любезното разрешение на *N Engl J Med* 2004; 351 (17): 1731-1740. Sauer et al.



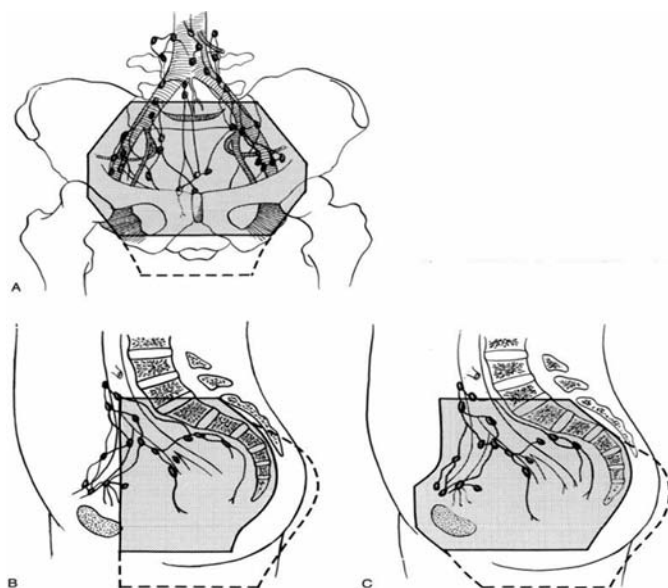
Фигура 2. Липса на разлика в обща преживяемост между предоперативно едротракционизирано (5x5 Gy) и предоперативно дребнофракционизирано (27 x 1.8 Gy) ЛХЛ с 5-FU. С любезното разрешение на *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223. Vujko K et al.

приема, че пациенти с противопоказания от общ характер или отказали операция подлежат на предоперативна ЛХЛ с 5-FU-базирана химиотерапия.² Тези, които не могат да понесат дребнофракционизирано лъчелечение, са подходящи за едротракционизирано и операция след осем седмици. Този подход обаче се практикува само в отделни институции, които докладват малки серии болни.²

Междинен стадий (стадий II-III на операбилен ректален карцином). Въвеждането на ТМЕ промъсни в голяма степен доказателствата за ефекта на предоперативното лъчелечение и ЛХЛ при тумори в тези стадии. Принципно съществуват два лечебни подхода. Първият включва предоперативно лъчелечение или ЛХЛ (при cT3-4 и/или N+), последвано от операция, след което може да се обсъжда адювантна химиотерапия.^{2, 25, 26} Вторият подход (при pT3 и/или N1-2) първоначално стартира с операция, последвана от следоперативно ЛХЛ.^{22, 24}

Три мета-анализи докладват противоречиви резултати. Всички регистрират снижение на честотата на локални рецидиви. Анализът на *Samra, et al.* и Collaborative Colorectal Cancer Group показват също и принос към общата преживяемост, докато анализът на *Munro and Bentley* не изтъква такъв принос.^{4, 6}

Индикации за предоперативно дребнофракционизирано лъчехимиолечение. Две скорошни рандомизирани проучвания показват повишаване на резултатите в локорегионален авансирал стадий, когато към предоперативно лъчелечение се прибави 5-FU-базирана химиотерапия. Установява се намаляване на локални рецидиви и повишаване на честота на пълни патологични ремисии (pCR). Петгодишната преживяемост не се променя, но експертите считат, че при тези проучвания липсва достатъчен брой болни, за да се регистрира пет процентна разлика.^{7, 8, 33} За съжаление, след стандартизирането на ТМЕ липсват рандомизирани проучвания, сравняващи дребнофракционизирано предоперативно ЛХЛ с тази операция.



Фигура 3. Схематични обем за лъчелечение – кранионаудално (А) и латеролатерално (В С). С пунктир е показано увеличението при ректални лезии, разположени в долна трета, когато се облъчват пресакрални и външноилиачни лимфни възли.

Основните противоречия за ползата от дребнофракционизираното предоперативно ЛХЛ е регистрирано на различен процент на pCR. В някои проучвания има корелация между pCR и отличен локорегионален туморен контрол, независимо от първоначалните T- и N-стадии.^{9, 10} За съжаление, получаването на pCR не води до повишаване на преживяемостта.^{8, 11} За решаване на този проблем в ход са множество I-II фаза проучвания с по-нови лекарствени режими, заедно с лъчелечение/химиотерапия и таргетна терапия.^{30, 31} Засега стандартно лечение в стадий II-III остава инфузионният 5-FU и орални флуорпирамидини, приложени при едновременно ЛХЛ.¹

За недостатък на ЛХЛ се изтъква, че около 20% от пациентите в стадий cT3N0 са били в действителност в по-нисък стадий (cT1-2 N0) и следователно са свръхтретирани. Не по-малко важен аргумент обаче е, че голяма част от тези болни са били обратно – субстадириани, тъй като при операция след ЛХЛ в 22% се верифицира стадий ypN+. Това показва недостатъците на образните методи за реално определяне на стадия и за селекция на операбилен РК в стадий II-III.¹²

Предоперативно лъчехимиолечение за постигане на сфинктер-съхраняваща хирургия. Този проблем се обсъжда при тумори в долна трета на ректум. Тъй като мезоректумът изтънява към аналния канал, тумори със стадий над T2 лесно инвазират околните структури, като вътрешен и външен сфинктер и *mt. levatores*. Следователно критична точка е постигане на локален туморен контрол при запазване на сфинктера. Френско проучване показва, че с увеличаване на интервала до операция след ЛХЛ от 2 на 6-8 седмици се повишава шансът за снижение на стадия (downstaging) и сфинктер-съхраняваща хирургия, без това да води до повишаване на дългосрочен локален туморен контрол.^{13, 22}



Фигура 4. Визуализиране на облъчвани обеми върху фасова и профилна КТ, направена за целите на лъчелечението. Показана е област на свръхдозирание върху ректален тумор и защитаване на тъкани извън мишенния обем.

При проследяване на преживяемостта локалните рецидиви нарастват годишно с 1.5% (до пета година) и с 0.5% (след пета година), след което ескалират до 17%.¹⁴ Само едно германско проучване категорично показва възможност за сфинктер-съхраняваща хирургия при 39% от пациентите.¹⁵ Обзор на Cohrain база-данни и полско проучване не потвърждават вероятността за такава хирургия.^{16,11}

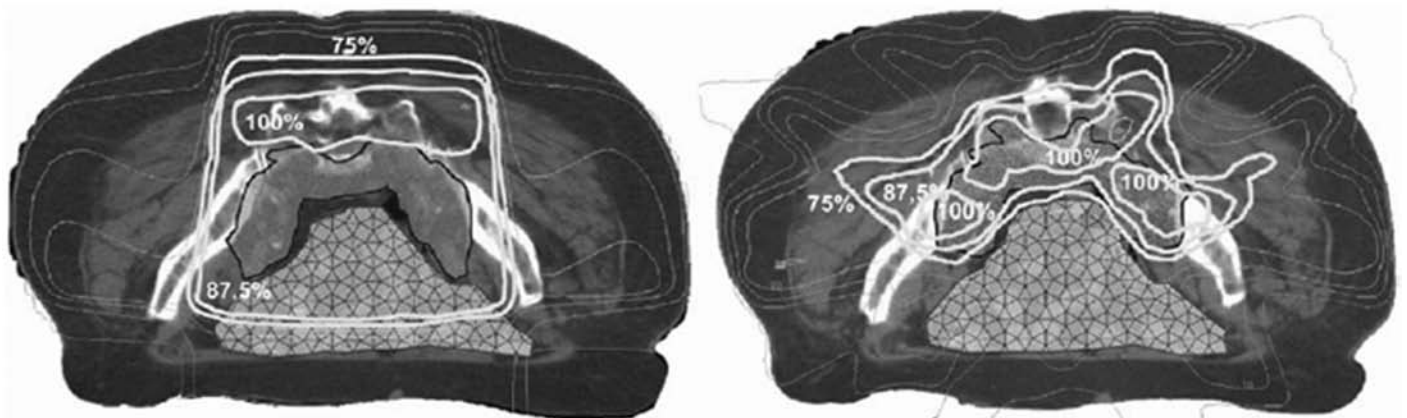
Постигането на високи дози със запазване на околните нормални тъкани в малък таз изисква допълнително ендокавитарно свръхдозирание с ректален тубус или брахитерапия, достъпни за малко специализирани центрове (в България липсва подобна практика).²⁹

Модерен подход, широко изследван в литературата, е възможността за по-добра селекция на болни, при които след ЛХЛ операцията може да бъде по-щадяща. Възможни маркери са *VEGF*, *KRAS*, тимидилат-синтетаза, p27kip, p53, DCC, Ki-67 и др.^{2,18,25,26} Подобряване на чувствителността, специфичността и точността на образните изследвания преди решаване на лечебната стратегия и прилагане на позитронно-емисионна томография (PET/CT) преди операция също има големи перспективи.¹⁸

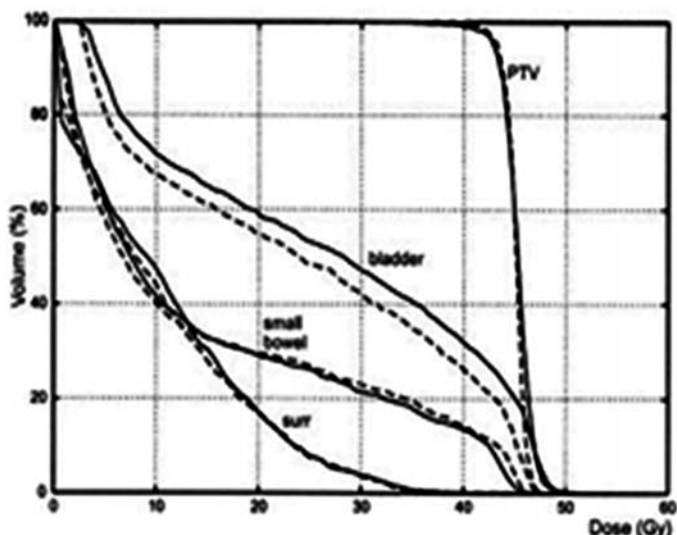
Ползата от добавяне на адювантна химиотерапия след ЛХЛ и операция все още не е приета в Европейския консенсус.² Допълнителен post hoc-анализ на отделни групи,

при които стадият е снижен от cT3-4 на ypT0-2, откроява полза от адювантна 5-FU-базирана химиотерапия.¹⁹ Такива са над 800 болни от проучване Qcasar, при които има принос към преживяемостта (3-4%) след адювантна химиотерапия с 5-FU/*Leucovorin* или *UFT*.²⁰ Проучванията в тази посока продължават с фаза III изпитвания.^{19,20}

Предоперативно лъчехимиолечение, сравнено със следоперативно. Оптималната последователност на методите е предмет на много клинични проучвания, резултатите от които показват, че предоперативното ЛХЛ е сподобър резултат от следоперативното. Няколко основни проучвания доказват, че пациенти със стадий cT3 имат доказателственост и препоръчителност за предоперативно ЛХЛ съгласно медицината, основана на доказателства (*ниво I A*). Германското проучване CAO/ARO/AIO-94 върху 820 болни е доказателство за предимствата на предоперативното ЛХЛ за снижение на локални рецидиви (6% срещу 13%, $p = 0.006$), за подобряване на възможност за сфинктер-съхраняваща хирургия (от 19% на 39%) и за по-ниска късна токсичност (14% срещу 24%, $p = 0.012$) (Фиг. 1).¹⁵ В подкрепа на тази теза са проучванията на *Vujko K et al.*, MRC CR07 и NCIC-CTG C016.^{11,21} Всички те доказват по-ниска степен на токсичност и по-висока степен на изпълнение на активни предоперативни режими.



Фигура 5. Трансверзални КТ-срезове от специална програма за планиране на лъчелечение. С бели линии са очертани т.нар. изодозни линии, които виртуално свързват области с еднакви дози. Те показват предимство на модулирано по интензитет лъчелечение (а) пред 3-измерно конформално лъчелечение (б). Вижда се, че при модулирано по интензитет планиране се спестява облъчване на голяма част от малък таз. С любезното разрешение на *Int J Rad Onc Biol Phys* 2006; 65 (4): 1129-1142.



Фигура 6. Хистограма доза/обем при конформално триизмерно лъчелечение. Облъчваният клиничен мишенен обем (PTV) получава 100% 48 Gy, а само 30% от пикочния мехур – дози до 40-45 Gy. Най-лъчечувствителните органи (тънки черва) се облъчват със значително по-ниски дози – само 18% получават между 40-45Gy. С любезното разрешение на *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1129-1142.

За съжаление, всички проучвания с предоперативно ЛХЛ не успяват да регистрират подобрене на общата преживяемост (Фиг. 1, 2).^{2, 4-8, 11, 15, 22}

Стадий Т4 (нерезектабилен ректален карцином). През 1990 г. националният институт за здраве в САЩ приема за „златен стандарт“ в стадий В и С едновременното следоперативно ЛХЛ с 5-FU.²³ Това решение се базира на неголямо проучване NSABP R-01, което показва, че подходът, сравнен с предоперативно лъчелечение без химиотерапия, достоверно удължава преживяемостта без прогресия от 29% на 47% ($p < 0,001$) и общата преживяемост – от 37% на 60%.²⁴

През последните пет години предоперативното ЛХЛ бе изведено като нов стандарт за периперативно лечение, особено при авансирал гранично резектабилен и нерезектабилен РК. Доказателствата са с ниво IA и се основават на проучвания на EORTC⁸, *Vuiko et al.*¹¹, CAO/

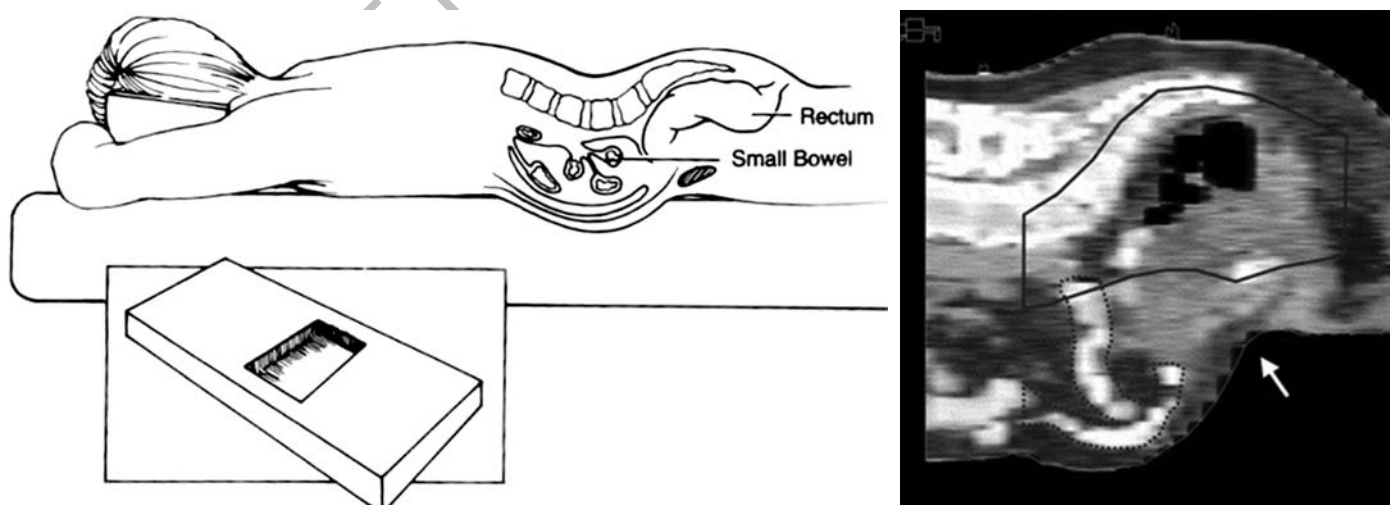
ARO/AIO/94¹⁵, MRC CR07 и NCIC-CTGC016²¹, FFCD²² и NSBP R 01.²⁴ Те доказват висока степен на ефективност за снижение на локални рецидиви, по-ниска токсичност и по-голям брой болни, завършващи цялостната лечебна схема, в сравнение със следоперативно ЛХЛ. Тези данни категорично промениха клиничната практика в Америка от следоперативно към предоперативно ЛХЛ и се изравниха с приетите европейски стандарти.^{2, 25, 26} Всички пациенти с първично нерезектабилен РК имат индикации за предоперативно ЛХЛ. Схемата включва лъчелечение с 50-54 Gy, съчетано с 5-FU-базирана химиотерапия, целяща да повиши R0 резектабилността. При положителен отговор на лечение хирургията следва да бъде агресивна, с отстраняване на инфилтрирани органи.²⁷ Алтернативно поведение при пациенти, които не могат да понесат дребнофракционирано лъчелечение, едрофракционирано лъчелечение, по възможност с химиотерапия, подледвани от операция след 8 седмици.³

При 50-90% от пациентите с осъществена резекция по-късно се развиват локални рецидиви. Повишаване на дозата в малък таз над 54 Gy е свързана с множество усложнения в тънки и дебело черва, и пикочен мехур. В ход са много проучвания за провеждане на интраоперативно лъчелечение с 10-20 Gy или локална брахитерапия, които все още не са събрали достатъчно данни от доказателствената медицина.^{28, 29}

При 30-35% от случаите възникват далечни метастази, които водят до влошаване на лечебните резултати.³² Това обяснява липсата на добавена полза към общата преживяемост на всички проучвания с предоперативно ЛХЛ. В ход са много фаза II-III проучвания за използване на по-ефективни лекарствени комбинации (с ново поколение химиотерапевтици и таргетно лечение).^{30, 31}

Техника за лъчелечение

Клиничният мишенен обем (КМО) зависи от локализацията на тумора в отделни части на ректум и се извършва по уточнени правила (Фиг. 3, 4).^{33, 34} Определя се от анализ на локалните рецидиви: 47% в заден таз, 21% в анастомози, 11% в преден таз (при Т4 тумори) и 11% в перинеум. Прилагане на високо технологични методи



Фигура 7. Специална приставка на маса за облъчване, която позволява извеждане и запазване на тънки черва извън облъчвания обем. КТ-реконструкция в положение РА, показваща отдалечаване на тънки черва (с пунктир) от ректална област (плътна линия).

чрез триизмерно планиране и конформално (щадящо здрави тъкани) лъчелечение дава възможност за намаляване на КМО (от 792 cm³ до 689 cm³) и редуциране на обема в тънки черва > 120 cm³ при дозита над 40 Gy.³⁰⁻³² Дозита над 50 Gy фракциониране водят до по-висока честота на пълни патологични ремисии, без удължаване на общата преживяемост. Допълнително свръхдозироване от 5.4 Gy е приемливо при изключване на тънки черва.³³ При невъзможност за хирургия са необходими поне 54 Gy с подходяща конформална техника (Фиг. 5, б). Проучван подход е изключване на малък таз и облъчване само в областта на тумор и мезоректум. Изпитване фаза I/II върху амбулаторна брахитерапия с висока мощност (26 Gy в 4 фракции) и операция след 4-8 седмици постига пълна патологична ремисия в 68% с лимфни микрометастази в 36%.²⁹ В проучвания са възможностите за интраоперативно лъчелечение.²⁸

Роля на лъчелечението за късна морбидност от мултимодален подход

Смушение във функцията на аналния сфинктер. Със средна степен на консенсус експертите EURECA приемат, че увреждането на аналния сфинктер се дължи на смушение на автономната инервация от операцията или лъчелечението, или от комбинирането им.¹ Изключването на аналния сфинктер от лъчевото поле намалява тези увреждания. Всички видове лъчелечение (предоперативно, постоперативно едро- и дребнофракционирано) имат еднакъв токсичен ефект.^{2, 25, 26}

Смушение във функцията на гастроинтестинален тракт. И двата лъчелечебни подхода (предоперативно и постоперативно лъчелечение) влияят негативно върху тази функция.^{1, 25, 26} По време на ЛХЛ ранните реакции са често явления (диария, чести изхождания, остри проктити), но те са преходни и отзвучават до един-два месеца след лечение. Редуцирането им може да се получи при използване на специална приставка на пациентската маса за лъчелечение (Фиг. 7). Спазване на диетичен режим е важно изискване при лечение.

Едновременно прилагане на 5-FU, което само по себе си води до значителна гастроинтестинална токсичност, обостря реакциите от облъчването.^{15, 32} Късните сериозни ефекти са от страна на тънките черва – ентерити, сраствания и обструкции, които могат да наложат оперативно лечение (в 4-15%).¹⁵ Доказано е, че късни лъчеви усложнения са по-високи при следоперативно, отколкото при предоперативно

лъчелечение.¹⁵ Полско рандомизирано проучване докладва еднаква степен на късни лъчеви усложнения от едро- и дребнофракционираното лъчелечение.¹¹

Смушения във функцията на генитоуринарен тракт. Реакции от страна на генитоуринарен тракт са обичайни. Могат да се засият при хирургични усложнения върху автономната инервация. Няма категорични данни за увреждане на уринарна функция от лъчелечение.^{1, 25, 26}

Сексуални смушения. Лъчелечението, както и операцията, може да влоши сексуалната функция. Дълготрайно влошаване на еректилна и еякулаторна функции се дължи на късни лъчеви реакции върху семенни мехурчета и маки кръвоносни съдове. При жени влагалищната сухота след лъчелечение редуцира сексуалното удовлетворение.^{2, 24, 25}

Заклучение

Индукционното ЛХЛ лечение се приема за стандартно в Европа и в Америка поради по-ниска ранна и късна токсичност в сравнение със следоперативно и по-висока честота на болни, завършили комбинирана схема. В резултат на 5-FU-базирано индукционно предоперативно ЛХЛ локалните рецидиви се редуцират с 8-10%, но не се повлиява преживяемостта без болест и общата преживяемост.

При резектабилен РК в стадий T1, разположен в долна трета на ректум, и в стадий T2N0 честота на метастазиране достига до 20-35%, което аргументира прилагане на предоперативно ЛХЛ. При резектабилен стадий T3-4 N1 и нерезектабилни стадии метастазирането достига до 40-50%, което налага едновременно предоперативно лъчелечение, но поставя нови изисквания към по-ефективни комбинации с химиотерапевтици и добавяне на таргетни лекарства.

Всички тези данни аргументират научни търсения в следните посоки: (1) добавяне на нови режими за адювантна химиотерапия след индукционно ЛХЛ и операция при пациенти, високо рисковите за рецидив и метастази; (2) интензифициране на дозите в ректум чрез високотехнологично лъчелечение, включително интраоперативно лъчелечение и ендоректална брахитерапия; (3) въвеждане на нови медикаментозни режими за едновременна химиотерапия и прицелно лечение; (4) прогнозиране на отговора на едновременното предоперативно ЛХЛ и индивидуализирането му чрез биологични маркери.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chemoradiation in cancer therapy (Cancer drug discovery and development), Ed. Hak Choy, Humana Press 2004
2. Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2008; 87: 449-474
3. Radu C, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer – a retrospective study. *Radiother Oncol* 2008; 87: 343-349
4. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008-1015
5. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 1291-304
6. Munro AJ, Bentley A. Adjuvant radiotherapy in operable rectal cancer: a systematic review. *Semin Colon Rectal Surg* 2002; 13: 31-42
7. Glimelius B, Gronberg H, Jarnhult J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003; 42: 476-492
8. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123
9. Capirci C, Valentini V, Cionini L, et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally

- advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 99-107
10. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 752-760
 11. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223
 12. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, et al. CT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26: 368-373
 13. Glehen O, Chapet O, Adham M, et al. Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 996-998
 14. Peeters KC, et al. Dutch Colorectal Cancer Group The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246: 693-701
 15. Sauer R, et al. German trial, last results AIO/ARO. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (17): 1731-1740
 16. Wong RKS, et al. A Cochrane review, The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library 2008
 17. Dworak O, et al. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 19-23
 18. Karin Haustermans, Annelies Debuquoy, Maarten Lambrecht The ESTRO Breur Lecture 2010: Toward a tailored patient approach in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2011; in press
 19. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the Europa. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4379-4386
 20. QUASAR Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020-2029
 21. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer *Lancet* 2009; 373: 811-820
 22. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and *Leucovorin* in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625
 23. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-1450
 24. Fisher B, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *JNCI* 1988; 80: 21-29
 25. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: v82-v86
 26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Rectal Cancer Version 2.2011
 27. Vermaas M, Ferenschild FT, Verhoef C, et al. Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 452-458
 28. Wiig B JN, Tveit KM, Poulsen JP et al. Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer. Will intraoperative radiotherapy (IORT) be of additional benefit? A prospective study. *Radiother Oncol* 2002; 62: 202-213
 29. Vuong T, et al. Conformal preoperative endorectal brachytherapy treatment for locally advanced rectal cancer: early results of a phase I/II study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (11): 1486-1493
 30. Hofheinz et al. German MARGIT study group International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics 2009, 74, 5 , 1487-1493,
 31. Roh et al NSABP R05. *J Clin Oncol* 2011; 29: (Suppl; Abstr 3503)
 32. Pucciarelli S, et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1798-1807
 33. Roels S, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1129-1142
 34. Tait DM, et al. Acute toxicity in pelvic radiotherapy; a randomised trial of conformal versus conventional treatment. *Radiother Oncol* 1997; 42: 121-136

**БЪДЕЩИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ
В МУЛТИМОДАЛНОТО ЛЕЧЕНИЕ
НА РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ**

д-р Иглика Михайлова
доц. д-р Веселина Първанова, д.м.

Клиника по лъчелечение, СБАЛО – София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Бъдещи терапевтични подходи в мултимодалното лечение на ректален карцином

д-р Иглика Михайлова
доц. д-р Веселина Първанова, д.м.

Обзор: С оптимизиране на локалното лечение на ректалния карцином (РК), постигнато чрез *5-fluorouracil* (*5-FU*)-базирано лъчехимиолечение (ЛХЛ) и последващо хирургично лечение чрез тотална мезоректална ексцизия (ТМЕ), честотата на локални рецидиви спада под 10%. В 30-35% от случаите възникват далечни метастази, които водят до влошаване на лечебните резултати. За преодоляване на този проблем се проучват по-нови генерации цитостатици – орален *5-FU* (*capecitabine*), *oxaliplatin*, *irinotecan*, таргетна терапия с *bavacizumab* и *cetuximab* във фаза I-III клинич-

ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕТО (ЛХЛ) и хирургичната интервенция са важни елементи от мултимодалното лечение на локално авансирания ректален карцином (РК). Оптималната последователност на методите е била предмет на много клинични проучвания, чиито резултати показват, че предоперативното ЛХЛ е с по-добър резултат от следоперативното. Докладваната петгодишна преживяемост без болест е подобрена в групата, лекувана предоперативно, в сравнение със следоперативно лечение (65% срещу 53%, $p = 0.011$), а петгодишната обща преживяемост за пациенти, лекувани предоперативно, е 75% срещу 66% за следоперативната група ($p = 0.065$).¹ Петгодишната честота на локални рецидиви е 10.7% и в двете групи.

Няколко основни проучвания ни дават данни за медицина, базирана на доказателства от I A ниво. Германското проучване CAO/ARO/AIO-94 върху 820 болни доказва, че предоперативно ЛХЛ с *5-fluorouracil* (*5-FU*) води до подобряване на локалния контрол с 13% ($p = 0.006$) в сравнение със следоперативен контрол (6%), при по-ниска остра токсичност (27% срещу 40%, $p = 0.001$) и късна токсичност (14% срещу 24%, $p = 0.012$) след приложение на предоперативен режим. Това е едно от малкото проучвания, което отчита принос на предоперативното ЛХЛ върху запазване на сфинктера (39% срещу 19%, $p = 0.005$).² Други две проучвания доказват, че прилагането на *5FU*-базирана химиотерапия води до подобряване на резултатите на предоперативното дребнофракционирано лъчелечение при пациенти с РК в стадий Т3-4. Проучване на EORTC 22921 върху четири групи болни с предоперативно лъчелечение (45 Gy) със или без болусен *5FU/Leucovorin*, последвано от оперативно лечение със или без последваща химиотерапия (четири цикъла с *5FU/Leucovorin*).³ В трите групи с химиотерапия, приложена пред или следоперативно, е постигнато снижение на честота на локални рецидиви – съотв. 8.8%, 9.6%, 8.0% в сравнение с групата със самостоятелно лъчелечение – 17.1% ($p = 0.002$). За срока на проследяване от 5.4 години петгодишната обща преживяемост не е подобрена след прилагане на химиотерапия (65.6% срещу 64.8%, $p = 0.79$) в групата с предоперативно ЛХЛ в сравнение с предоперативно самостоятелно лъчелечение. След следоперативна химиотерапия същонамаувеличаване

ни изпитвания, едновременно с предоперативно лъчелечение при локално авансирал РК. Изследва се най-оптималната последователност, включваща индукционна химиотерапия преди ЛХЛ и последваща таргетна терапия чрез клинични проучвания. Бъдеща цел е най-точният подбор на пациенти да се осъществява въз основа на биологичен анализ на туморна чувствителност. Действащият сега „златен стандарт“ при локално авансирал РК в клиничен стадий II-III (предоперативно *5-FU*-базирано ЛХЛ) трябва да бъде променен и индивидуализиран.

на петгодишната преживяемост в сравнение с групата без химиотерапия (67% срещу 63%, $p = 0.132$).

Второ проучване (на Foundation Française de Cancerologie Digestive, FFCD 9203) сравнява предоперативно лъчелечение (45 Gy) със или без болусен *5FU/Leucovorin*, като всички пациенти провеждат следоперативна химиотерапия.⁴ Отчита се подобряване на патоморфологичния пълен туморен отговор (pCR) в групата с едновременно ЛХЛ в сравнение с втората група (11.4% срещу 3.6%, $p = 0.0001$) и понижаване на честотата на локални рецидиви в първата група в сравнение с групата със самостоятелно лъчелечение (8.1% срещу 16.5%, $p = 0.004$). И това изследване не доказва ефект върху общата петгодишна преживяемост (67%).

Всичкитези проучвания аргументират предоперативното ЛХЛ като метод на избор и предпочитан терапевтичен подход за пациенти с локално авансирал РК. Бъдещите търсения са насочени към повлияване на преживяемостта, което остава основен терапевтичен проблем.

Съчетаване на комбинирани лекарствени режими с предоперативно лъчелечение

С оптимизиране на локалното лечение на РК, постигнато с *5-FU*-базирано ЛХЛ и последващо хирургично лечение чрез тотална мезоректална ексцизия, честотата на локални рецидиви бележи най-висок досега спад – под 10%. Развитието на далечни метастази в 30-35%, обаче, продължава да бъде причина за влошаване на лечебните резултати.

Включването на комбинирани лекарствени режими в предоперативен план е ново предизвикателство. По-нови генерации противотуморни препарати, като орални флуоропиримидини, *oxaliplatin* и *irinotecan*, се изследват в I-II фаза клинични изпитвания.⁵ Повечето от тях показват повишаване на pCR с 5-30% в сравнение със самостоятелно прилагане на *5-FU* (10%) в германското проучване. Недостатък на включването на комбинирани лекарствени режими е по-висока степен остра токсичност. Фаза II проучване на Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) сравнява групи от 106 болни, лекувани с предоперативно ЛХЛ с *5-FU* и втора група – с *5-FU* и *irinotecan*.⁶ Въпреки че степента на pCR и в двете групи е 26%, остра токсичност степен 3 е по-висока във втората група – 42% срещу 55%.

Таблица 1. Фаза III изпитвания с прилагане на комбинирани лекарствени режими при ректален карцином.

Проучване	Предоперативно лечение	Хирургия	Следоперативно лечение	Очакван резултат	Статус на проучването
ACCORD 12/0405	ЛЛ 45 Gy + CAP срещу ЛЛ 45 Gy + CAP + OX	TME	следоперативна ХТ	патоморфологична ремисия	проследяване
STAR-01	ЛЛ 50.4 Gy + 5-FU срещу ЛЛ 50.4 Gy + 5-FU + OX	TME	5-FU базирана химиотерапия	преживяемост без рецидив	проследяване
NSABP-R-04	ЛЛ 50.4 Gy + 5-FU срещу ЛЛ 50.4 Gy + 5-FU + OX срещу ЛЛ 50.4 Gy + CAP срещу ЛЛ 50.4 Gy + CAP + OX	TME		честота на локорегионални рецидиви	набиране на болни
ECOG-E5204	ЛЛ 40-55.8 Gy + ХТ според NSABP-04 или 5-FU PVI/CAP ± OX или 5-FU + LV	TME	OX + 5-FU/LV OX + 5-FU/LV + BEV	обща преживяемост	набиране на болни
(CAO/ARO/AIO)-04	ЛЛ 50.4 Gy + 5FU срещу ЛЛ 50.4 Gy + 5-FU + OX	TME	5-FU срещу 5-FU + OX	преживяемост без рецидив	набиране на болни
PETACC-6	45 Gy + CAP срещу 45 Gy + CAP + OX	TME	CAP, срещу CAP + OX	преживяемост без рецидив	набиране на болни

Съкращения: ACCORD – Actions Concertées dans les Cancers Colorectaux et Digestifs, ЛЛ – лъчелечение, CAP – capecitabine, OX – oxaliplatin, TME – тотална мезоректална ексцизия, ХТ – химиотерапия, STAR – Studio Nazionale Terapia neoAdiuvante Retto; 5-FU – 5-fluorouracil, NSABP – National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; PVI – протрахирана венозна инфузия; LV – Leucovorin; BEV – bevacizumab; CAO – Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie; ARO – Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie; AIO – Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; PETACC – Pan-European Trials in Alimentary Tract.

Този комбиниран режим все още не е преминал през фаза III клинично изпитване.

В по-съвременни проучвания на RTOG -0247 предоперативното ЛХЛ е проведено с capecitabine и irinotecan и е сравнено с група с capecitabine и oxaliplatin при 101 болни с РК в стадий Т3-4. Резултатите показват, че в групата с capecitabine и oxaliplatin е налице по-висока степен на pCR (21% срещу 10% в другата група). Налице е съпоставима хематологична токсичност (4% срещу 8%) и нехематологична токсичност (29% срещу 24%).⁷ Тези проучвания са стартирали вече в Европа и Америка. Необходимо е провеждане и на фаза III клинични проучвания, сравняващи двата комбинирани режима.

Ранните резултати на Actions Concertées dans les Cancers Colorectaux et Digestifs (ACCORD) и Studio Nazionale Terapia neoAdiuvante Retto (STAR) не потвърждават повишаване на pCR при добавяне на oxaliplatin към предоперативно лъчелечение (Табл. 1). Очакват се дългосрочните резултати.^{8,9}

За повлияване на далечно метастазиране са започнати проучвания върху индукционна химиотерапия преди ЛХЛ. Chau et al. прилагат четири цикъла индукционна химиотерапия с capecitabine и oxaliplatin, последвана от ЛХЛ с capecitabine.¹⁰ Това е пилотно проучване върху 77 болни и началните резултати показват пълна патоморфологична ремисия в 24%. След индукционната химиотерапия е постигнат туморен отговор в 88%, а след завършване на ЛХЛ този отговор става 97%. Въз основа на тези окуражителни резултати едно фаза II испанско рандомизирано проучване сравнява този индукционен подход с конвенционално ЛХЛ, последвано от хирургия и химиотерапия. Общо 108 болни са лекувани с индукционна химиотерапия от четири цикъла, предоперативно лъчелечение (до обща огнищна

доза, ООД 50.4 Gy) плюс capecitabine плюс oxaliplatin, сравнени с група без индукционна химиотерапия, провела адювантна химиотерапия с четири цикъла capecitabine плюс oxaliplatin.¹¹ Резултатите не показват голяма разлика в пълния патоморфологичен туморен отговор (14% срещу 13%) в двете групи, но степента на токсичност степен 3 е по-висока при индукционна химиотерапия (54% срещу 19%, $p = 0.0004$). Възможността да се реализират четири цикъла химиотерапия е по-висока в групата с индукционна химиотерапия в сравнение с групата с адювантна химиотерапия (92% срещу 57%, $p = 0.0001$). Тази лечебна стратегия има все още някои неясноти, свързани с наличие на лъчерезистентни популации клетки, индуциране на туморна репопулация, съществено отлагане на дефинитивното хирургично лечение и др.¹²

Таргетна терапия в предоперативно лечение на ректален карцином

Cetuximab е химерично моноклонално IgG1 антитяло, насочено специфично срещу рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR). Сигналните пътища на EGFR са свързани с контрола на клетъчното оцеляване, протичането на клетъчния цикъл, ангиогенезата, клетъчната миграция и метастазиране.

Bevacizumab е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез ДНК-технология. Свързва се със съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), основен стимулатор на ангиогенезата, и по този начин инхибира свързването му с неговите рецептори – Flt-1 (VEGFR-1) и KDR (VEGFR-2), намиращи се на повърхността на ендотелните клетки. Неутрализирането на биологичната активност на VEGF води до регресия на васкуларизацията на туморите, нормализира останалите туморни кръвоносни

Таблица 2. Фаза II изпитвания върху предоперативно ЛХЛ с EGFR-инхибитори при ректален карцином.

Проучване	Брой болни	Лечение	Токсичност	pCR
<i>Rödel et al</i> ¹⁴	48	Предоперативно ЛЛ ООД 50.4 Gy <i>capecitabine</i> : 825 mg/m ² 1–14 и 22–35 ден <i>oxaliplatin</i> : 50 mg/m ² за ден 1, 8, 22, 29 <i>cetuximab</i> : 400 mg/m ² наговарваща доза, последвана от 250 mg/m ² (ден 1, 8, 15, 22, 29)	G 3–4 диария: 19%	9
<i>Horisberger</i> ¹⁶	50	Предоперативно ЛЛ ООД 50.4 Gy <i>capecitabine</i> : 500 mg/m ² 1–38 <i>irinotecan</i> : 40 mg/m ² за d 1, 8, 15, 22, 29 <i>cetuximab</i> : 400 mg/m ² наговарваща доза, последвана от 250 mg/m ² (ден 1, 8, 15, 22, 29)	G 3–4 левкопения: 4% G 3 диария 30%	8
<i>Bertolini</i> ¹⁵	40	Предоперативно ЛЛ ООД 50.4 Gy <i>5-FU</i> : 225 mg/m ² продължителна инфузия <i>cetuximab</i> : 400 mg/m ² наговарваща доза, последвана от 250 mg/m ² седмично, 3 пъти, последвано от веднъж седмично едновременно с ЛХЛ	G3 акнеподобен обрив: 15%	8
<i>Debucoquoy</i> ²⁵	41	Предоперативно ЛЛ: 1.8–45 Gy <i>capecitabine</i> : 825 mg/m ² по време на ЛЛ <i>cetuximab</i> : 400 mg/m ² наговарваща доза, последвана от 250 mg/m ² (ден 1, 8, 15, 22, 29)	G 3 диария: 15% G4: миокарден инфаркт (1), белодробен емболизъм (1), сепсис (1)	5

Съкращения: G – степен на токсичност, 5-FU – 5-fluorouracil, ЛЛ – лъчелечение, pCR – патоморфологичен пълен отговор.

съдове и инхибира образуване на нови съдове в тумора, като по този начин потиска растежа му.

Въвеждане на молекулярни таргетни агенти в предоперативно комбинирано лечение. Нова стратегия за подобряване на лечебните резултати е въвеждане на биологично активни таргетни (прицелни) терапии. Започнати са фаза I-II изпитвания върху предоперативно ЛХЛ с цел оценка на EGFR-инхибитори като радиосенсibiliзатори при РК. Клинично проучване на *Machiels et al.* във фаза I и II постига ефекти добра поносимост при комбинирано прилагане на предоперативно лъчелечение с *capecitabine* и *cetuximab*.¹³ Само при 13 (5%) от 37 болни е постигнат пълен патоморфологичен отговор, а при 25 (68%) от 37 болни – умерена или минимална туморна регресия.

Една немска група за клинични фаза I-II проучвания при РК определя поносимостта и ефективността от допълването на *cetuximab* към *capecitabine* и *oxaliplatin*, едновременно с предоперативно лъчелечение.¹⁴ Само 9% от 45 оперирани болни имат пълна патоморфологична регресия на тумора, а 53% показват умерена, минимална или липсваща такава. Както се вижда от Табл. 2 ниска степен на патоморфологична туморна регресия е постигната при прилагане на предоперативно лъчелечение и EGFR-инхибитор.^{15, 16}

Предполага се, че няколко механизми могат да доведат до субадитивен ефект от прилагане на предоперативно ЛХЛ и *cetuximab*. Един от тях е нарушена регулация на циклин-зависимата киназа p27 и блокиране на G1 фазата на клетъчния цикъл, *KRAS* мутационния статус и последващи зависимости. Възможно е приносът на тази комбинация да не е върху ранната туморна регресия, а върху блокиране на туморната прогресия. Необходим е по-дълъг период на проследяване, за да се направят заключения за повлияването на далечното метастазиране.

Налице са предклинични данни за наличие на проангиогенни фактори, особено VEGF, които могат да променят лъчечувствителността и да увеличат резистентността към предоперативно лъчелечение. Тези заключения са подкрепени от клинични данни при болни с РК, когато експресията на *EGFR* е била свързана с лоша прогноза.¹⁷ Таргетната анти-VEGF терапия би довела до промяна в туморната васкуларизация, водеща до по-добра туморна оксигенация и добро проникване на медикамента. При комбиниране на лъчелечение с антиятло срещу VEGF се индуцира адитивен и супраадитивен ефект върху туморния растеж и клетъчната смърт при лабораторни модели на колоректален карцином. *Willett et al.* докладват резултатите от фаза I изпитване с *bevacizumab*, 5-FU и предоперативно лъчелечение при болни с РК в стадий T3-4.¹⁸ Предварителните резултати показват много добър ефект и наличие само на микроскопско заболяване при 6 от 7 болни (седем седмици след завършване на предоперативна комбинирана терапия). Подробен анализ на първите 6 болни (12 дни след първата инфузия на *bevacizumab*) показва значително намаляване на туморната перфузия и плътността на туморната съдова мрежа. Това повлияване на туморната васкуларизация чрез анти-VEGF лечение би довело до по-висока ефективност на *bevacizumab* в това и други подобни проучвания.

Наблюдаваната ниска токсичност – радиационно индуцирани ентерити, перфорации, хирургични усложнения (фистули, по-трудно заздравяване на оперативна рана, кървене) е основание за бъдещи клинични проучвания върху взаимодействието на предоперативно лъчелечение с VEGF-инхибитори върху туморни и нормални тъкани.

Таблица 3. Фаза II изпитвания за приложение на предоперативно лъчехимиолечение и VEGF-инхибитор при ректален карцином.¹⁹⁻²²

Проучване	Брой пациенти	Терапия	Токсичност	pCR
<i>Marijnen et al.</i> ²¹	23	Предоперативно лъчелечение: 2.0–5.0 Gy <i>capecitabine</i> : 825 mg/m ² /дневно <i>bevacizumab</i> : 5 mg/m ² на 14, 1, 15, 29 ден Операция след 6–10 седмици	G 3: кожна (4), диария (2); G 4: анален мукозит (1); G 5: ентерит (1), Следоперативно: 2/23 тънчочревни перфорации, дехисценция на анастомозата (1), ректовагинална фистула (2), кървене (1)	9
<i>DiPetrillo et al.</i> ²²	23	Двуседмичен курс с <i>bevacizumab</i> : 5 mg/m ² и FOLFOX6, последван от <i>bevacizumab</i> : 5 mg/m ² , <i>oxaliplatin</i> : 50 mg/m ² седмично, 5-FU 200 mg/m ² продължителна инфузия с лъчелечение до ООД 50.4 Gy Оперативно лечение след 4-8	G 3 по време на ЛХЛ: 75% G 4: неутропения (1), диария (1)	25
<i>Willett et al.</i> ¹⁹	32	Предоперативно ЛЛ 50.4 Gy, 1.8 Gy 5-FU: 225 mg/m ² продължителна инфузия <i>bevacizumab</i> : 5 или 10 mg/m ² на 14, 1, 15, 29 ден Операция след 7-9 седмици	Няма остра токсичност G 4 5-FU: 225 mg/m ² продължителната инфузия G 3 диария: 22% Следоперативни усложнения: инфекция на рана (3), затруднено заздравяване (2), пресакрален абсцес (2), тазов хематом (2), илус (2)	16
<i>Crane et al.</i> ²⁰	25	Предоперативно ЛЛ 50.4 Gy, 1.8 Gy <i>capecitabine</i> : 900 mg/m ² от понеделник до петък <i>bevacizumab</i> : 5 mg/m ² на 1, 15, 29 Операция 6-11 след седмици	Няма гастроинтестинална и хематологична токсичност G 3 три хирургични усложнения, изискващи оперативно лечение	32

Съкращения: G – степен на токсичност, ЛЛ – лъчелечение, FOLFOX – 5-fluorouracil, Leucovorin, oxaliplatin.

Молекулярни маркери за селекция на пациенти

Туморният отговор на РК варира значително при оценка на ефекта към предоперативно лечение. При различни болни е налице различна степен на патоморфологична туморна регресия (от пълно повлияване с липса на туморни клетки до отсъствие на туморна регресия), въпреки еднаквите протоколи за лечение, което показва различна индивидуална чувствителност.²³ Ако се идентифицират пациенти с чувствителни тумори още по време на поставяне на диагноза, би могло да се осигури индивидуален подход за провеждане на предоперативно лечение (лъчелечение и химиотерапия) и би последвала по-щадяща оперативна интервенция.

Чрез анализ на множество или единични гени са описани няколко протеина с предполагаема роля в отговора на РК към лъчелечение и химиотерапия, заедно с ключови фактори от сигнални пътища на апоптоза и клетъчен цикъл. В едно обширно проучване на литература за предиктивни молекулярни биомаркери са анализирани 1204 публикации с идентифицирани 36 вероятни биомаркера.²⁴ От тях са идентифицирани обещаващи кандидати за биомаркери, предсказващи отговор към предоперативна терапия: *EGFR* или *EGFR*-полиморфизми, тимидилат синтетазни полиморфизми и p21. Всички те са обект на по-големи проспективни проучвания.

Продължават изследвания върху молекулярните биомаркери и предиктивната им роля върху чувствителността от лечение и прогноза на пациентите с РК. Проучване на *Machiels et al.* включва трикратно взимане на биопсия от едно и също място след въвеждаща доза *cetuximab*, но преди начало на ЛХЛ и оперативно лечение.¹³ Анализът на генномна и протеомна експресия

разкрива нарушена регулация след вливане на първа доза *cetuximab*: снижена активност на инвазия и пролиферация и увеличена активността на възпалителни сигнални пътища и *EGFR*-лиганди.²⁵

Очертава се тенденция за по-добра туморна регресия при пациенти с див тип *Kras*. В проучване с прилагане на *cetuximab* и 5-FU-базирано предоперативно ЛХЛ *Bangala et al.* идентифицират броя на генни копия на *EGFR* като значителен предиктивен фактор за по-добра туморна регресия ($p = 0.0016$).²⁶ При пациенти с див тип *KRAS* туморната регресия със степен 3-4 е по-висока в сравнение със случаите с нисък брой *EGFR*-генни копия (58% срещу 7.7%, $p = 0.0012$).

Биомаркери, кандидати за предсказване на отговор към *bevacizumab*-базирано ЛХЛ, включват VEGF, растежен фактор от плацента, плазмен VEGF рецептор 1, интерлевкин 6 и циркулиращи ендотелни клетки.²⁷ Профилите на генна експресия в туморни клетки от биопсичен материал преди и дванайсет дни след терапия с *bevacizumab* показват увеличена експресия на стромален клетъчен фактор 1 алфа (*SDF1-α*), на неговите рецептори *CXCR4* и *CXCL6*, и намалена експресията на *PIGF*, *Ang1* и *Ang2*. По-високите плазмени нива на *SDF1-α* по време на лечение с *bevacizumab* корелират с поява на далечни метастази в рамките на три години.²⁸

Заклучение и бъдещи перспективи

Налага се да бъде преосмислено наложено като „златен стандарт“ предоперативно лъчелечение с един медикамент (5-FU), прилагането на дребнофракционирано лъчелечение с 5-FU-базирана химиотерапия в стадий II-III или предоперативно едрофракционирано лъчелечение

(шведска и датска схема) при резектабилен РК. Разработва се нов мултимодален подход към хирургичното лечение, адаптиран към туморна локализация, стадий на болестта и индивидуални особености на пациента.

Клиникопатологичните и молекулярни маркери в точното предоперативно стадиране трябва да станат част от мултимодалния терапевтичен подход при пациенти с РК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roh MS, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5124-5130
2. Sauer R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740
3. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123
4. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and Leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCO 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625
5. Rodel C, Sauer R. Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2007; 183: 227-235
6. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006; 24: 650-655
7. Wong S. J., et al. RTOG 0247: A randomized phase II study of neoadjuvant capecitabine and irinotecan versus capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiation therapy for locally advanced rectal cancer. ASCO Annual Meeting 2008
8. Gerard J, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Randomized multicenter phase III trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) regimens (RT45-Cap versus RT50-CAPOX) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC): Results of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2. *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s (Suppl; Abstr LBA4007)
9. Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adjuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s (Suppl; Abstr CRA4008)
10. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 668-674
11. Fernandez-Martos C, Aparicio J, Salud A, et al. Multicenter randomized phase II study of chemoradiation (CRT) followed by surgery (S) and chemotherapy (CT) versus induction CT followed by CRT and S in high-risk rectal cancer: GCR-3 final efficacy and safety results. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (Suppl; Abstr 4103)
12. Glynne-Jones R, Grainger J, Harrison M, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to preoperative chemoradiation or radiation in rectal cancer: Should we be more cautious? *Br J Cancer* 2006; 94: 363-371
13. Machiels JP, Sempoux C, Scalliet P, et al. Phase I/II study of preoperative cetuximab, capecitabine, and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 738-744
14. Rodel C, Arnold D, Hipp M, et al. Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1081-1086
15. Bertolini F, Chiara S, Bengala C, et al. Neoadjuvant treatment with single-agent cetuximab followed by 5-FU, cetuximab, and pelvic radiotherapy: A phase II study in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 466-472
16. Horisberger K, Treschl A, Mai S, et al. Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: Results of a Phase II MARGIT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1487-1493
17. Cascinu S, Graziano F, Catalano V, et al. An analysis of p53, BAX and vascular endothelial growth factor expression in node-positive rectal cancer Relationships with tumour recurrence and event-free survival of patients treated with adjuvant chemoradiation. *Br J Cancer* 2002; 86: 744-749
18. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004; 10: 145-147
19. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: A multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3020-3026
20. Crane CH, Eng C, Feig BW, et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 21 [Epub ahead of print]
21. Marijnen CA, Rutten H, de Wilt M, et al. Preoperative chemoradiotherapy regimen with capecitabine and bevacizumab in locally advanced rectal cancer: A feasibility study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *J Clin Oncol* 2008; 26: (Suppl; Abstr 15040)
22. DiPetrillo TA, Pricolo V, Sikov WM, et al. Neoadjuvant bevacizumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and radiation in clinical stage II-III rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: (Suppl; Abstr 15041)
23. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8688-8696
24. Kuremsky JG, Tepper JE, McLeod HL. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 673-688
25. Debucquoy A, Haustermans K, Daemen A, et al. Molecular response to cetuximab and efficacy of preoperative cetuximab-based chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2751-2757
26. Bengala C, Bettelli S, Bertolini F, et al. Epidermal growth factor receptor gene copy number, K-ras mutation and pathological response to preoperative cetuximab, 5-FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 469-474
27. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: A multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3020-3026
28. Xu L, Duda DG, di Tomaso E, et al. Direct evidence that bevacizumab, an anti-VEGF antibody, up-regulates SDF1alpha, CXCR4, CXCL6, and neuropilin 1 in tumors from patients with rectal cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 7905-7910

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

РИСК-БАЗИРАН ИЗБОР НА ОПЕРАТИВНИ ТЕХНИКИ ПРИ РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Темелко Темелков, д.м.н.
проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н.
доц. д-р Валентин Игнатов, д.м.
доц. д-р Никола Колев, д.м.
д-р Антон Тонев

Първа клиника по хирургия, УМБАЛ Св. Марина – Варна

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМН
АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Риск-базиран избор на оперативни техники при ректален карцином

проф. д-р Темелко Темелков, д.м.н.
проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н.
доц. д-р Валентин Игнатов, д.м.
доц. д-р Никола Колев, д.м.
д-р Антон Тонев

Обзор: Ректалният карцином (РК) е болест, при която оперативното лечение през последните години претърпя чувствително развитие. Въвежда се оперативни методи, с които се създадоха възможности за увеличаване броя на сфинктер-съхраняващите операции при добра функционалност на аноректалния континентен орган, без това да влияе на онкологичната радикалност на лечението. Въвежда се рутинно механични съшиватели и се създадоха условия за трансанални анастомози с по-добра функция и по-малко усложнения. Редуцира се прилагането на

ОПЕРАТИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ на ректалния карцином (РК) изисква голям хирургически и индивидуален опит при избор за определяне на възможността за радикалност и на метод за извършване на сфинктер-съхраняваща операция.^{1-3,6}

Рискът при оперативното лечение е различен: (1) риск при извършване на операции по спешност; (2) риск при извършване на операции с относителна или отложена спешност; (3) риск при наличие на тежки придружаващи соматични състояния; (4) риск при планови хирургични интервенции; (5) риск от време, място и личен опит на хирурга, който извършва лечението.

Оценка на оперативния риск

Предоперативната информация, получена от ректално туше, ендоскопия, ендоректална ехография, абдоминална ехография, компютър-томография (КТ), магнитно-резонансна томография (МРТ) и биопсия дават преценка за обективно предоперативно състояние, определящо оперативния риск от общ и локален характер.⁴

С увеличаване на обема на хирургическите интервенции чрез комбинирани и органосъчетани операции с цел радикалност на лечението, рискът при оперативното лечение стана многообразен. Оперативният риск трябва да се балансира от възможности, породени от: (1) възможност за радикално лечение, съобразен със соматичния статус; (2) от стадия на болестта; (3) техническо съвършенство на хирурга; (4) възможност за радикалност и локален рецидив; (5) от хистологичната характеристика и агресивност на туморния растеж; (6) от предоперативната моторна и сензорна недостатъчност, породени от напреднала възраст, придружаващи болести и предхождащи оперативни интервенции в аноректална област; (7) от състоянието на сърдечносъдовата система и други соматични болести, оказващи влияние върху реологията на кръвта; (8) от емоционалност, породена от дилемата между екстирпация с абдоминална стома и сфинктер-съхраняваща операция; (9) интелигентността на пациента, влияеща върху следоперативната социална адаптация.⁵

операциите от типа pull-throught и инвагиниращи анастомози, което намали чувствително недостатъците при извършването им. Осъществяването на оперативните интервенции по лапароскопски път при подходящи условия и показания измества до известна степен рутинните оперативни методи в по-ранните форми на туморния процес. Въвеждането на тоталната мезоректална ексцизия при локализация на тумора в средната и долна трета на ректум снижава локалните тазови рецидиви с 20% и понастоящем е задължителна оперативна процедура.

Тези рискови фактори водят и до утежняващи обстоятелства, когато е налице необходимост от спешна оперативна интервенция, при която предоперативното механично почистване на дебелочревния тракт не може да се осъществи. Затова стремежът към извършване на операции в отложена спешност винаги стои като алтернатива.

В етапа на планово хирургично лечение механичното почистване на червото е до голяма степен решаващ фактор при избор на оперативен метод. С него не може да се прави компромис. Балансираният риск може да се намали чрез извършване на палиативни резекции, предоперативни коригиращи процедури (кръвопреливане, коригиране на воден, белтъчен и йонен баланс).

Избор на техники според туморната локализация

Рисковите фактори в зависимост от локализацията на туморния процес са: (1) рискови фактори при локализация в ректосигмоидната област и горна трета на ректум; (2) рискови фактори при локализация в горна и средна трета на ректум; (3) рискови фактори при локализация в средна трета на ректум; (4) рискови фактори при ангажиране на долна трета на ректум; (5) рискови фактори при ангажиране на съседни тъкани и органи; (6) рискови фактори при наличие на чернодробни метастази (едноетапни, дву- и многоетапни операции); (7) рискови фактори след приложено предоперативно и следоперативно лъчелечение и химиотерапия.⁷

При локализация на тумора в горна трета на ректум и ректосигмоиден преход рисковете са най-малки.⁷ Тук се извършват резекции с възстановяване на континуитета на чревния тракт и липса или минимални промени в акта на дефекация. При операции по спешност стремежът е отстраняване на тумора и извършване на операции тип *Hartmann*. Ако това не е възможно, метод на избор остава налагане на отбременяваща стома. При тези локализации рисковете се увеличават при прорастване на тумора към пикочен мехур, матка, яйчници, тънко черво.

При локализация на тумора в средна трета на ректума се извършват операции с по-висок риск от локален характер.

Анастомозите се извършват предимно с механични съшиватели или ръчно направена анастомоза. Тук усложненията и рисковете се дължат на: (1) инсуфициенция на анастомоза; (2) тазов сепсис; (3) възможности за локален рецидив при локално напреднали процеси; (4) увреждане на съседни органи, ангажирани по съседство от туморния или възпалителния процес около червото.

Рисковете от нарушена ректална функция са редки или се компенсират чрез създаване на тазови резервоари от дебело черво. Мезоректалната ексцизия има важно място, снижаващо локалните рецидиви с около 20%.

Най-трудните решения се взимат при локализация на тумора между средна и долна трета на ректум.⁸⁻¹⁰ Това е т.нар. „спорна“ зона, в която личният опит на хирурга решава дилемата между сфинктер-съхраняваща операция или екстирпация на аноректум.¹¹⁻¹³ Независимо от трайно определеното становище за отстояние на дисталната резекционна линия на 2 cm под тумора, са възможни няколко вида оперативни интервенции. Те зависят от големината на тумора, ангажираността на околните структури или органи, хистологичния вид и агресивността на туморния процес. От значение е и определянето на сентинелните лимфни възли и броя на възлите, ангажирани в отстранения препарат (12 броя). Тоталната мезоректална ексцизия, извършвана при локализация на тумора в средна и долна трета на ректум, снижиха локалните рецидиви от 30% на 10%.¹⁴⁻¹⁶ Това обаче предразполага към влошено кръвоснабдяване на дисталния сегмент с по-висок за риск за инсуфициенция на анастомозата.

Рискове при различни хирургични техники

Рискови фактори след локална трансанална ексцизия в стадий I. При случаи с високо- и умеренодиференцирани тумори с нисък малигнен потенциал рискът е само от развитието на локален рецидив или скрито прогресиране на неопластичния процес.

Рискови фактори при ангажиране на съседни органи и структури. Обикновено се въвлечат пикочен мехур, уретери, матка, яйчници, тънко черво, съдови структури. Всички тези органи, премахнати едноетапно при блокови резекции, притежават рискове, специфични за всеки един орган поотделно. Независимо че при едноактното им премахване (цялостно или на част от тях) се повишава рисковият фактор, тези операции имат място в радикалното лечение на карциномната болест. Тези разумно преценени рискове следва да се поемат от хирургическия екип с оглед на цялостно излекуване на болния.

Рискови фактори при повторни операции. Тези интервенции са по повод карцином или са други по вид хирургични прийоми. Те повишават оперативния риск и протичат с повече усложнения. Трябва да се извършват от висококвалифициран хирургически екип.

Рискови фактори при лапароскопски операции. Предимствата на лапароскопските методики по отношение на ранните следоперативни резултати задължават постоянно търсене на нови полета за приложение на мини-инвазивни методики. В последната декада се натрупа достатъчно опит

в големи университетски центрове, в някои от тях под форма на мултицентрични проучвания, които доказват сравними онкологични, функционални и икономически-свързани резултати с тези при отворени методики.¹⁸⁻²⁰ Съществуват общи и специфични рискови фактори при радикално лечение на РК посредством лапароскопски достъп. Първите са характерни и за лапаротомичния достъп и вече бяха уточнени по-горе.

Специфичните рискови фактори се свързват със специалните условия, които се постигат по време на лапароскопския метод.

Рискови състояния, породени от продължително повишаване на интраабдоминално налягане поради нуждата от пневмоперитонеум. Това състояние е свързано с директна компресия върху долна празна вена, което забавя оттока на венозна кръв от крайниците и повишава риска от тромботични усложнения. Лапароскопският достъп се осъществява посредством няколко торакални порта, през които се въвеждат специфичен за метода инструментариум. Съществуват съобщения, уточняващи начина и възможностите за въникване на т.нар. порт-метастази, дължащи се на инструментално дисеминиране на туморния процес по предна коремна стена, в областта на мини-инвазивните достъпи.

Рискови състояния, породени от специфичния инструментариум, използван при лапароскопски достъп. За миниинвазивния метод е характерно лигиране на съдове в процеса на освобождаване на резектата посредством линейни стаплери. Създаването на анастомоза се извършва екстракорпорално – ръчно и интракорпорално – посредством кръгов съшивател. Съществуват множество изследвания, които не доказват предимство на някой от двата метода.

Рискови състояния, свързани с функционални следоперативни резултати по отношение на тазова континенция и сексуални възможности. При лапароскопско радикално лечение на РК (свързан с многократно по-добра визуализация на оперативното поле по време на извършване на тотална мезоректална ексцизия) се дава възможност за по-добро извършване на невросъхраняващи операции в малкия таз. Противоположно на това, следоперативните резултати по отношение на тазовата континенция са несигнификантно влошени в сравнение с отворените методики, като авторският коментар свързва това с извършването на тъканнадисекция предимно скаутеризиращи инструменти, характерни за лапароскопския метод.

Рискови състояния, свързани с извършване на конверсия. Средната успеваемост на лапароскопския метод е около 85-90% при определени показания. Причините за извършване на конверсия биват: конституционални, които са свързани с интраоперативната анатомия, предходни оперативни намеси, големина и локорегионален статус на туморния процес; съществуват и такива, свързани с интраоперативната намеса с възможно отваряне на кухинни органи, предизвикване на неконтролируемо кървене. Решението за извършване на конверсия трябва да се вземе възможно най-рано във връзка със съкращаване

на оперативното време, което някои автори смятат като прогностичен фактор по отношение на постоперативния коморбидитет.¹⁹⁻²²

Рискови състояния по време на оперативна интервенция

Обсъждат се три вида рискови състояния: (1) рискови фактори, породени от провеждана предоперативна лъчетерапия: кървене, уплътнение и фиброзираненатъкани, затрудняващи деструктивното време на операцията. Явява се риск от по-чести инсуфициенции след увреждане от лъчелечение чревни сегменти; (2) рискове, породени от индивидуални анатомични конструкции на таза и тазовите органи: тесен и дълбок таз, болни със затлъстяване, аномалии в кръвоснабдяването на проксимален чревен сегмент; (3) кървене от сакралните съдове при авансирани тумори, излезли извън собствената фасция на ректума или породени от възпалителен процес или абсцедиране.²²

Рискове при екстирпация на ректум

Налице са рискове от нарушена инервация на пикочния мехур, рискове от сензорни и двигателни нарушения на аноректума при трансанални анастомозни техники.

Рискове от нарушения на сексуалната функция се поема само при налагаща се от онкологична радикалност оперативна процедура.

Заключение

Всички рискови фактори, преценени чрез оценка на предоперативното състояние, анестезиологичен риск, коморбидност, регионален и локален статус, избор на подходящ оперативен достъп и метод и индивидуален опит на хирурга, могат да снижат рисковете в различните етапи на лечението. Познанието и прилагането на различни по вид оперативни методи спомага за вземане на правилно решение с най-малко възможен оперативен риск.

ЛИТЕРАТУРА

- Murray A, Lourenco T, de Verteuil R, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-14
- Dowson HM, Huang A, Soon Y, Gage H, Lovell DP, Rockall TA. Systematic review of the costs of laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2007; 50 (6): 908-919
- Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U, Bonjer J. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (2): CD003432.
- Scheidbach H, Schneider C, Konradt J, et al. Laparoscopic abdominoperineal resection and anterior resection with curative intent for carcinoma of the rectum. *Surg Endosc* 2002; 16: 7-13
- Leung KL, Kwok PY, Lam SCW, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 1187-1192
- Barlehner E, Benhidjeb T, Anders S, Schicke B. Laparoscopic resection for rectal cancer: outcomes in 194 patients and review of the literature. *Surg Endosc* 2005; 19: 757-766
- Law WL, Choi HK, Seto CL, Ho JWC. Laparoscopic and open anterior resection for upper and mid rectal cancer: an evaluation of outcomes. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1-8
- Polliand C, Barrat C, Champault G. Laparoscopic resection of low rectal cancer with a mean follow-up of seven years. *Surg Laparosc Endosc Percut Tech* 2005; 15: 144-148
- Pugliese R, Di Lernia S, Sansonna F, et al. Results of laparoscopic anterior resection for rectal adenocarcinoma: retrospective analysis of 157 cases. *Am J Surg* 2008; 195: 233-238
- Pugliese R, Di Lernia S, Sansonna F, et al. Outcomes of laparoscopic Miles' operation in very low rectal adenocarcinoma. Analysis of 32 cases. *EJSO* 2007; 33: 49-54
- Araujo SEA, da Silva e Sousa JRAH, de Campos FGCM, et al. Conventional approach vs laparoscopic abdominoperineal resection for rectal cancer treatment after neoadjuvant chemoradiation: results of a prospective randomized trial. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003; 58: 133-140
- Morino M, Parini U, Giraudo G, Salval M, Brachet Contul R, Garrone C. Laparoscopic total mesorectal excision. A consecutive series of 100 patients. *Ann Surg* 2003; 237: 335-342
- Zhou ZG, Hu M, Lei WZ, et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low rectal cancer. *Surg Endosc* 2004; 18: 121-125
- Leroy J, Jamali F, Forbes L, et al. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery. *Surg Endosc* 2004; 18: 281-289
- Cecil TD, Sexton R, Moran BJ, Heald RJ. Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1145-1150
- Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18 (4): CD005200
- Hellan M, Anderson C, Ellenhorn JDI, Paz B, Pigazzi A. Short-term outcomes after robotic assisted total mesorectal excision for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3168-3173
- Anderson C, Uman G, Pigazzi A. Oncologic outcomes of laparoscopic surgery for rectal cancer: a systematic review and metanalysis of the literature. *EJSO* 2008; 34: 1135-1142
- Liang Y, Li G, Chen P, Yu J. Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled studies on recurrence. *EJSO* 2008; 34: 1217-1224
- Brundell SM, Tucker K, Brown M, Chatterton B, Hewett PJ. Variables in the spread of tumor cells to trocars and port sites during operative laparoscopy. *Surg Endosc* 2002; 16: 1413-1419
- Cheung HYS, Chung CC, Fung JTK, Wong JCH, Yau KKK, Li MKW. Laparoscopic resection for colorectal cancer in octogenarians: results in a decade. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1905-1910

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОБСТРУКТИВЕН КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Росен Маджов, д.м.н.

Втора клиника по хирургия, УМБАЛ Св. Марина – Варна

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Хирургично поведение при обструктивен колоректален карцином

проф. д-р Росен Маджов, д.м.н.

Обзор: Колоректалният карцином (КРК) е втората по честота причина за смъртен изход вследствие на карциноми в западните страни и САЩ (над 50 000 починали годишно). Прогнозата при пациентите зависи от разпространеността на карцинома при диагностицирането му. Почти 85% от пациентите, подложени на спешна колоректална хирургия, са вследствие на обструктивен КРК. Обструкцията най-често се открива в ляво дебело чер-

КОЛОРЕКТАЛНИЯТ КАРЦИНОМ (КРК) е втората по честота причина за смъртен изход вследствие на карциноми в западните страни и САЩ (над 50 000 починали годишно). Всяка година средно 222 620 нови случаи се диагностицират в 15 от страните от Европейски съюз (GLOBOCAN 2000). Това са сериозни цифри, които подчертават не само медицинското, но и социално-икономическото значение на тази локализация.

Дебелочревната непроходимост най-често се причинява от КРК. По-редки причини са малигнени обструкции от овариален карцином (5-15%), карцином на пикочен мехур, метастатичен тазов карцином, лимфом, сарком. Карциномът на гърда и меланомът са най-честите извън гастроинтестиналния тракт причини за малигнена чревна обструкция.

Прогнозата при пациентите с КРК зависи от разпространеността на карцинома при диагностицирането му. Приблизително 55-60% от всички пациенти постъпват с напреднал КРК (стадий III или IV). Около 30% от болните имат вече далечни метастази при първично диагностициране. Средно около 15-20% от случаите с КРК могат да се представят с клиничната картина на остра дебелочревна непроходимост (8-29% от всички случаи). Почти 85% от пациентите, подложени на спешна колоректална хирургия, са вследствие на обструктивен КРК.

Клинично представяне на проблема

Обструкцията най-често се открива в ляво дебело черво. Най-големият риск е в областта на спленичната флексура – 50% от туморите с тази локализация водят до обструкция. Другите локализации в ляво дебело черво се манифестират с непроходимост в около 25% (Фиг. 1). Перфорацията на дебелото черво допълнително усложнява непроходимостта в около 7-11%. Дебелочревната непроходимост по-често се открива в напреднала възраст и при жени.

Туморът причинява обтурация по различен начин – интралуменно, интрамурално и екстрамурално (вероятно най-честата причина при пациенти с авансирал карцином).

Продължителността на оплакванията при над половината от болните е около три дни, но в около 20% давността на оплакванията е над 7 дни. Оплакванията на пациентите с малигнена дебелочревна непроходимост най-често са от абдоминални крампи, коремна болка (80-85%) и епизодично гадене и повръщане (65%).

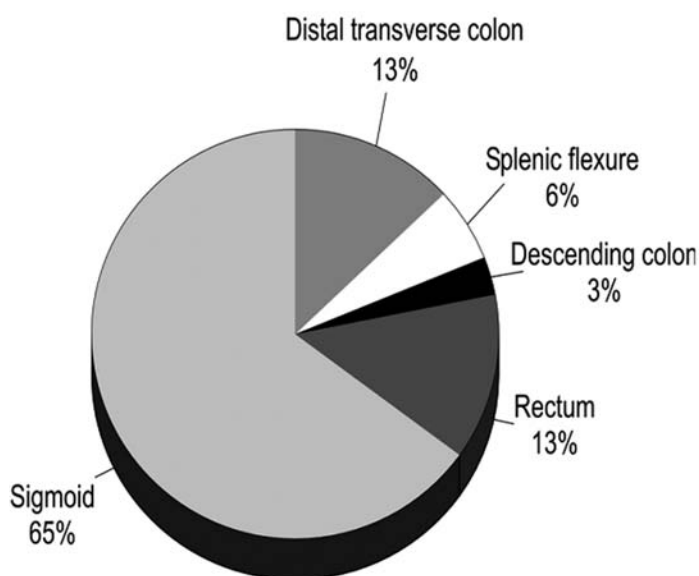
во. Най-големият риск е в областта на спленичната флексура – 50% от туморите с тази локализация водят до обструкция. Другите локализации в ляво дебело черво се манифестират с непроходимост в около 25%. Установяването на обструкция изисква спешна оперативна интервенция с оглед елиминиране на усложненията, свързани с дебелочревната непроходимост и отстраняване на първичния патологичен процес.

При физикален преглед най-често се открива раздут, балониран корем (80-83%), палпаторна болезненост (44-48%) и промяна в перисталтиката. Данни за перитонеално дразнене (9-10%) и/или палпираща се ректална формация (3-4%) при преглед се откриват по-рядко.

Диагностичните изследвания трябва да включват: (1) обзорни графии на корема за нива, (2) транспариетален ултразвук (УЗ), (3) компютър-томография (дава информация за локализацията на тумора, а също и за локално и дистално разпространение на болестта), (4) фиброколоноскопия (сигмоидоскопия) – дава възможност за хистологична верификация и ендоскопски интервенции, чрез които да се осигури „мост/преход“ към хирургична интервенция.

Общ преглед на терапевтични стратегии

Най-общо, пациентите с малигнена дебелочревна непроходимост са изложени на по-голям риск от неуспех на терапевтичната процедура и имат по-кратка преживяемост от тези с неусложнено протичане на КРК. *Barillari et al.* установяват, че петгодишната преживяемост при пациенти с обструктивен КРК е 35.8% в сравнение с 55.5% при липса на дебелочревна обструкция при операцията.



Фигура 1. Относителен дял на локализации на КРК, водещи до малигнена обструкция.

Таблица 1. Терапевтични опции с индикации, ползи/предимства и проблеми.

	Индикации	Ползи/предимства	Проблеми
Колостома Цекостома	Палиация при високо рискови болни.	Единствена опция, ако стентиране не е възможно	Бремето на една колостома
Ендолюменно стентиране	Палиация. „Мост към хирургия”	По-нисък леталитет По-малко колостомии	Ограничена достъпност. Не винаги успешно. Несигурност за по-дълготрайна прогноза
Операция на <i>Hartmann</i>	Рискови пациенти. Недостатъчен опит на оперативния екип.	Няма риск от инсуфициенция на анастомозата	Необходимост от следваща интервенция за реконструкция.
Едноетапна резекция с анастомоза	Пациенти с нисък оперативен риск.	Няма нужда от колостома.	Инсуфициенция на анастомозата.
Интраоперативна иригация на дебело черво	В комбинация с едноетапна резекция и анастомоза.	Добра чревна подготовка за анастомоза.	Изисква време. Няма убедителни данни, че е необходима.
Субтотална колектомия	Увреждане на проксимално черво и/или синхронни тумори.	Безопасна интервенция от опитен хирург.	По-продължителна операция. Постоперативна диария.

Терапевтичната стратегия при пациенти с малигнена дебелочревна непроходимост се определя от: (1) нивото на чревна непроходимост (вдясно, вляво, ниско ректално, анална); (2) клиничен стадий на болестта (свързано и с прогнозата); (3) общо клинично състояние на пациента (пърформанс статус) и наличие на тежки съпътстващи заболявания – сърдечносъдови, плевропулмонални, захарен диабет и др.; (4) предшестващо антитуморно лечение.

Терапевтичната стратегия при тези болни може да бъде един от най-предизвикателните клинични сценарии, балансиращ между предимства и недостатъци на интервенциите с тяхната прогноза, туморна биология и не на последно място – с качеството на живот.

Терапевтичните опции при болни с малигнена дебелочревна непроходимост са: (1) сегментна резекция с едноетапна анастомоза (със или без интраоперативен лаваж на дебело черво); (2) субтотална колектомия с едноетапна анастомоза; (3) операцията на *Hartmann* (двуетапна операция); (4) триетапна операция (стома, резекция и анастомоза, затваряне на стомата); (5) колостомия/илеостомия; (6) цекостомия; (7) обходна анастомоза (вътрешна деривация, бай-пас с оставяне на тумора); (8) Nd:YAG лазерна фотоаблация; (9) ендолюменно стентиране.

Болните с малигнена дебелочревна непроходимост се характеризират с по-висока оперативна заболеваемост и смъртност в сравнение с тези, при които се извършват планови резекции на необструктивни тумори. Поради това е необходимо пациентите да бъдат стратифицирани според оперативния риск и подходът да бъде индивидуализиран.

Според автори от Асоциацията на колопроктолозите във Великобритания най-важни предиктивни фактори са: възраст, ASA-степен, стадий на болестта и оперативната спешност.³ Спешната оперативна интервенция поради дебелочревна непроходимост се характеризира със сигнификантен риск от висока смъртност и заболеваемост и при много голям процент от болните се налага извършването на колостомия, която може да бъде

временна или дефинитивна. Няколко ретроспективни мултицентрични изследвания (включвайки и едно- и мулти-етапните процедури) показват, че смъртността варира между 12-38%, а усложненията са в 11-60% при случаите с непроходимост.

Туморите, причиняващи обструкция, също така корелират и с повишена честота на локален рецидив.

Колостома (цекостома) и Nd:YAG лазерна фотоаблация

Това са основни палиативни процедури при пациенти с нерезектабилен ректосигмоиден карцином, метастази или когато оперативният риск е изключително висок. Колостомията е единствена опция, ако стентиране не е възможно. Лазерната фотоаблация е доказано ефективна за овладяване на кървене и облекчаване на обструктивни симптоми при ректосигмоидни локализации.

Ендолюменно стентиране

Дебелочревните стентове бяха въведени през 90-те години на XX век и се използват основно за: (1) палиация при пациенти, които са с неоперабилен КРК или са неподходящи за оперативна интервенция (високо рискови); (2) като „мост към хирургията” – в условия на спешност се прилагат с оглед преодоляване на чревната непроходимост и подготовка на пациента за оперативна интервенция в планов порядък. Стентовете могат да бъдат поставени под флуороскопски или ендоскопски контрол. Техническият успех от процедурата достига до 92%, а клиничният успех (ликвидиране на илеуса) – в 88%. Смъртността е 0.5-0.6%.

Усложненията, които могат да настъпят след манипулацията, са перфорация (3.5-3.7%), реобструкция (7%) и миграция на стента (10-12%).

Многоетапни оперативни процедури

Исторически за най-добър подход при дебелочревна обтурация от малигнен произход се е считала триетапна

процедура: колостомия (за овладяване на обструкцията), последвана от резекция с анастомоза (с оставяне на стомата с цел протекция на анастомозата) и ликвидиране на стомата на трети етап. Теоретично дву- и триетапните процедури предполагат намаляване на усложненията и по-добри ранни следоперативни резултати. *Sjodahl et al.* (2003) в едно голямо ретроспективно проучване при пациенти с обструктивен КРК установяват, че усложненията и смъртността при две групи пациенти (с първична резекция и анастомоза и с етапна резекция) са съответно следоперативни усложнения – 15% срещу 25% и следоперативна смъртност – 10% срещу 15%. Допълнителните заболяемост и смъртност при етапните процедури са тясно свързани с формиране, поддържане и затваряне на колостомата. Самата операция на затваряне на стомата се характеризира с усложнения, вариращи от 20% до 37%. Освен това, при около 25-40% от пациентите не се извършва възстановяване на чревния континуитет поради висок оперативен риск или нежелание на болния за повторна оперативна интервенция.

Етапните процедури понастоящем се прилагат много рядко, основно поради висок процент на усложнения и смъртност, продължителен болничен престой и нужда от много интервенции, което води и до значително по-високи разходи.

Първична резекция

Първичната дебелочревна резекция се счита за стандартна процедура от повечето водещи хирурзи. Дебатите се водят относно типа на операцията. Първичната резекция с проксимална колостома (операцията на *Hartmann*) се счита за най-безопасна опция. Основни предимства са липса на риск от инсуфициенция на анастомозата и възможност за извършване от всеки хирург. Недостатъци са необходимост от втора голяма реконструктивна операция за възстановяване на пассажа, а също така и фактът, че при 40-60% от пациентите не се извършва такава реконструкция, което влошава качеството на живот.

Първичната резекция и анастомоза (едноетапна операция) има предимствата, че е дефинитивна процедура по отношение на туморния процес и чревната непроходимост и не изисква следваща хирургична интервенция. Основен недостатък е в опасността от инсуфициенция на анастомозата, поради което операцията трябва да се извършва от опитен висококвалифициран хирург.

Понастоящем две са основните едноетапни процедури – сегментна резекция и субтоталната колектомия. При едно ретроспективно проучване на голяма кохорта от пациенти с едноетапна операция хирурзи от Университета в Минесота, САЩ, установяват, че при 32% е извършена субтотална колектомия и в 68% – сегментна резекция. Не

се установяват съществени различия в следоперативната заболяемост (11%) и смъртност (12.5%) между двете групи. Най-общо, субтоталната колектомия се извършва при данни за синхронни тумори, проксимално от обтуриращия тумор, и/или лезии в проксимална част на дебело черво (перфорации, лацерации).

Постоперативни усложнения и леталитет

След планови оперативни интервенции усложненията се установяват в около 20% от болните, докато след спешни операции този процент нараства значително – до 36-39%. От хирургичните най-чести са раневите усложнения (6.6%), докато от нехирургични са кардиопулмоналните (5.1%) и реналните (5.8%).

Общата следоперативна смъртност при пациенти с КРК по литературни данни за последните две десетилетия е 4.9%. Съществува ясно изразена диференциация по отношение на планови оперативни интервенции (леталитет 3.5%, вариращ от 0 до 8.0%) и спешни операции (леталитет 9.5%, вариращ от 2% до 21%).

Допълнителни рискови фактори, влияещи съществено върху следоперативната заболяемост и смъртност, са съпътстваща коморбидност, възраст на пациента (7.4% над 70-годишна възраст) и хирургичен подход (радикална резекция, обходна анастомоза). Най-ниска смъртност се отчита при планова хирургия и липсващи съпътстващи болести – 2.3%. В случаи със спешна оперативна интервенция голямо значение за следоперативната заболяемост и смъртност имат съпътстващите болести – 4.8% при липса, 15% при една и 28% при повече от една съпътстваща болест.

Изводи

Установяването на обструкция на дебелото черво изисква спешна оперативна интервенция за елиминиране на усложненията, свързани с дебелочревната непроходимост и отстраняване на първичния патологичен процес. Сегментарната резекция с първична анастомоза е операция на избор при пациенти с левостранна малигнена дебелочревна непроходимост, когато процесът е ограничен само в ляво дебело черво. Субтоталната колектомия трябва да се има предвид при тези пациенти, при които дебелочревната непроходимост е усложнена от перфорация на цекум, синхронни лезии или дебелочревна исхемия. Операцията на *Hartmann* трябва да се запази за пациенти с висок оперативен риск. Ендолуменното стентирание се прилага или като палиация, или като „мост“ към хирургична интервенция. Обикновенната колостома вече няма друга роля, освен като палиация при пациенти, които не биха преживели друга интервенция, а липса възможност за стентирание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adenis A, Conroy T, Lasser P, et al: Standards, Options and Recommendations: Carcinoma of the colon. *Electronic Journal of Oncology* 2001; 1: 83-89
2. Anthony T, Simmang C, Hyman N, et al: Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal

cancer. *Dis Colon Rectum* 47: 807-817, 2004 Colorectal Cancer Surveillance Guideline www.jco.org 8519

3. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the Management of Colorectal Cancer. London: Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 2007

4. Cancer Research UK. Bowel cancer statistics. 2009. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/bowel/index.htm> (accessed June 2010)
5. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9: 730-756
6. Finan P, Smith JJ, Morris E, et al. *National Bowel Cancer Audit*, 2009. Leeds: The NHS Information Centre, 2009
7. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583-596
8. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v82-86
9. Minsky BD, Guillem JG. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer: new developments and controversies. *Oncology* (Williston Park) 2008; 22: 1430-1437
10. Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 361-369
11. Au HJ, Mulder KE, Fields AL. Systematic review of management of colorectal cancer in elderly patients. *Clin Colorectal Cancer* 2003; 3: 165-171
12. Borowski DW, Kelly SB, Bradburn DM, et al. Impact of surgeon volume and specialization on short-term outcomes in colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2007; 94: 880-889
13. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006; 56: 106-130
14. Colorectal Cancer Collaborative Group. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. *Lancet* 2000; 356: 968-974
15. Clark AJ, Stockton D, Elder A, et al. Assessment of outcomes after colorectal cancer resection in the elderly as a rationale for screening and early detection. *Br J Surg* 2004; 91: 1345-1351
16. Townsley C, Pond GR, Pelozo B, et al. Analysis of treatment practices for elderly cancer patients in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3802-3810
17. Engstrom PF, Benson AB 3rd, Chen YJ, et al. Rectal cancer clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3: 492-508
18. NHS Connecting for Health. OPCS Classification of Interventions and Procedures Version 4.5. Volume I - Tabular index. London: The Stationery Office, 2009
19. NHS Connecting for Health. OPCS Classification of Interventions and Procedures Version 4.5. Volume II - Alphabetical index. London: The Stationery Office, 2009
20. Tekkis PP, Poloniecki JD, Thompson MR, et al. Operative mortality in colorectal cancer: prospective national study. *BMJ* 2003; 327: 1196-1201
21. Sjo OH, Larsen S, Lunde OC, et al. Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer. *Colorectal Dis* 2008; 11: 733-739
22. Morris EJ, Jordan C, Thomas JD, et al. Comparison of treatment and outcome information between a clinical trial and the National Cancer Data Repository. *Br J Surg* 2011; 98: 299-307
23. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583-596
24. Chandler PJ, Orkin BA. Rectal carcinoma: operative treatment. In: Beck DE, Wexner SD, editors. *Fundamentals of anorectal surgery*. 2nd ed. London (U.K.): Saunders Co.; 1998. p. 301-367
25. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup D. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1998; 227: 800-811
26. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979-994
27. Eldar S, Kemeny MM, Terz JJ. Extended resections for carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 319-322
28. Eisenberg SB, Kraybill WG, Lopez MJ. Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery* 1990; 108: 779-785; discussion 785-786.
29. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059

**ПЪРВИЧНО НЕХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ
НА АНАЛЕН КАРЦИНОМ:
ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ И ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ**

доц. д-р Веселина Първанова, д.м.
д-р Иглика Михайлова

Клиника по лъчелечение, СБАЛО – София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Първично нехирургично лечение на анален карцином: лъчелечение и лъчехимиолечение

доц. д-р Веселина Първанова, д.м.
д-р Иглика Михайлова

Обзор: Лечението на тумори в аналния канал и перианални карциноми (тумори), които съставляват 4% от аноректалните тумори, е насочено към оценка на ролята на химиотерапията в неoadювантен и адювантен аспект, и главно – към оценка на схемите за едновременно ъчехи-

АНАЛНИЯТ КАРЦИНОМ (АК) е рядко срещана болест. По последни данни на националния раков регистър у нас за 2009 г. са установени 51 болни (18 мъже и 33 жени) срещу 1534 с ректален карцином. Лечебната стратегия при АК търпи развитие, като след 90-те години на XX век алтернатива на хирургичното лечение стана дефинитивното лъчехимиолечение (ЛХЛ). Запазването на аналния канал и неговата функция е резултат на високата чувствителност на туморите в тази област от прилаганите схеми на ЛХЛ, които осигуряват в около 65% от случаите продължителен локален контрол при прилагане на съвременно лъчелечение (ЛЛ). Целта е не само локален контрол, но и да се осъществи продължителен период до налагащата се колостомия при около 35-40% от болните с радикална абдоминоперинеална резекция, без това да повлиява общата преживяемост (ОП).²

Анатомични и биологични особености на туморите в анална област

Както топографията, така и визуализирането чрез образни методи на анатомията на аналната област при стадиране и прецизността на анатомотопографското триизмернопланиранена ЛЛ е трудна дейност, съпроводена с нестандартизирана терминология.³ Три са анатомично определените зони на аналния канал: (1) *zona columnaris* – проксимална трета на канала, покрита с цилиндричен епител и долните две трети; (2) *zona hemorrhagica* и (3) дисталната *zona cutanea*, покрити с многообразие от епител при формиране на ректума от ендодерма и прехода му към кожа или ектодерма (Фиг. 1).

Дължината на аналния канал е от 2 до 4 cm, като задната му стена е зададена по-дълга и клинично горният му край се определя от палпиращата се част на аналния сфинктер и пуборекталния мускул, оформящи аноректалния пръстен. На това ниво ректалният лумен рязко се стеснява и продължава надолу и назад към естествения отвор – ануса, нормално мускулатурата поддържа лумена затворен под формата на полегата цепка.

Преходът на периректалната област към аналния канал се определя от *linea anocutanea* – външен анален отвор. При ректално туширане на 1 cm над нея се оформя вдлъбнатина между долния край на вътрешния анален сфинктер и на повърхностния външен анален сфинктер, където е разположен външния венозен хемороидален плексус. На прехода между *zonacutanea* и *zonahemorrhagica*

миолечение, на необходимостта от ескалиране на дозите, свръхдозирание с перкутанно лъчелечение или брахитерapia и общо прецизиране на показанията за прилагане на комбинирано орган-съхраняващо лечение, като алтернатива на хирургията.

се образува анален гребен *linea dentata (LD)*, над която са разположени *valvae anales* и *columnae Morgagni*. Засега UICC препоръчва дефиницията с три зони на анален канал по-често, отколкото конвенционалното описание на някои центрове, като тумори, разположени над или непосредствено възседнали *linea dentata*. Класифицират се като тумори на анален канал с невроговяващ епител и такива, които са изцяло разположени надолу от нея – маргинални тумори с вроговяващ епител.⁴ Перианалните карциноми се приемат като произхождащи в радиус от 5 cm от *linea anocutanea* в набръчканата, пигментирана кожа около ануса. Четири са видовете епител в аналната област (отдолу нагоре): перианална кожа, устроена по подобие на капилицуим, следва непигментирана зона, в която се съчетават модифициран сквамозен епител, подобен на този от космените или железисти структури. Над LD се маркират мукозни анални клапи с преходен епител и характеристики на ректален, уротелен и сквамозен епител. В розовата транзиторна зона, разположена проксимално на 2 cm над LD, се открива предимно железист епител.



Фиг. 1. Анатомия на анален канал и перианална област.

Лимфните колектори са три: (1) съответни на *zona cutanea* до LD, които се дренират главно към повърхностните ингвинални лимфни възли в комуникация с някои от феморалните и външните илиачни лимфни възли; (2) съответни на *zona haemorrhagica* (средна трета на анален канал), дрениращи се заедно с областта на дистален ректум към вътрешните пудендални, хипогастрални и обтураторни лимфни възли на вътрешната илиачна система; (3) проксимална част на анален канал (*zona columnaris*), дренираща се към периректални и горни хемороидални лимфни възли на долна мезентериална система. Съществуват няколко лимфни връзки между различните нива на аналния канал и интрамуралната система чрез свързващи лимфатици на анален канал с тези на ректум, което е определящо при очертаване на мишенните обеми за облъчване.⁵

Аноректалната континенция се поддържа едновременно от соматичната инервация на долния клон на пудендалните нерви окончания Сс 2, 3 и перинеалния клон Сс 4, както и симпатикова и парасимпатикова инервация на тези нива. Гладките влакна на вътрешния сфинктер се инервират чрез парасимпатикови влакна на сакралния сегмент, както и от симпатиковите влакна на хипогастралния плексус. Горната част на аналния канал има селективна чувствителност за интралуменна тактилност, която се медира автономно чрез задържащите и поддържащи рефлексии на вътрешния сфинктер. Напречната мускулатура на външния сфинктер е под волеви контрол чрез вътрешния ректален нерв, клон на пудендалния нерв и сакралните окончания на нива Сс 2, 3 и 4 сегмент. Вътрешният ректален нерв осигурява и чувствителност за болка, допир и останалата сетивност под денталната линия и зоната на перианалната кожа.²

Хистологично се различават интраепителиални и инвазивни тумори. Аналните интраепителиални неоплазми са преанцерози в епитела на аналния канал и перианалната кожа. При инвазивни тумори плоскоклетъчният (епидермален) карцином е най-чест хистологичен вид от първичните карциноми (85-90%), а другият подвид е базалоидният преходноклетъчен карцином (*basaloid transitional cell*). И двата вида са свързани с инфекция от човешкия папиломен вирус (HPV).⁸ Клиницистите го обобщават като епидермоидноклетъчен карцином, но СЗО отрича този термин. Аденокарциномите от аналните жлези и фистулни формации (10-15%), както и меланомите, са редки тумори, като лечението на малигнения меланом не е обект на тази статия. Прилагането на имунохистохимични методи за разграничаване на хистогенезата на туморите в областта на аналния канал не показва различие в лечебните резултати и не може да се използва като прогностичен фактор. Аденокарциномите от ректалния тип епител в горната част на аналния канал се приемат за първични ректални карциноми. По-редки са сквамозните карциноми с мукозни микрокисти, дребноклетъчен сквамозен карцином, който е недиференциран и с лоша прогноза. В перианалната област карциномите са плоскоклетъчни (обикновено базоцелуларни) и аденокарциноми от кожни аднекси. Карциномите в аналния канал са три-четири пъти по-чести

от тези в областта на перианалната кожа. В последните 40 години туморите в тази област нарастват, като при жените превалят в областта на аналния канал, а в перианалната област са еднакво представени при двата пола. Нарастват с възрастта и бележат пик около 60-65-годишна възраст.⁷

Карциномите в аналния канал често инфилтрират директно лимфните възли, като хематогенното метастазирание е рядко. Директното инфилтриране от мукоза към анална мускулатура и перианални тъкани е рано в развитието на болестта. При половината от случаите карциномът е авансирал и засяга ректума или перианалната кожа. По-често обхваща вагиналната мукоза (при 5% от жените), отколкото простатата при мъжете.⁸

Лимфното метастазирание е сравнително ранна изява на болестта. При 25-30% от болните при диагноза на карцином или абдоминоперинеална резекция се открива лимфно метастазирание.⁹ Инфилтрирането на мускулните сфинктери е съпроводено при 30% от болните с лимфно метастазирание и нараства на 60% при извънмускуло разпространение или при недиференцирани тумори. С нарастване на Т-стадия нараства и проявата на лимфно метастазирание.¹⁰ Далечно (извън малък таз) метастазирание при диагноза е по-малко от 10%. При развитие на болестта метастазите са в областта на портална система, черен и бял дроб. Рецидивите са по-чести в областта на първичния тумор и регионалните лимфни възли в около 30% от болните. Петгодишната обща преживяемост при тумори на анален канал е в границите на 55-65% и надминава 80% при перианални тумори. Последните нарастват главно към аналния канал, а когато са с произход от двете места, се класифицират като тумори на анален канал.²

Клинични симптоми

Клиничните симптоми са неспецифични и диагнозата обикновено закъснява при една трета от болните поради деликатната зона. Проявите са свързани с кървене и анален дискомфорт при половината от пациентите, съпроводени понякога със сърбеж, анални маси или напрежение. Често при асимптомни тумори проявата на болестта е свързана с опипване на метастази в ингвинални лимфни възли или случайна находка на микроинвазивни тумори при хемороидектомия.¹¹ Диагностиката с ректално туширане, биопсия и проктоскопия често изисква анестезия поради болкови синдром. Изисква се преглед на гениталиите при болни с аногенитални дисплазии, фистули или HIV-позитивни болни. При клинично изследване са достъпни ингвиналните и долните периректални лимфни възли, но при 50% те могат да бъдат израз на възпалителна хиперплазия. Това налага хистологичното им изследване чрез тънкоиглена биопсия или ексцизия. Метастазите във вътрешни илиачни или горни хемороидални лимфни възли при 50% от болните са с размер по-малък от 0.5 cm и не могат да бъдат диагностицирани с достъпните образни методи, като компютър-томография (КТ) и магнитно-резонансна томография (МРТ). Освен клинично изследване и биопсия на палпиращи се лимфни възли, в диагностичния алгоритъм се изисква КТ на корем и рентгенография на

грудна клетка. Трансректалната ехография е метод на избор за изясняване на дълбочината на инвазия и състоянието на периректалните лимфни възли. При определяне на общата стратегия все повече се налага изследване с позитронноemisсионна томография (ПЕТ/КТ), която не само стадира, но и определя лимфните вериги, които да се включат в клиничните мишенни обеми, както и прецизира мястото за свръхдозирание при дефинитивното ЛХЛ.

Прогноза

Болезта е лечима и три са основните неблагоприятни прогностични фактори, които определят изхода от лечението: мястото на тумора (анален канал срещу перианална кожа), размер на първичния тумор (> 2 cm), като в проучванията на орган-съхраняващо ЛХЛ се налага размера под или над 5 cm и наличие на метастази в регионални лимфни възли (N+). Размерът на тумора определя прогнозата за локалния контрол, възможността за запазване на аноректалната функция и корелира с общата преживяемост.¹²⁻¹⁴ Лош прогностичен фактор е N+, но той не определя локалния контрол върху първичния тумор. Възрастта и общото състояние (пърформанс статус) на болния са важни, но повечето от възрастните пациенти са подходящи за радикално лечение, като жените имат по-добра прогноза. При болни с хемоглобин под 10 g/l локалният контрол е по-незадоволителен. Туморните маркери СЕА и SCCA не могат да мониторият заболяването или да прогнозираат локалния контрол. Рискът става по-голям при предпочитание към анален секс и промискуитет, което е предпоставка за инфекция с HPV и необходима стъпка в карциногенезата на АК.⁶ Болни, които са HIV-позитивни, са с понижен толеранс към провеждане на ЛХЛ. Имунохистохимията на биопсичния материал не е показател за определяне на прогнозата, а единствено изяснява патогенезата на болестта.

Лечение

Проучванията при лечение на АК са в посока за оценка на ролята на химиотерапията, лъчелечението и хирургията.⁷ Стандартно лечение на интраепителиалните лезии (стадий 0), които не достигат аналния сфинктер, е широка ексцизия, като достъпът зависи от местоположението в аналния канал.⁸

Абдоминоперинеалната резекция остава все по-ограничен метод само при някой от инвазивните (стадий I, II и IIIA) анални карциноми, но до 90-те години на XX век беше стандартен подход.⁹ Съвременното сфинктер-съхраняващо лечение включва широка локална ексцизия (при малки тумори на перианална кожа или анален край) или дефинитивно ЛХЛ със свръхдозирание (буст) за първичния тумор.¹⁰⁻¹² При резидуален тумор след неуспешно консервативно лечение се прилага оперативно лечение с перманентна колостомия.⁹ Радикалната резекция остава резерва след непълен контрол от консервативно лечение или рецидив на болестта. Наблюдението е много важна част в лечебното поведение и се провежда на всеки три месеца с ректално изследване (в първите две години) и ендоскопия с биопсия (когато е индицирана).

В стадий IIIВ наличието на едностранно или двустранно въввлечени ингвинални лимфни възли очертават лоша прогноза, но е възможно излекуване. Препоръчва се участие на болните в клинични изпитвания. Стандартен подход е ЛХЛ (както в стадий II), а абдоминоперинеална резекция се прилага при персистиране след ЛХЛ. При персистиращ или рецидивиращ карцином се прилага едностранна или двустранна повърхностна или дълбока ингвинална дисекция.

По-малко от 5% са болните, при които се установява инвазия в сфинктерната мускулатура или фистули към вагината с инконтиненция. Лъчелечението, приложено с или без химиотерапия, дори да постигне пълен туморен контрол, не може да възстанови континенцията поради настъпили сраствания. При тези случаи е показана резекция, последвана от следоперативно лъчелечение и химиотерапия (45-50 Gy). Налагането на колостомия преди облъчване в голям процент от случаите е свързано със стриктури на аналния канал, които опорочават възстановяването на пасажа. При напреднали тумори, обхващащи цялата циркумференция, при които липсва инконтиненция, болните може да не се колостомират, тъй като при значителна част от тях приложеното дефинитивно ЛХЛ може да постигне пълен туморен контрол.¹⁰⁻¹²

Лечение на перианален карцином

Оперативното лечение включва широка ексцизия с осигурителна зона от 1 cm, когато е възможно запазване на континенция.¹³ Лъчелечение с химиотерапия могат да се приложат като алтернативен метод, но е свързан със сериозни продължителни кожни лъчеви изменения.¹¹ Тук при тумори T1 и някои T2 може да се приложи успешно самостоятелно дефинитивно лъчелечение с десетгодишен контрол в 100%, като в съображение влиза и брахитерапия.^{14,15} При авансирани случаи протоколите включват лъчелечението с последваща химиотерапия, оперативното лечение би нарушило континенцията. В проучване на UKCCCR, когато туморът напредва към аналния канал, при един от четири болни той е с произход от перианалната кожа.¹¹ Регионалните лимфни възли са ипсилатерални ингвинални, а при инвазия влизат в съображения периректални или тазови лимфни възли. При болни с перианални тумори T3-4 и степен на малигненост G3 рискът за метастазирание в ингвинални лимфни възли се оценява на 10%. Когато са позитивни ингвинални лимфни възли и туморът напредва към анален канал, обемът за облъчване, освен първичен тумор, включва двустранно ингвиналните басейни, а клиничният мишенен обем (КМО) е както при тумори на анален канал.

В стадий IV стандартното лечение на АК е палиативно – болните са с метастатична болест и се прилага химиотерапия и обезболяващо или кръвоспиращо лъчелечение.

Комбинирано лечение. През 1974 г. Nigro предлага схема на перкутанно лъчелечение, едновременно с 5-fluorouracil (5-FU) плюс Mitomycin C (MMC), в предоперативен план на абдоминоперинеална резекция.¹⁰ Ефективността и постигането на локален контрол при 65% от болните превръща комбинираното лечение в радикален и

алтернативен метод на хирургичното лечение при инвазивен АК. Преживяемостта без болест (ПББ) и общата преживяемост (ОП) обаче варират значително в зависимост от прогностичните фактори, като пол, N+ и/или размер на тумора.¹⁶⁻¹⁹ Около 25% от болните в проучванията имат N+ или са с T ≥ 5 cm, като при по-големите тумори нарастват болните с N+.

Изследванията върху комбинирания метод на лечение често са върху малък брой болни или са ретроспективни анализи, или опит на клиници. Затова ПББ от порядъка на 55-65% не винаги кореспондира с нивото на колостомирани болни.²⁰ Така *M. Flam et al.* (1996) посочват при 310 болни, че нивото на колостомираните болни при N+ е 28% срещу 13% при N-.²¹ Четири рандомизирани изпитвания очертават като стандарт комбинираното лъчелечение с 5-FU/ММС, сравнявайки го с друга схема на ЛХЛ.^{11, 12, 19, 21} Нерандомизирани изпитвания сравняват абдоминоперинеалната резекция с ЛХЛ или със самостоятелно лъчелечение, като публикуват сравними лечебни резултати на лъчевобазирани режими срещу оперативно лечение при съхраняване на аноректалната функция при повечето болни.²²⁻²⁶

В проучване на RTOG 98-11 от 1998 до 2005 г. се оценяват резултати на съчетано лъчелечение с 5-FU/ММС, сравнено с индукция с 5-FU/Cisplatin и последващо лъчелечение плюс cisplatin.¹⁹ Липсват статистически разлики между двете групи за ПББ и ОП, но болните, при които е била належаща колостомия, са сигнификантно повече при cisplatin-базираното лъчелечение (19% срещу 10%, $p = 0.02$). С времето тази тенденция се задълбочава. В повторен статистически анализ на двете рамена на RTOG 98-11 се сравнява диаметър на тумора – 2-5 cm и > 5 cm при всяко N, като се изключват болни с T1 тумори или M1 и HIV-позитивни.¹⁹ Базираното на cisplatin ЛХЛ дава статистически значимо по-висок брой колостомирани болни в сравнение с ЛХЛ, базирано на ММС. Прогностично неблагоприятни са T ≥ 5 cm ($p = 0.01$), N+ ($p < 0.0001$) и мъжки пол ($p = 0.016$). Лечебният метод на ЛХЛ, базирано на cisplatin е с повишен риск за колостомия ($p = 0.03$). По отношение на ПБП, ОП и време до колостомия (ВКс) на изследваните 644 болни само T ≥ 5 cm се явява като независим предлечебен прогностичен фактор ($p = 0.008$). Показателят ВКс е значително по-кратък за болните с големи в сравнение с малки тумори ($p = 0.0074$), така че намаляването на тумора чрез индукционно лечение би трябвало да се прецизира в бъдеще, като нодалният статус и полът нямат значение. Туморният диаметър (независимо от N) е самостоятелен прогностичен фактор за ВКс при петгодишно последяване ($p = 0.003$). При колостомирани болни с cisplatin-базирано ЛХЛ има повече персистиращи тумори – 84% срещу 67% при ЛХЛ с ММС, докато колостомии поради токсичност при cisplatin- и ММС-базирано ЛХЛ са по-малко – съответно 16% и 33%.

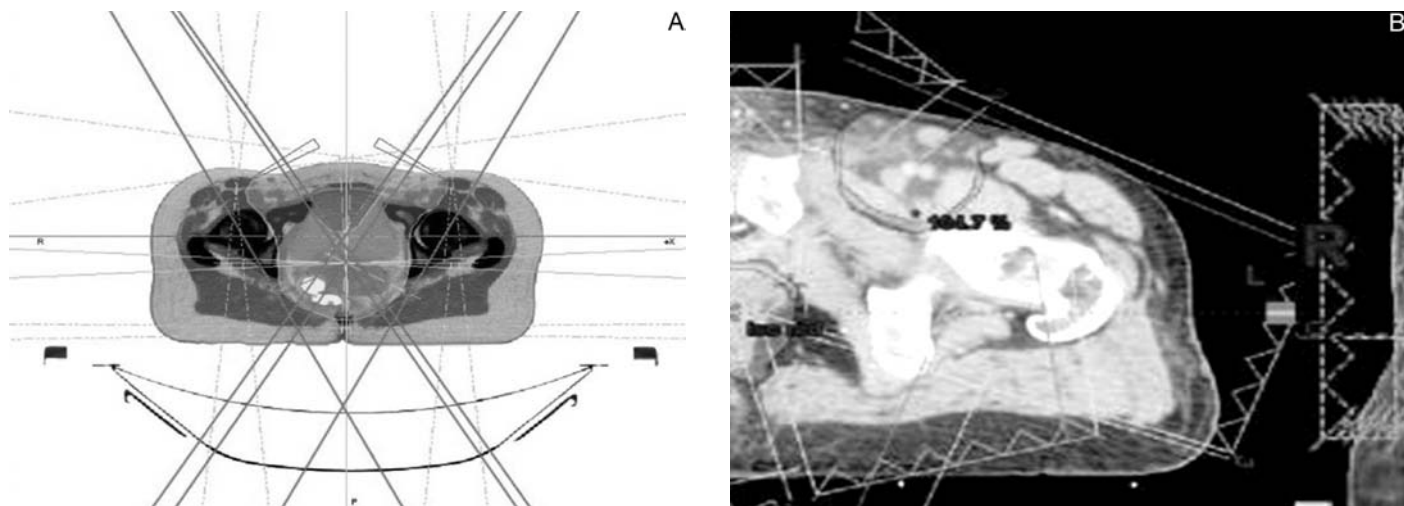
Схемата на лечение включва ММС – 10 mg/m² на 1 и 29 ден и инфузия на 5-FU – 1000 mg/m² на 1, 4, 29 и 32 ден. Другото рамо включва Cisplatin – 75 mg/m² на 1, 29, 57 и 85 ден и инфузия на 5-FU – 1000 mg/m² на 1, 4, 29 и 32 ден и се повтарят на 57-60 ден и 85-88 (57 и 85 ден трябва

да кореспондират с 1 и 29 ден от лъчелечението). Болните получават минимална доза от 45 Gy в 25 фракции по 1.8 Gy дневно, пет седмици за първичния тумор, с меговолтно лъчение над 6 MV с многополева техника. Незасегнатите регионални лимфни възли получават 36 Gy в 20 фракции по 1.8 за 4 седмици; за пациенти с T3-4 N+ или болни с персистенция след 45 Gy се прилага свръхдозироване – 14 Gy при 2 Gy дневна фракция на първичния тумор и позитивните лимфни възли до обща доза – 59 Gy в 32 фракции за 5.5 до 6.5 седмици. Около 27% от болните са с тумори над 5 cm в диаметър (T3-4) и 26 % са с N+. Половината от болните са с Cisplatin-базирано ЛХЛ, а другата половина – с ММС-базирано ЛХЛ. При болни с модулирано по интензитета лъчелечение (МИЛЛ) е възможно дневната фракция да бъде 2 Gy.

В проучването на *M. Zampin et al.* (2011) с 5FU-Cisplatin-базирано ЛХЛ се докладва поносима хематологична токсичност в 8-10%, гастроинтестинална и хематологична токсичност и лъчевидерматити – до 65%.²⁶ Седемгодишните резултати са много добри: болните без колостомия са 85.9% при ОП – 85.7%. Подчертава се особено внимание към т. нар. бавно реагиращи тумори с размери над 5 cm или N+, при които са необходими нови лекарствени решения и предлагане на щадящи техники с МИЛЛ. *A. Кленова* (2002, 2008) споделя опита на СБАЛО – София при болни със самостоятелно лъчелечение или седмично добавяне на 50 mg Cisplatin в хода на лъчелечебния курс с планиран сплит около 20 дни.^{27, 28} Облъчването на малкия таз е с фотонно лъчение на линеен ускорител, като дозата в ингвиналните лимфни възли се допълва с ускорени електрони. Разбира се, повечето автори отчитат добри резултати при консервативно лечение при по-малък туморен обем, както е и при радикалната резекция.

Прилагането на самостоятелно лъчелечение, сравнено с всякакво ЛХЛ, не дава статистически значимо по-добра ОП в нито едно проучване. Само в изпитване на RTOG 8314 (1997) ПББ е по-добра ($p = 0.02$), без да е сигнификантна разликата при ОП.¹⁶ При 10% от болните на шеста седмица след 46-50 Gy, когато редуцията на тумора е < 50%, се извършва радикално оперативно лечение, а при регресия на тумора > 50% първичният тумор се свръхдозира до дефинитивна доза. При болни с ЛХЛ персистиращ тумор се доказва при 28% срещу 50% при самостоятелно лъчелечение, при еднаква ОП. Високият локален контрол при ЛХЛ води до по-малък процент болни с последващо оперативно лечение.

Ескалирането на дозата при самостоятелно лъчелечение е проучвано при болни, неподходящи за химиотерапия, възрастни или с тумор до 3-4 cm. В съобщения на *Newman G, et al.* (1992)³⁰ и *Cummings B, et al.* (1992)²⁴ прилагането на 50 Gy при болни с тумор до 2 cm установява локален контрол в 100% и при тумор 2-5 cm – 66-81%, а при свръхдозироване до 67 Gy локалният контрол е 100% при тумор до 5 cm и едва в 46% при по-големи от 5 cm. В проучване ESOG - E7283 *Martenson J, et al.* (1995) докладват за нарастване на ОП от 66% до 94% при болни с обща огнищна доза (ООД) над 67 Gy.²⁹ Според *Touboul E, et al.* (1994)³¹ и *Gerard J, et al.* (2001)³² поведението по отношение на ингвинални



Фигура 2. Облъчване на (А) „голям“ обем и (В) „малък“ обем: свръхдозирание на първичния тумор и позитивни ингвинални лимфни възли.

лимфни възли е широка лимфна дисекция, ексцизионна биопсия със следоперативно лъчелечение до дефинитивно ЛХЛ. Отчита се висок локален контрол в ингвиналните лимфни възли – до 80%, но ОП при тези болни е винаги по-ниска с 10-20%.

Техники в лъчелечението на анални карциноми

Клиничният мишенен обем (КМО) се определя в зависимост от това кои групи лимфни възли е необходимо да бъдат облъчени. Само плоскоклетъчните карциноми до 2 cm в дистална част на аналния канал и G1 имат по-малък от 5% риск за лимфно метастазиране (при T1 N0 M0, G1 и тумор до 2 cm се облъчва само обемът на първичния тумор). При всички останали случаи хистологичната верификация за метастази (до 30% в периректални и вътрешноилиачни лимфни възли и до 20% в ингвинални лимфни възли) дава основание да се провежда адювантно облъчване на регионалните лимфни възли. Така КМО достига големи размери, като съществуват доказателства за намаляване на острата и късна токсичност при избягване на тангенциално облъчване на чувствителната кожа на перинеум и външни гениталии или при допустима обща доза (ДОД) под 2 Gy. Неравностите на перинеума и долния таз правят хомогенното облъчване трудно постижимо. При измервания с термолуминисцентни дозиметри дозата в областта на *linea anocutanea* достига разлики с около 10% поради голям обем от повърхности кожа-въздух.³³

Облъчване на таза

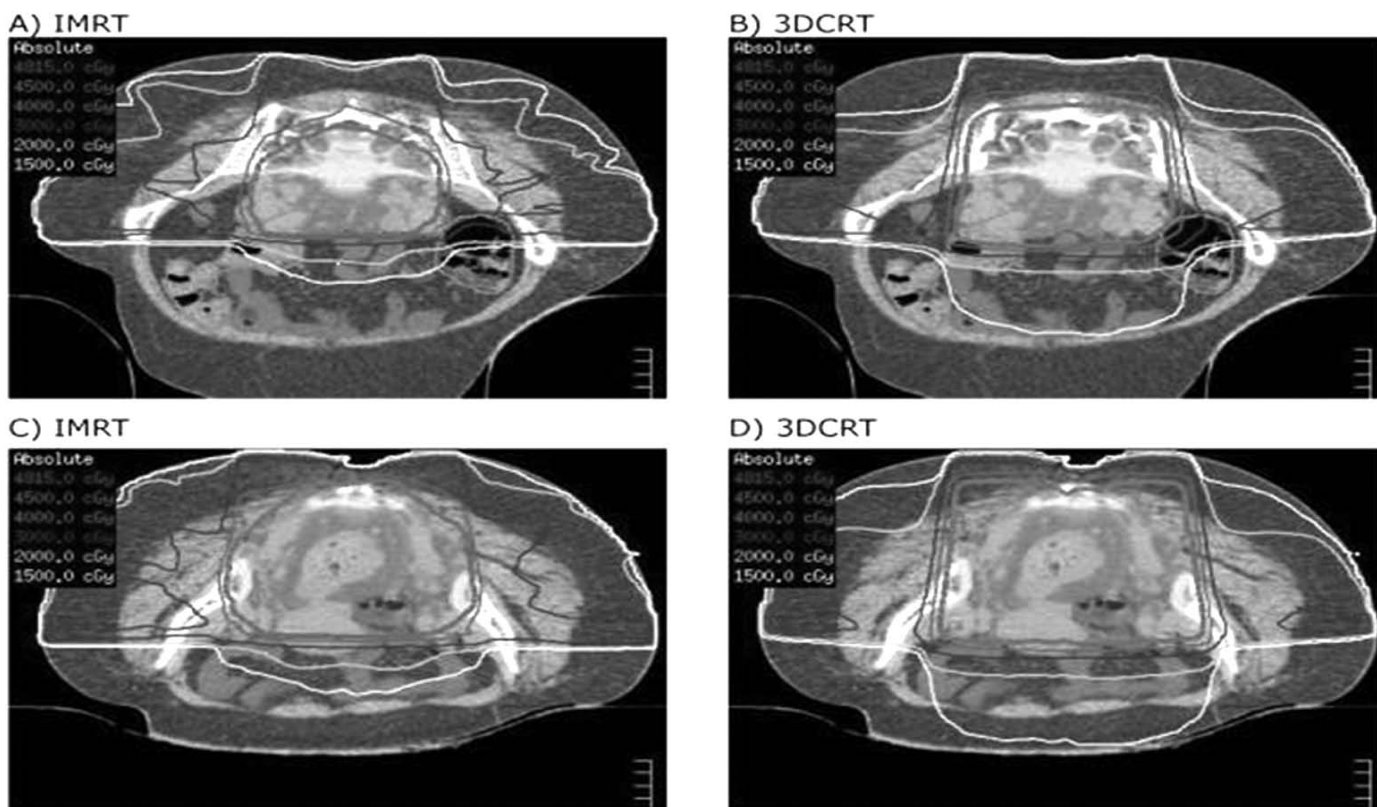
Повечето лъчетерапевти предпочитат облъчването на първичен тумор, заден таз и ингвинални лимфни възли да бъде в един обем, най-често с два насрещни лъчеви снопа. В позиция *posterior–anterior* (РА) е възможно селективно да се постави болус при болни с перианално разпространение на тумора. Предимството в положение АР се състои в редуциране на нехомогенностите в контурите на меките тъкани. Това определя избора на позиция на пациента за облъчване като съществена в зависимост от разпространението на болестта, за да се избегнат високи кожни дози, водещи до тежки дерматити.

Краниално границата на облъчвания обем се определя от нивото на лумбосакралните стави. Потозиначин се включват общоилиачни, горни пресакрални и ректосигмоидални лимфни възли. В хода на облъчване горната граница се смъква до долен край на сакроилиачните синхондрози, като се включват само периректални лимфни възли, долни пресакрални, вътрешни илиачни и долни външни илиачни лимфни възли. *Melcher A and Sebag-Montefiore* (2003) и дългогодишният изследовател *Cummings B, et al.* (1984) считат, че при N- е излишно включване на лимфните възли над долния ръб на сакроилиачните синхондрози.³⁴ Каудалният край на КМО отстои на 3 cm дистално от долния край на първичния тумор, който се маркира с рентген позитивен маркер при симулацията. Страничните полета се използват за хомогенизиране на дозата и трябва да бъдат адаптирани в зависимост от дозата в шийката и главичката на фемура.

При употреба на позиции *anterior–posterior* (АР) и РА с лъчеви снопове и фотонно лъчение за областта на малкия таз се използват ускорени електрони за облъчване на ингвинални лимфни възли. При асиметрично облъчване в АР позиция с фотони се включва първичния тумор, таза и ингвиналните лимфни възли в един обем, а в РА позиция се облъчва първичния тумор и таза. В тези случаи дозата за ингвиналните лимфни възли може да се допълни с ускорени електрони. Дълбочината на ингвиналните лимфни възли се решава при аксиални срезове. При съчетаване на фотонно облъчване и облъчване с ускорени електрони или асиметрични полета се увеличава рискът за свръхдозирание или субдозирание.¹⁵

Техника *posterior–anterior*

Облъчването е аналогично като при ректален карцином с G1-2 тумори до 5 cm, разположени над *linea dentata*, без включване на ингвинални лимфни възли. Облъчва се само задна част на малък таз с 3-4-полева техника или IMRT, което редуцира средната доза в перинеума и външните гениталии с 30%. Независимо от това, при дози над 54 Gy се налага прекъсване на лъчелечението поради кожна и гастроинтестинална токсичност.



Фигура 3. (А) IMRT техника за облъчване на аноректум, заден таз, вътрешни илиачни лимфни възли; (В) 3D конвенционално лъчелечение.

Фактори, доза и време

Енергията на лъчевите снопове зависи от избраната техника и от обема на облъчваните тъкани. При дефинитивно лъчелечение големината на предписаната доза зависи от толеранса на нормалните тъкани, като лечебната доза на първичния тумор е 60-65 Gy за 6-7 седмици при ДООД 1.8-2 Gy. Най-често облъчването започва за областта на първичния тумор и регионалните лимфни възли до доза 40-45Gy, след което се редуцира до „малък” обем за областта на първичния тумор с осигурителна зона 2 до 3 cm и при ДООД 2 Gy се реализират 15-20 Gy. Облъчването на „малкия” обем може да се извърши с брахитерапия, с перкутанно лъчелечение чрез перинеално поле или с многополева техника. При съмнение за позитивни регионални лимфни възли дозата в ингвиналните, периректалните или тазовите области е равна на тази в първичния тумор.

Брахитерапевтични техники със свръхдозирание в малкия обем се използват повече в Европа, докато в Америка се фаворизира перкутанното лъчелечение. Брахитерапия с ниска пулсираща и висока мощност се провежда от 2 до 8 седмици след перкутанно лъчелечение. При прилагане на висока мощност на дозата е възможно сплит курс с перкутанно лъчелечение. Все още продължават разискванията какъв да бъде КМО при свръхдозирание – дали само резидуалната част на тумора или обема на предлежния първичен тумор. Предлага се имплантът да не обхваща цялата циркумференция на аналния канал. Тук в съображение влиза ултразвук-насочваната брахитерапия³⁶, а Парижката школа използва биологичните обеми от ПЕТ/КТ.³⁷ Сравняват се резултатите от провеждане на

интракавитарна с интерстициална брахитерапия.

Опитът от проведените проучвания сочи като необходим период от време за отчитане на туморната регресия след реализиране на 45-50 Gy в рамките на 6 до 8 седмици. Wong C, et al. (2000) коментират пролиферативните параметри на аналните карциноми, като отчитат средното време на удвояване на туморите в тази област на 4 дни (от 1 до 30 дни).³⁸ Поради това е добре да се намалява времето за прекъсване, но то не може да бъде по-малко от две седмици, като се има предвид индивидуалната чувствителност на болния. В проучването на RTOG 92-08 се прилагат лъчелечение с 5-FU и MMC в 33 фракции за 6.5 седмици с при двуседмично прекъсване или повече, за да е възможно ескалиране на дозата в първичния тумор и позитивните лимфни възли до ООД 60 Gy. Лъчевите дерматити са значително по-малко при пациенти с прекъсване над две седмици, но сигнификантно се повишава броят на колостомирани болни.³⁹ El-Haddad M, et al. (2011) споделят опит, където планираното прекъсване на лъчелечението не компрометира лечебните резултати.⁴⁰ Петгодишната ОП без колостомия е оценена на 74%, като всички болни в стадий II са без рецидиви на десетата година.

В проучване на Rich T, et al. (1993) върху ЛХЛ на АК се проследява зависимостта на приложената доза и постигнатия туморен контрол при лезии над 2 cm.⁴¹ При реализиране на 45 Gy туморният контрол се оценява на 38%, при доза 50-55 Gy – на 69 % и достига 88% при доза над 60 Gy. В рандомизирано проучване Flam M, et al. (1996) се съобщава, че при профилактично облъчване на негативни ингвинални лимфни достатъчна е доза от 36 Gy

в 18 фракции за 3.5 седмици, съчетано с 5-FU/ММС, а при N+ лечебната доза за лимфните възли се определя на 60 Gy, която е равна на тази за първичния тумор.

Перинеални техники

При перинеален карцином с тумори под 4 cm рискът от метастазирание в лимфни възли е нисък и е достатъчно облъчване с директно перинеално поле при доза 2 Gy до 60-66 Gy за 6 седмици. Може да се прилага и ортоволтно лъчелечение, но по-често се използват ускорени електрони или фотонно лечение с болус. Изборът от позиция на болния е от изключителна важност, за да се избегне свързани субдозиране. При перинеални тумори с размери над 4 cm лечебните техники са като при облъчване на анален канал с химиотерапия; горният ръб на обема достига до долния ръб на сакроилаичните синхондрози.

Токсичност

Прилагането на комбинирано ЛХЛ с ММС води до токсичност от страна на хемопоезата (левкоцити и тромбоцити). При реализиране на доза 25-30 Gy се регистрират анопроктити и перинеални дерматити при 30% от болните, като токсичността достига до 55% при доза 50 Gy.^{16, 41} Общата токсичност от страна на кръвотворния костен мозък е значително по-малка при болни с 5-FU/Cisplatin и лъчелечение и е еднаква за областта на меките тъкани.^{19, 29} Изявата на остра токсичност е свързана с неутропения и сепсис и води до смъртност, по-малка от

2%. Късната токсичност е описана при схема 5-FU/ММС и доза 30 Gy – 5-15% от болните изискват хирургическа намеса. Рискът нараства при увеличаване на дозата над 30 Gy. Според Baxter N, et al. (2005) при изследване на 556 жени, получили облъчване в областта на малък таз с доза около 65 Gy, се наблюдава фрактура на шийката на бедрената кост в 14 % срещу 7.5 % за жени, които не са облъчвани ($p < 0.01$).⁴²

Заключение

Необходими са проспективни проучвания на тази рядка онкологична болест, която показва висок отговор на схеми с ЛХЛ и възможност за запазване на аноректалната функция. Посоката е към прецизиране на прогностичните фактори за включване в схеми за консервативно лечение, въвеждане на адекватни неoadювантни химиотерапевтични схеми за редуциране размера на тумора (независим прогностичен фактор), както и прецизиране на схемите на противотуморните лекарства в хода на лъчелечение с цел редукция на високата токсичност. Търсенето на биомолекуларни маркери, свързани с прогресията на болестта и резистентността към ЛХЛ, прилагането на нови прицелни молекули (анти-EGFR) и прецизирането на резултатите от IMRT техниките чакат своите резултати. Така постигнатият висок локален контрол при консервативно лечение на АК ще осигури дългогодишна обща преживяемост без налагаща се колостомия поради персистенция, рецидив или настъпила токсичност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аноректални и чревни тумори, диагностика и лечение. Под ред. В. Димитров. РИК Славяни, 2002
2. Cummings B and J. Brierley. Anal Cancer, Ch. 59, 1384-1396. In: Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Ed.: E. Halperin, C. Perez, L. Brady, Lippincott Williams & Wilkins, 2008
3. Wendell-Smith CP. Anorectal nomenclature: Fundamental terminology. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1349-1358
4. Sobin L, C Wittekind. TNM classification of malignant tumours, 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002
5. Godlewski G, M. Prudhomme. Embryology and anatomy of the anorectum. *Surg Clin North Am* 2000] 80: 319-343
6. Frisch M, C Fenger, A van den Brule, et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papilloma virus. *Cancer Res* 1999] 59: 753-757
7. Johnson L, M Madeleine, L Newcomer, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004; 101 (2): 281-288
8. Scholefield J, O Ogunbiji, J Smith, et al. Treatment of anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 1994; 81: 1238-1240
9. Ryan D, C Compton, R Mayer. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000; 342 (11): 792-800
10. Nigro N, V Vaitkevicius, B Considine. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 354-356
11. UKCCCR Anal Canal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin C. *Lancet* 1996; 348: 1049-1054
12. Bartelink H, F Roelofsen, F Eschwege et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2040-2049
13. Klas J, D Rothenberger, W Wong, et al. Malignant tumors of the anal canal. The spectrum of disease, treatment and outcomes. *Cancer* 1999] 85: 1686-1693
14. Bieri S, A Allal, J Kurtz. Sphincter-conserving treatment of carcinomas of the anal margin. *Acta Oncol* 2001; 40: 29-33
15. Sandhu A, R. Symonds, A Robertson, N Reed, S McNee, J Paul. Interstitial iridium-192 implantation combined with external radiotherapy in anal cancer: ten years experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (3): 575-581
16. Sischy N, R Doggett, J Krall, et al. Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: interim report on Radiation Therapy Oncology Group Study No. 8314. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 850-856
17. Nilsson P, C Svensson, S Goldman, et al. Epidermoid anal cancer: a review of a population-based series of 308 consecutive patients treated according to prospective protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 92-102
18. Svensson C, S Goldman, B Friberg, et al. Induction chemotherapy and radiotherapy in loco-regionally advanced epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 863-867
19. Ajani J, K Winter, L Gunderson, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, Cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299 (16): 1914-1921
20. Das P, C Crane, J Ajani. Current treatment for localized anal carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 396-400

21. Flam M, M John, T Pajak, et al. The role of mitomycin C in combination with 5-fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized Intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2527-2539
22. Goldman S, G Auer, K Erhardt, et al. Prognostic significance of clinical stage, histologic grade, and nuclear DNA content in squamous cell carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 444-448
23. Myerson R, L Karnell, H Menck. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the anus. *Cancer* 1997; 80: 805-815
24. Cummings B, T Keane, B O'Sullivan, et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1115-1125
25. Papillon J and J Montbarbon. Epidermoid carcinoma of the anal canal: a series of 276 cases. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 324-333
26. Zampino M, E Magni, M Leonardi, et al. Concurrent Cisplatin, continuous infusion fluorouracil and radiotherapy followed by tailored consolidation treatment in non metastatic anal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2011; 3: 11-55
27. Кленова А. Лъчетерапия на аноректалните тумори. В: Аноректални и чревни тумори, диагностика и лечение. Под ред. В. Димитров. РИК Славяни. 2002; 235-250
28. Кленова А, А Балабанова. Консервативно лечение на спиноцелуларния карцином на аналния канал. *Хирургия* 2008; 3: 12-19
29. Martenson J, S Lipsitz, M Lefkopoulou, et al. Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283). An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1995; 76 (10): 1731-1736
30. Newman G, D Calverley, B Acker, et al. The management of carcinoma of the anal canal by external beam radiotherapy: experience in Vancouver 1971-1988. *Radiother Oncol* 1992; 25: 196-202
31. Touboul E, M Schlienger, L Buffat, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1994; 73: 1569-1579
32. Gerard J, O Chapet, F Samiei, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal. Experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer* 2001; 92: 77-84
33. Weber D, P Nouet, J Kurtz, et al. Assessment of target dose delivery in anal cancer using in vivo thermoluminescent dosimetry. *Radiother Oncol* 2001; 59: 39-43
34. Melcher A and D Sebag-Montefiore. Concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anus using shrinking field radiotherapy technique without a boost. *Br J Cancer* 2003; 88: 1352-1357
35. Cummings B, T Keane, G Thomas, et al. Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 1984; 54: 2062-2068
36. Doniec J, B Schniewind, G Kovacs, et al. Multimodal therapy of anal cancer aided by new endosonographic-guided brachytherapy. *Surg Endosc* 2006; 20: 673-678
37. Vercellino L, F Montravers, V de Parades, et al. Impact of FDG PET/CT in the staging and the follow-up of anal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26 (2): 201-210
38. Wong C, R Tsang, B Cummings, et al. Proliferation parameters in epidermoid carcinomas of the anal canal. *Radiother Oncol* 2000; 56: 349-353
39. John M, T Pajak, M Flam, et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 205-210
40. El-Haddad M, R Ahmed, A Al-Suhaibany, et al. Anal canal carcinoma treatment results: the experience of a single institution. *Ann Saudi Med* 2011; 31(2): 158-162
41. Cummings BJ. Prognostic factors in cancer, 139-142. In: Anal cancer, Eds. Gospodarowicz M., B. O'Sullivan, L. Sobin, 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2006
42. Baxter N, E. Habermann, J Tepper, et al. Risk of pelvic fractions in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005; 294: 2587-2593

**СЪВРЕМЕННИ СТАНДАРТИ
ЗА АДЮВАНТНА СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА
ТЕРАПИЯ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ**

д-р Марчела Колева

Клиника по медицинска онкология,
УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Съвременни стандарти за адювантна системна лекарствена терапия при колоректален карцином

д-р Марчела Колева

Обзор: В статията са разгледани мета-анализи и статии, отнасящи се до адювантната лекарствена терапия при колоректален карцином (КРК). Проблемът е представен с оглед на стадиране, рисковете от смърт и рецидив, при които се налага адювантна

лекарствена терапия (аХТ). Разгледани са въпроси за време на оптимален старт на лекарственото лечение, продължителност и подходящи режими; обсъждани са някои подценявани странични ефекти на анти туморни агенти.

КОЛОРЕКТАЛНИЯТ КАРЦИНОМ (КРК) е трети по честота солиден злокачествен тумор като причина за смърт в нашата страна. Карциномът на дебело черво е 2.4 пъти по-чест от ректалния арцином (РК). Честота на болестта при двата пола е почти еднаква. Единствен радикален лечебен метод е оперативна намеса, но ранното откриване е проблем в България. През последните години общата преживяемост на пациентите със стадий I-III се подобрява и един от факторите за това е провеждане на адювантна лекарствена терапия.

Адювантната химиотерапия (аХТ) е системно лекарствено лечение, което се провежда след радикална туморна резекция на КРК с цел намаляване на риска от смърт и рецидиви. Ако пациентът е оставен само на оперативна лечение, петгодишната преживяемост за стадий I, II и III е съответно 85-95%, 60-68% и 30-60%.

Все още липсва пълен консенсус за времето за започване на аХТ. В повечето клинични изпитвания това са 6-7 седмици след оперативното лечение. За съжаление практиката в света показва отлагане на лечението със съответни неблагоприятни последици от това. Клиничният опит показва, че пациенти, започнали по-късно аХТ поради коморбидност, много по-често не достигат до края на терапията си ($p < 0.001$). Няма рандомизирани клинични проучвания по отношение на ранно започване на аХТ.

Не са напълно консенсусни въпросите за продължителност и най-подходящ режим на аХТ. Нерешен е въпросът и за персонализирането ѝ.

Подценява се значението на профилактиката на венозния тромбоемболизъм и невропатия в следствие на болестта и лечението. В проучване върху венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при пациенти с КРК *M. Louzada et al.* определят фактори за изчисление на риска. При пациенти с нисък риск ВТЕ се среща в 4.5%, а при такива с висок риск – в 19.7%. Прилагането на нискомолекулярен хепарин и антикоагулантно перорално лечение е решение на този проблем.

Обзор на доказателствена медицина

Лечението на КРК е предизвикателство за всички: здравна система, пациент, специалисти, осигурителни системи, индустрия и т.н. Според целите си лекарственото лечение се определя като неoadювантно, адювантно и палиативно. Главна цел на аХТ е снижение на риска от рецидив и смърт.

Още в 1989 г. *B. Fisher et al.* доказват в миши модели стимулираща роля на оперативната намеса върху разпространение на злокачествения процес. Сама по себе си операцията

може да активира дремещи клетки на окултни метастази, да стимулира ангиогенезата и така да подпомогне развитието и разпространението на туморния процес. В експерименти върху примати *Nonhuman* доказва имunosупресиращата роля на оперативната намеса, която се дължи на намаление на броя на Т-лимфоцити и клетки-убийци (NK).

Безспорно е доказана ролята на аХТ за удължаване на общата преживяемост при пациенти в стадий III, независимо от използвания режим.

Преди решение за лекарствената схема се определя рисковата група. Като високо рискови се определят пациенти с една от следните биологични характеристики: (1) прорастване на тумора през сероза; (2) ангажиране на повече от четири регионални лимфни възли при стадий III; (3) висока хистопатологична степен на диференциация; (4) съдови туморни емболи, периневрална инвазия, перитуморна инфилтрация, полиплоидия на ДНК, високи стойности на тимидилат синтетаза.

Дори само различни степени на туморна диференциация определят и различни рискове от смърт. При висока степен на диференциация (G1) петгодишната преживяемост е 59-93%, при G2 намалява до 33-75%, а при G3 е само 11-56%.

Все още е спорен въпросът за ефекта върху преживяемостта при пациенти със стадий II, но в повечето международни стандарти се препоръчва аХТ при пациенти с висок риск. Като високо рискови в стадий II се приемат пациенти със следните биологични фактори: (1) ниско диференцирани тумори, (2) pT4, (3) периваскуларна, периневрална или перилимфатична инвазия, (4) изследване на по-малко от 12 регионални лимфни възли, (5) високи предоперативни нива на СЕА.

През 2007 г. *Suveh* представя пред американското дружество по колоректална хирургия свое изследване за ролята на рисковите фактори при пациенти в стадий II. Според неговото проучване болни без нито един рисков фактор, оставени само за проследяване, преживяват пет години над 95%, докато тези с два или три рискови фактора преживяват под 60%. В различните национални стандарти пациенти с висок риск в стадий II подлежат на адювантно лечение. Това важи и за България.

Доста спорен и нерешен е въпросът с времето за започване на аХТ. Няма рандомизирани проучвания за ранно започване на аХТ и за ефекта ѝ върху заздравяване на оперативната рана. *Nayci et al.* публикуват данни от наблюдение върху заздравяване на оперативни рани след прилагане на *5-fluorouracil (5-FU)* на десети ден от радикалното лечение. Не се наблюдават клинично значими отклонения в процеса на възстановяване, описват

Таблица 1. Ефект от отложена аХТ върху обща преживяемост при стадий II-III на КРК.

Проучване	Интервал до започване на аХТ	HR за обща преживяемост	P value
<i>Hershman et al.</i>	2–3 месеца	1.4	< 0.05
	> 3 месеца	1.6	–
<i>Chau et al.</i>	≤ 8 седмици	1.0	–
	8–12 седмици	1.37	0.044
<i>Czaykowski et al.</i>	≤ 8 седмици	–	–
	> 8 седмици	1.33	< 0.017
<i>Arkenau et al.</i>	< 27 дни	–	NS
	≥ 27 дни	–	–
<i>Dabl et al.</i>	< 56 дни	–	NS (0.25)
	≥ 56 дни	–	–
<i>Taal et al.</i>	< 4 седмици	–	NS
	≥ 4 седмици	–	–
<i>Carlsson et al.</i>	< 6 седмици	–	NS
	6–8 седмици	–	–
	> 8 седмици	–	–
<i>Andre et al.</i>	< 20 дни	–	NS (0.99)
	≥ 20 дни и < 35 дни	–	–
	≥ 35 дни	–	–
<i>Biagi et al.</i>	< 45 дни	0.97	NS (0.64)
	≥ 45 дни	–	–
<i>Ahmad et al.</i>	< 56 дни	1.08	NS (0.54)
	≥ 56 дни	–	–
<i>Moertel et al.</i>	< 3 седмици	–	NS (0.81)
	≥ 3 седмици	–	–

Съкращения: HR = hazard ratio, NS = несигнификантно

се обаче доза-зависими ефекти върху колагеновото ниво при заздравяване. *Ersoy et al.* описват липса на значими отклонения в заздравяването на рани след прилагане на 5-FU и oxaliplatin още на първи ден след оперативната намеса. В животински модели се описва критично значение от ранно започване на лекарствено лечение.

В анализ на SEER Database, извършен от *Hershman et al.*, се демонстрира покачване на специфичната смъртност от КРК при пациенти с отложена аХТ (HR, 1.48; 95% CI, 1.15–1.92). Отлагане с два-три месеца се асоциира с повишение на обща смъртност с над 40% (HR, 1.42; 95% CI, 1.15–1.74), а отлагането с повече от три месеца покачва смъртността над 60% (HR, 1.62; 95% CI, 1.31–2.0). От друга страна, *Law et al.* определят, че делът на постоперативни усложнения е независим фактор за лоша обща преживяемост (HR, 1.26) и за висок процент на локални рецидиви (HR, 1.26). На Табл. 1 са обобщени проучвания за ефекта на отлагане на аХТ върху общата преживяемост. Като цяло, засега се препоръчва началото на адювантното лечение да е между четвърта и шеста седмица след оперативната намеса. За съжаление, в реалната практика тези срокове трудно се спазват, което неминуемо води и до компрометиране на метода.

Спорен остава и въпросът за продължителността на аХТ. Стандартното адювантно лечение продължава 6 месеца. В проучване TOSCA се сравняват 3 спрямо 6 месеца адювантнен FOLFOX4. Не се доказва предимство на тримесечното приложение спрямо шестмесечното по отношение на преживяемостта без болест. Очаква се отговор на въпроса за намаление на продължителността на аХТ да даде проучването IDEA.

Изкуството на специалиста по медицинска онкология е да определи индивидуалния план за лечение, съобразявайки се с възраст, стадий, биологични характеристики на тумора, съпътстващи болести, желание на пациента, противопоказания и т.н.

Класика в лечението на КРК е 5-FU/Leucovorin. Най-използвани класически режими са DeGramont и AIO. Ползата от добавяне на oxaliplatin към 5-FU/Leucovorin е представена от две големи рандомизирани проучвания: MOSAIC и NSABP C-07.

MOSAIC сравнява режима FOLFOX4 с 5-FU/Leucovorin. При шестгодишно проследяване се доказва абсолютна полза за преживяемостта без болест (с 4.2 %) за групата, получавала oxaliplatin. Очаква се подобна полза и за общата преживяемост в тази група, но резултатите все още не са публикувани. Прилагането на дублета 5-FU/Leucovorin и oxaliplatin има доказана полза само при стадий III на КРК.

В проучване NSABP C-07 се сравняват инфузионен 5-FU/Leucovorin с oxaliplatin (FLOX) спрямо инфузионен 5-FU/Leucovorin. Постигнатите резултати за редуция на риск от смърт и рецидив, преживяемостта без болест се доближават до тези на проучване MOSAIC.

Спектърът на токсичност е различен в двете проучвания. В MOSAIC по-изразена е сензорна невропатия степен 3 при режим FOLFOX (12%) спрямо FLOX (8%), а диаричният синдром степен 3–4 е изразен в по-висок процент при режим FLOX. Поради тази причина засега режимът FOLFOX е стандарт за аХТ при пациенти в стадий III.

Пероралното лечение е предпочитано от немалък брой пациенти. В проучване X-ACT се сравнява венозно приложение на 5-FU/Leucovorin с перорален capecitabine. След проследяване от 4.3 години и при двата режима се отчита еквивалентна преживяемост без болест. Пероралният режим е с по-ниски съпътстващи го разходи и е предпочитан при пациенти в напреднала възраст и при такива с противопоказания за използване на oxaliplatin.

Комбинирането на oxaliplatin с capecitabine (XELOX) е изследвано в проучване XELOX, което сравнява режим XELOX с венозен 5-FU/Leucovorin. Получените резултати показват известна полза за преживяемостта без болест на режима XELOX. Токсичността на последния е по-ниска по отношение на диария и алопеция, но по-изразена по отношение на сензорна невротоксичност, повръщане и синдром ръка-крак.

Всички проведени досега фаза III рандомизирани проучвания за адювантно комбиниране на 5-FU/Leucovorin с irinotecan не показват предимства. Подобни са резултатите и на проучвания за включване на таргетна терапия към режимите за аХТ.

Обсъждане

Лечението на КРК е изцяло продиктувано от биологичната характеристика на болестта. Стремещът на специалистите по медицинска онкология са насочени към индивидуализиране на терапията. При пациенти с РК неделима част от терапевтичния план е лъчелечението.

Като цяло, приносът по отношение на локалния туморен контрол е по-изразен в предоперативен план в сравнение с постоперативно прилагане на облъчване.

Изборът на терапевтичен план за всеки отделен пациент е добре да бъде направен преди оперативно лечение, т.е. при доказване на злокачествения процес. Този избор не е еднолично решение, а се взема от мултидисциплинарен онкологичен комитет, който включва най-малко специалисти по патология, хирургия, медицинска онкология и лъчетерапия. Решението за лечение винаги трябва да бъде съобразявано с желанието на пациента и да бъде предвидено неговото сътрудничество.

Необосновано отлагане на лечението или непланомерното му изпълнение водят до липса на полза за самия пациент и до напразно изразходване на физически, интелектуален и финансов ресурс.

Заклучение

Адювантната химиотерапия се провежда при пациенти в стадий III и високорискови в стадий II. Консенсусно е определено за високо рисков КРК в стадий II да се

считат пациенти със следните рискови фактори: ниско диференцирани тумори, рТ4, наличие на перваскуларна, периневрална или перилимфатична инвазия, изследвани по-малко от 12 лимфни възела, високи предоперативни стойности на СЕА (*степен на препоръчителност II*).

При пациенти, показани за адювантна ХТ, се препоръчва използването на 5-FU/Leucovorin в дублет с oxaliplatin (FOLFOX4 или FLOX). Когато прилагането на oxaliplatin е противопоказано, се използва 5-FU/Leucovorin в режим DeGramont или АЮ. Прилагане на орални флуоропиримидини също се препоръчва при противопоказание за използване на oxaliplatin (*степен на препоръчителност IA*).

Прилагането на таргетна терапия в комбинация с класически режими на химиотерапия е в процес на клинично проучване.

Препоръчителната продължителност на адювантната терапия е шест месеца.

При локално авансирал РК се има предвид предоперативно лъчелечение, последвано от незабавна оперативна намеса и адювантно системно лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. БОД. Медицински стандарти за системно лекарствено лечение на злокачествени солидни тумори. *Списание на Българско онкологично дружество* 2011; 1
2. Clinical Practice Guidelines ESMO 2011
3. Cready Mc et al. ASCO 2009
4. Van Cutsem E, Ducato M, Wils J, et al. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1429-1431
5. Gan S, Wilson K, Hollington P. Surveillance of patients following surgery with curative intent for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3816-3823

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

МЯСТО НА ТРАНСАНАЛНАТА ЕНДОСКОПСКА МИКРОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Александър Юлиянов, д.м.

Първа хирургична клиника, УМБАЛ – Стара Загора

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Място на трансаналната ендоскопска микрохирургия в лечението на ректален карцином

доц. д-р Александър Юлианов, д.м.

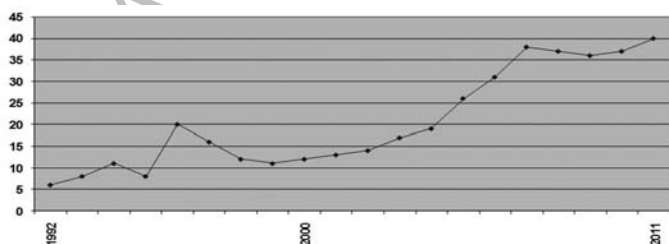
Обзор: Различните технически варианти на предна резекция (ПР) и абдоминоперинеална екстирпация на ректума (АПЕ), извършени с тотална мезоректална ексцизия (ТМЕ), са интервенции, общоприети понастоящем като „златен стандарт“ в хирургичното лечение на ректалния карцином (РК). Въпреки значително снижената постоперативна смъртност от радикални операции (0-6.5%), все още честотата на трайни следоперативни усложнения остава незадоволително висока: микционна дисфункция (7-68%), импотентност/разстройства в еякулацията

През 1983 г. Buess *et al.* публикуват първите експериментални резултати от апробирането на трансаналната ендоскопска микрохирургия (ТЕМ) – метод за ендолуменна хирургия на ректума с помощта на конструирани за целта оперативен проктоскоп и инструментариум.^{1,2} Първоначално ТЕМ е разработена с цел премахване на големи бенигненни лезии, които са извън възможностите за отстраняване с другите ендоскопски методи. Впоследствие индикациите постепенно се разширяват и включват локална ексцизия на малигнени лезии в по-ранни стадии. Разпространението на ТЕМ е твърде бавно, което се демонстрира ясно и от ниската публикационна активност свързана с метода – търсене с *transrectal endoscopic microsurgery* в PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) открива под пет публикации годишно, свързани с метода до 1992 г. Тенденцията за твърде бавно разпространение на ТЕМ, особено в сравнение с други ендоскопски хирургични техники, се запазва – едва през септември 2011 г. се достигна годишно до 40 публикации, фокусирани върху този метод (Фиг. 1)

Въпреки ограничения все още обем от данни, анализите на проведените до момента проучвания вече отрезждат водеща роля на трансаналната ендоскопска микрохирургия (ТЕМ) пред другите методи за локална ексцизия на бенигнни и малигнени лезии на ректум.³⁻⁶ Това налага резултатите от лечение с ТЕМ на пациенти с ректален карцином (РК) в стадий $\leq T2N0M0$ да бъдат директно сравнени с тези, постигнати от стандартно хирургично лечение, с оглед прецизиране на индикациите за ТЕМ.^{7,8}

Трансанална ендоскопска микрохирургия в лечението на колоректален карцином в стадий Tis

Карциномът *in situ* (дефиниран още като интрамукозен карцином, високостепенна дисплазия или интраепителна



Фигура 1. Годишен брой публикации, свързани с ТЕМ, намирани като резултат от търсене с „transrectal endoscopic microsurgery“ в PubMed.

(15-80%) и различни степени на фекална инконтиненция (40-70%). Това статукво поддържа нарастващ през годините интерес към възможностите на методите за по-ограничена локална ексцизия на нисък РК като потенциална възможност както за подобряване на постоперативните функционални резултати и смъртност, така и за избягване на дефинитивно чревно стомиране в част от случаите. В тази връзка цел на настоящият обзор е фокусиране върху налични в литературата данни относно мястото на ТЕМ в лечението на пациенти с РК.

неоплазия) се стадира като rTis или стадий 0 по TNM класификацията. Тъй като този тип лезия не преминава muscularis mucosae, на практика не притежава метастатичен потенциал. По тази причина е обект изцяло на локално ексцизиране с минимално инвазивни техники. Цел на лечението в този стадий е *en bloc* отстраняване на лезията с чисти вертикални и латерални резекционни линии. Рискът от рецидив е 0-2% при резекционна линия > 1 mm и достига 21-33% при резекционна линия ≤ 1 mm.⁹

Ендоскопската полипектомия е най-разпространеният в момента метод за премахване на ректални полипи с различна степен на дисплазия. Докато за полипите на краче *en bloc* резецирането е обичайно осъществимо, то отстраняването на полипите на широка основа и плоските лезии често налага ендоскопска мукозна резекция с последователни бримкови ексцизии, което резултира в разкъсване на лезията и затруднения в патоморфологичната оценка на радикалността. Ендоскопската субмукозна дисекция (ЕСД) преодолява до голяма степен тези проблеми – по данни от мета-анализ методът постига *en bloc* премахване на лезията в 84.9% и чисти резекционни линии в 75.3% от случаите.¹⁰ Сравнени обаче с публикуваните резултати, постигнати от ТЕМ, всички горепосочени ендоскопски методи до момента отстъпват значително както в постигане на *en bloc* ексцизия, така и в осигуряване на чисти резекционни линии.^{3-5, 11} Не е за пренебрегване и фактът, че от ендоскопските методи единствено ТЕМ осигурява препарат, съдържащ всички слоеве от стената на ректума – важна предпоставка за сигурно патохистологично стадиране и адекватно последващо клинично поведение.

Предвид ефективността на другите ендоскопски методи, прилагане на ТЕМ в контекста на лечението на РК Tis е препоръчително в следните клинични ситуации: (1) при всички лезии, които не могат да бъдат отстранени *en bloc* с другите ендоскопски методи; (2) при налична предварителна хистологична диагноза за карцином *in situ* или висок индекс на суспекция за малигненост (тип 5 по Kudo¹² при увеличителна хромоендоскопия) на плоски лезии, полипи на широка основа и полипи на късо/дебело/немобилно краче; (3) като окончателна/завършваща интервенция при rTis лезии след радикално отстраняване (позитивни или ≤ 1 mm резекционни граници).



Фигура 2. Схематично представяне на степени на инвазия по Haggitt в малигнен полип на краче.

Трансанална ендоскопска микрохирургия като самостоятелен метод в лечението на ректален карцином в стадий T1N0M0

За разлика от Tis, РК в стадий T1 крие реален риск от лимфно метастазиране и по-чести локални рецидиви след минимално инвазивно лечение. Всички локални методи за ексцизия на стадий \geq T1 са обременени с вероятност за неадекватно лечение на пациенти с метастатични регионални лимфни възли (N+). Поради това усилията са фокусирани върху идентифициране на субгрупа пациенти с T1 тумори, които са с минимален риск за метастазиране/ рецидив и съответно са кандидати за локална ексцизия. При всички потенциални кандидати за минимално инвазивно лечение оценката на регионалните лимфни възли задължително се извършва с ендоректална ехография и/или магнитно-резонансна томография (МРТ).

Стратификацията на рисковите фактори, предлагана от TNM-класификацията, включва следните важни категории, използвани в клиничната практика: L – лимфоваскуларна инвазия, V – съдова инвазия и G – степен на малигненост. Наличието на съдова инвазия (L1 и/или V1) и ниските степени на диференциация (G3-4) са добре известни лоши прогностични белези, свързани с повишен риск от рецидив и метастази. Освен тях, широко използвани за подбор на пациенти са размерът на лезията, степента на ангажиране на циркуферентията на ректума, както и стадирането по Haggitt¹³ и Kikuchi.¹⁴

Стадирането по Haggitt (Фиг. 2) е създадено с цел оптимален терапевтичен подбор и оценка на ефективността на лечението на малигнените полипи. За степени 1 (инвазия, ограничена в главата на полипа) и 2 (инвазия в шийка) ендоскопската полипектомия се приема за радикална процедура. Степен 3 (инвазия в краче) и особено степен 4 (инвазия в дълбокия субмукозен слой) са с малка вероятност за радикално отстраняване с традиционни ендоскопски методи. Последните две степени по Haggitt крият и значителен риск от наличие на лимфни метастази, достигащи още при Haggitt 3 до 25%.¹³

При плоски и полиповидни лезии без оформено краче широко разпространено е субстадиране по Kikuchi в три степени на инвазия на субмукоза: sm1 (в повърхностна трета, $\leq 1000\mu\text{m}$ от muscularis mucosae), sm2 (в средна трета) и sm3 (цяла субмукоза). Рационална обосновка на тази субстадираща система е и високата корелация на sm-субстадиите с честотата на лимфното метастазиране при T1 (Фиг. 3).^{15,16}

Публикуваните до момента в литературата данни позволяват пациентите с T1 да бъдат разделени в две групи: (1) нискорискови, при които са налице всички от следните условия: sm1-2, G1-2, L0, V0, размер < 3 cm; (2) високорискови, при които е налице поне едно от следните условия: sm3, G3-4, L1, V1, размер > 3 cm.¹⁷

В мета-анализ на публикуваните до момента пет проспективни рандомизирани проучвания, сравняващи ТЕМ с конвенционална хирургия като самостоятелни методи за лечение на T1, Wu et al.¹⁸ обобщават резултати от лечението на 397 пациенти (Табл. 1).

Вторият мета-анализ калкулира данни от три проспективни рандомизирани, едно нерандомизирано и седем ретроспективни проучвания.¹¹ И двата мета-анализи демонстрират превъзходство на ТЕМ спрямо конвенционална хирургия (и другите методи на локална ексцизия) по отношение на постоперативни усложнения и смъртност. Няма значима разлика в общата петгодишна преживяемост между пациенти, лекувани с ТЕМ, спрямо тези, провели стандартно хирургично лечение. Все пак честотата на рецидиви остава статистически значимо по-висока при пациенти с T1, третирани с ТЕМ. Анализът на двете субгрупи (ниско- и високорискови) с T1 карциноми показва липса на статистически значима разлика и в честотата на локални рецидиви при нискорисковите пациенти (sm1-2, G1-2, L0, V0, размер < 3 cm), лекувани само с ТЕМ.^{18,19}

В светлината на наличните до момента литературни данни ТЕМ може да се препоръча като самостоятелна равностойна алтернатива на стандартно хирургично лечение само за нискорискова група пациенти в стадий T1N0M0. Стандартното самостоятелно лечение за високорискови пациенти с T1 е радикалната операция.

Трансанална ендоскопска микрохирургия като самостоятелен метод в лечението на ректален карцином в стадий T2N0M0

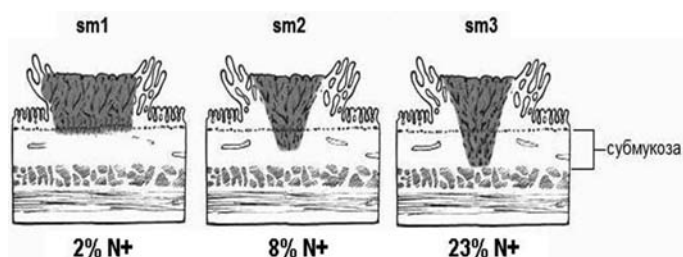
Предвид високата честота на лимфно ангажиране и рецидиви/метастази след локална ексцизия понастоящем ТЕМ не се препоръчва като самостоятелна лечебна алтернатива на радикална хирургия при пациенти с T2.^{11,20,21}

Трансанална ендоскопска микрохирургия в мултимодалните лечебни стратегии при ректален карцином T1 и T2

Терапевтичният потенциал на лъчелечението (ЛЛ) и лъчехимиолечението (ЛХЛ) поставя редица въпроси за мястото на ТЕМ в комплексното лечение на РК. Важен е отговорът на въпроса дали ТЕМ е достатъчна хирургична интервенция при пациенти с N0M0, при които неоадювантното лечение е с пълен отговор (урT0), или е довело до преминаване в стадий T1 (урT1). Не е ясно също така дали спасителната хирургия е единственият разумен подход след ТЕМ при пациенти, при които крайният хистологичен резултат установява T2 или високорисков T1 тумор.

Анализ на проспективна база-данни (SEER Registry) на Националния раков институт на САЩ, включваща 4320 болни, лекувани в периода 1988-2003 г., не регистрира статистически значима разлика в общата преживяемост на пациенти с T1-2, третирани с локална ексцизия плюс ЛЛ, сравнени с тези, оперирани радикално.²²

Сборни данни от седем проучвания, обхващащи 237 пациенти с T2-3 след неоадювантно ЛХЛ, последвано от ТЕМ, показват впечатляващи резултати – 0% рецидиви при пациенти с пълен отговор на ЛХЛ и 2% при стадий урT1.



Фигура 3. Схематично представяне на степени на инвазия по Kikuchi и съответстващата им честота на лимфно метастазиране.

Пациентите с урТ2-3 тумори, отстранени с ТЕМ, развиват локални рецидиви в 20-42%.²³ В проспективно проучване Z6041 на Онкологичната група на Американската колегия на хирурзите (ACOSOG) се съобщават подобни обнадеждаващи резултати. Проучването включва 90 пациенти с Т2N0M0, третирани с неoadювантна (*capecitabine* + *oxaliplatin* базирано) АХЛ. Постигнат е пълен терапевтичен отговор – урТ0 в 44% от случаите и урТ1 в 20%. При последваща ТЕМ са постигнати чисти резекционни линии в 98%.²⁴

В достъпната литература се открива само едно проспективно рандомизирано проучване, сравняващо резекционна хирургия срещу неoadювантно (*5-fluorouracil* базирано) АХЛ, комбинирано с ТЕМ, при Т2.²⁵ В това проучване са включени 70 пациенти с Т2N0M0 с добра прогноза (G1-2 и размер на тумора < 3 cm). Пациентите са проследени минимум пет години след лечението (средно 84 месеца). Резултатите демонстрират липса на статистически значима разлика в преживяемостта (94% за двете групи) и в честотата на локалните рецидиви – 5.7% за ТЕМ срещу 2.8% за радикална хирургия.

Цитираните по-горе данни еднозначно подчертават критичната важност на следлечебното стадиране (урТNM) при пациенти, провели неoadювантно АХЛ, за оптимален избор на последващо хирургично лечение. На практика при пациенти в стадий урТ0 и при нискорискови в стадий урТ1 може да бъде препоръчана ТЕМ без опасност от компрометиране на онкологична радикалност. Данните от проспективното рандомизирано проучване на *Lezoche et al.* дефинират нискорискова група и при пациенти с Т2 – с тумори < 3 cm, G1-2, L0, V0, при които комбинираното лечение (АХЛ плюс ТЕМ) също осигурява еквивалентни на стандартната радикална хирургия онкологични резултати.²⁵ Все още остава обаче открит въпросът дали АХЛ, приложено в адювантен аспект, би могло да замести спасителната радикална хирургия при пациенти с РК след извършена ТЕМ и установен рТ2 или високорисков рТ1-тумор.

Таблица 1. Сравнителни данни за резултати от лечение на пациенти с Т1 с конвенционална хирургия и ТЕМ.

	ТЕМ	Конвенционална хирургия	p
Усложнения	8.1%	47.2%	0.01
Смъртност	0%	3.68%	0.01
Рецидиви	12%	0.5%	0.0004
Петгодишна преживяемост	80.1%	81.0%	0.84

Потенциал за разширяване на индикациите: трансанална ендоскопска микрохирургия, комбинирана с ендоскопска задна мезоректална ексцизия

Въпреки еквивалентните на стандартната радикална хирургия онкологични резултати, постигнати от лечение с ТЕМ на селектирани групи пациенти с РК, основен недостатък на метода остава липсата на хистологична информация за статуса на лимфните възли и свързаният с това риск от нерадикално лечение на част от пациентите. Значително по-ниските постоперативни усложнения и нулева смъртност след ТЕМ, както и по-добрите функционални резултати обаче продължават да поддържат нарастващ интерес към метода.

През 1996 г. *Zerz et al.* предложили нова концепция за минимално инвазивно лечение на пациентите с Т1 – ТЕМ, комбинирана с ендоскопска задна мезоректална ексцизия (ЕЗМРЕ).²⁶ Авторите извършват ендоскопска ексцизия само на мезоректум през перинеално поставени троакари 4-8 седмици след локално ексцизиране на тумора с ТЕМ. Методът позволява адекватна мезоректална ексцизия, с което елиминира недостатъците на ТЕМ по отношение на регионалния контрол. Публикуваният до момента световният опит с ТЕМ + ЕЗМРЕ е минимален – общо 26 лекувани пациенти от три екипа, съобщаващи за извършване на тази интервенция.²⁷⁻²⁹ Средният брой лимфни възли, отстранявани с новия метод, е седем (от 1 до 22) – напълно сравним със стандартната хирургия, при нулева оперативна смъртност и отлични функционални резултати. Не е регистриран локорегионален рецидив при нито един от пациентите, лекуваните с ТЕМ + ЕЗМРЕ.^{28, 29}

Подходът, предложен от *Zerz et al.*, много наподобява вече стандартизираното орган-съхраняващо хирургично лечение на карцином на гърда с ограничена резекция на тумора и отделна лимфаденектомия. Доколко ТЕМ + ЕЗМРЕ има потенциал да промени стандартите за лечение на РК и ще намери място в комплексното третиране на болестта е неясно. Потенциалът на новият метод изглежда значителен – ТЕМ + ЕЗМРЕ реализира задачата на хирургията за осъществяване на локорегионален контрол на болестта и осигуряване на достатъчно данни за адекватно стадиране, определящо комплексно лечение. Само теоретичен (според лимитираните клинични данни) недостатък на метода е, че не представлява *en bloc* операция. Методът ТЕМ + ЕЗМРЕ тепърва предстои да бъде разпространен и овладян от хирургичните екипи, за да бъдат натрупани достатъчно данни за приложимостта и ефективността му.

Заклучение

Събраните до момента научни данни за резултатите от лечението на пациенти с РК с ТЕМ позволяват да се формират няколко препоръки за клинично приложение.

Ниво на препоръчителност А: ТЕМ се препоръчва като метод на избор за лечение на пациенти с РК в стадий Т1s. Методът може да бъде препоръчан като самостоятелен лечебен подход, еквивалентен на радикална хирургия, при нискорискови пациенти с Т1N0M0.

Ниво на препоръчителност В: приложена след неoadjuвантно ЛХЛ, ТЕМ може да бъде препоръчана като метод, еквивалентен на радикалната хирургия, в комплексното лечение на нискорискови пациенти в стадий Т2N0M0.

Ниво на препоръчителност С: ТЕМ може да бъде препоръчана като лечебен метод, еквивалентен на радикална хирургия, при пациенти след неoadjuвантно ЛХЛ в стадий урТ0-1N0M0.

Ниво на препоръчителност D: ТЕМ + ЕЗМРЕ може да бъде препоръчана като метод, еквивалентен на радикална хирургия, при всички пациенти в стадий Т1N0M0.

ЛИТЕРАТУРА

- Nastro P, et al. Local excision of rectal cancer: review of literature. *Dig Surg* 2005; 22: 6-15
- Buess G, Theiss R, Hutterer F, Pichlmaier H, Pelz C, Holfeld T, Said S, Isselhard W. Transanal endoscopic surgery of the rectum - testing a new method in animal experiments. *Leber Magen Darm* 1983; 13: 73-77
- Winde G, et al. Microsurgery in prospective comparison with conventional transanal excision or anterior rectum resection in adenomas and superficial carcinomas. *Langenbecks Arch Chir* 1996; 113(suppl.): 265-268
- Langer C, et al. Surgical cure for early rectal carcinoma and large adenoma: transanal endoscopic microsurgery (using ultrasound or electrosurgery) compared to conventional local and radical resection. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 222-229
- Lin GL, et al. Local resection for early rectal tumours: Comparative study of transanal endoscopic microsurgery (TEM) versus posterior trans-sphincteric approach (Mason's operation). *Asian J Surg* 2006; 29: 227-232
- Doornebosch PG, et al. Is the increasing role of Transanal Endoscopic Microsurgery in curation for T1 rectal cancer justified? A systematic review. *Acta Oncologica* 2009; 48: 343-353
- Hazard LJ, et al. Local Excision vs. Radical Resection in T1-2 Rectal Carcinoma: Results of a Study From the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry Data. *Gastrointest Cancer Res* 2009; 3: 105-114
- Bach SP, et al. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Collaboration. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 280-290
- Puli SR, et al. Successful complete cure en-bloc resection of large nonpedunculated colonic polyps by endoscopic submucosal dissection: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2147-51.
- Cooper HS, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995; 108: 1657-1665
- Sgourakis G, et al. Transanal endoscopic microsurgery for T1 and T2 rectal cancers: a meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes. *Am Surg* 2011; 77: 761-772
- Kudo S, et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 8-14
- Haggitt RC, et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328-336
- Kikuchi R, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1286-1295
- Nascimbeni R, et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 200-206
- Kitajima K, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of mucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 534-543
- Baatrup G, et al. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2009; 48: 328-342
- Wu Y, et al. TEM and conventional rectal surgery for T1 rectal cancer: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 364-368
- Winde G, et al. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 969-976
- Stamos M, Murrell Z. Management of Early Rectal T1 and T2 Cancers. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6885s-89s.
- Mulsow J, Winter DC. Sphincter preservation for distal rectal cancer - a goal worth achieving at all costs? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 855-861
- Hazard L, et al. Local Excision vs. Radical Resection in T1-2 Rectal Carcinoma: Results of a Study From the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry Data. *Gastrointestinal Cancer Research* 2009; 3: 105-114
- Borschitz T, et al. Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 712-720
- Garcia-Aguilar J, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant chemoradiation (CRT) of uT2uN0 rectal cancer (RC) treated by local excision (LE): Results of the ACOSOG Z6041 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(suppl): 15s
- Lezoche G, et al. A prospective randomized study with a 5-year minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy. *Surg Endosc* 2008; 22: 352-358
- Zerz A, et al. Endoscopic posterior mesorectal resection after transanal local excision of T1 carcinomas of the lower third of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 919-924
- Königer J, et al. Endoscopic posterior mesorectal resection as an option to combine local treatment of early stage rectal cancer with partial mesorectal lymphadenectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 567-571
- Tarantino I, et al. Local excision and endoscopic posterior mesorectal resection versus low anterior resection in T1 rectal cancer. *Br J Surg* 2008; 95: 375-380
- Walega P, et al. Functional and Clinical Results of Transanal Endoscopic Microsurgery Combined with Endoscopic Posterior Mesorectum Resection for the Treatment of Patients with T1 Rectal Cancer. *World J Surg* 2010; 34: 1604-1608

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНОСТ НА СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН КОЛОРЕКТАЛЕН И АНАЛЕН КАРЦИНОМ

д-р Красимир Койнов

Клиника по медицинска онкология,
УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Терапевтична ефективност на системна лекарствена терапия при метастатичен колоректален и анален карцином

д-р Красимир Койнов

Обзор: През последните десет години бе постигнат значителен напредък в лечението на метастатичен колоректален карцином (мКРК). Средната обща преживяемост на пациенти с тази болест достигна 2 години. Лечението на мКРК е непрекъснат и продължителен процес с последователно прилагане на всички утвърдени в клиничната практика лечебни схеми и препарати с цел постигане на максимален терапевтичен ефект. От съществено значение е селектиране на пациенти с резектабилна и нерезектабилна болест, както и определяне на основната цел на лечението: удължаване на преживяемостта, излекуване, подобряване на болестната симптоматика, спиране на туморната прогресия и/или поддържане добро качество на живот. Химиотерапията включва комбиниране на флуоропиримидини, *oxaliplatin* и

irinotecan в различни схеми и последователности, осигуряващи максимално удължаване на преживяемостта на пациентите. Втора линия химиотерапия се прилага при пациенти в добро общо състояние и адекватна органна функция и видът ѝ зависи от предходната химиотерапия. Интегрирането на таргетни терапии с конвенционални цитостатици разширява допълнително терапевтичните възможности за лечение на пациенти с мКРК и води до по-нататъшно удължаване на общата им преживяемост. Важна насока е откриване и развитие на съответни биомаркери, които ще позволят селекция на пациенти, при които лечението ще е с най-добър ефект. При болни с метастатичен анален карцином (АК) в добро общо състояние се прилага комбинирана химиотерапия, но лечебните резултати са все още незадоволителни.

ВСЯКА ГОДИНА в света над 1 милион души заболяват от колоректален карцином (КРК), а честотата на смъртност достига 33%. Високата смъртност се дължи на факта, че около 25% от болните се диагностицират с метастази, а почти половината от останалите пациенти впоследствие развиват метастази.

Оптималната лечебна стратегия на пациенти с метастатичен колоректален карцином (мКРК) се определя чрез провеждане на дискусия в мултидисциплинарен екип. За целта е необходимо стадиране на болестта, включващо задължително физикален преглед, кръвни изследвания, чернодробни и бъбречни функционални тестове, карциноембрионален антиген (СЕА), компютър-томография (КТ) на корем и гръден кош (или съответно магнитно-резонансна томография) и при нужда – позитронно-емисионна томография с компютърна томография (PET/CT). Общото състояние на пациента е важен прогностичен. Прогностично значение имат и показатели като брой на белите кръвни клетки, ниво на алкалната фосфатаза, лактат дехидрогеназата, серумен билирубин и албумин.

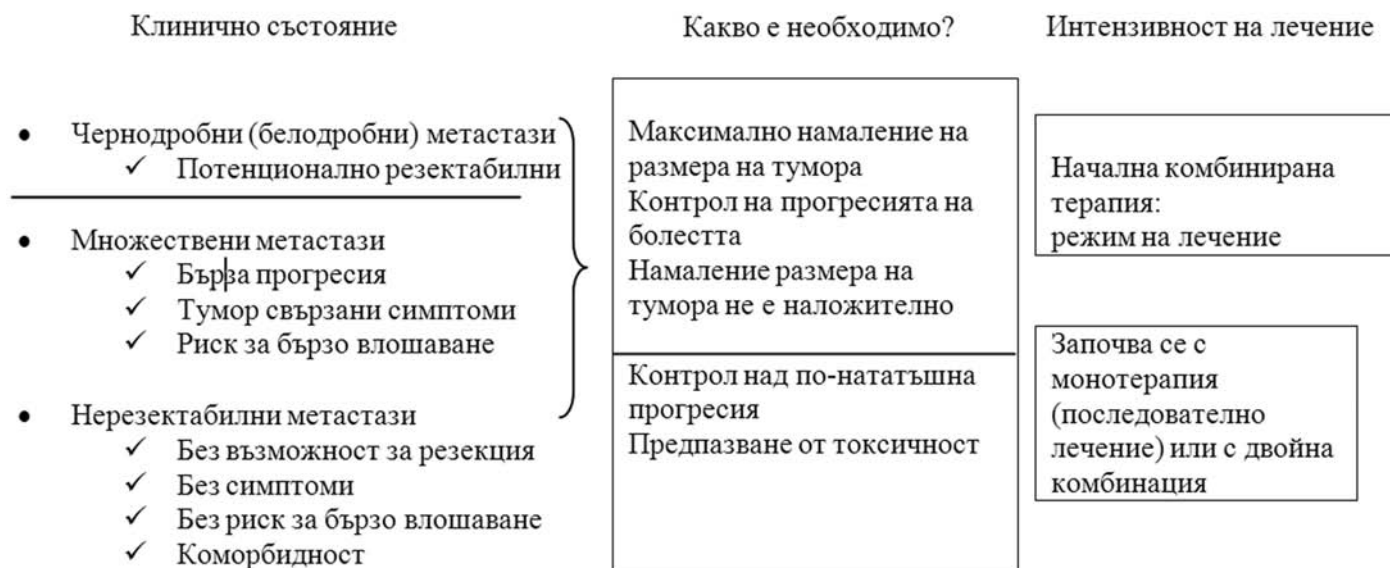
При поставяне на диагноза повечето пациенти имат нерезектабилна метастатична болест. Необходимо е да се преценят и селектират пациенти, при които болестта първоначално е резектабилна, от тези, при които е нерезектабилна. При последните метастазите могат да станат резектабилни след постигане на добър терапевтичен ефект от комбинирана химиотерапия.

Нерезектабилен мКРК

През последните години лечебните резултати при пациенти с мКРК се подобриха значително, като средната обща преживяемост достигна 2 години. За увеличаване на преживяемостта, изглежда, не е толкова важна последователността на приложена терапия, колкото използване на всички активни препарати в хода на лечебния процес.¹ Следователно терапията на тези пациенти представлява един продължителен и непрекъснат лечебен процес (continuum of care), в който от съществено значение е определяне на основната цел на лечението: удължаване на преживяемостта, излекуване, подобряване на болестната симптоматика, спиране на туморната прогресия и/или поддържане на добро качество на живот.

В основата на първа линия палиативна химиотерапия са флуоропиримидините (интравенозен (и.в.) *5-fluorouracil* (*5-FU*) или перорални флуоропиримидини), приложени в различни дози и режими. Инфузионните режими на *5-FU/leucovorin* (*LV*) са обикновено по-слабо токсични спрямо болусните.² Най-често прилагани режими са 48-часовите болусни и инфузионни режими на *5-FU/LV* на всеки две седмици (*LV5-FU2* режими). Пероралните флуоропиримидини *capecitabine* и *uracil/ftorafur* (*UFT*) представляват алтернатива на интравенозния *5-FU/LV* като монотерапия.³ Комбинираната химиотерапия с *5-FU/LV/oxaliplatin* (*FOLFOX*) или *5-FU/LV/irinotecan* (*FOLFIRI*) постига по-висока честота на обективен отговор, по-дълга преживяемост без прогресия и по-добра обща преживяемост в сравнение с *5-FU/LV*. Режимите *FOLFOX* и *FOLFIRI* имат еднаква активност, но различен профил на токсичност: повече алоpecia и диария, свързани с приложението на *irinotecan*, и повече полиневропатия след лечението с *oxaliplatin*. Две рандомизирани клинични изпитвания показват, че комбинираната химиотерапия не превъзхожда последователната химиотерапия по отношение на обща преживяемост, поради което последната, започваща с монотерапия на флуоропиримидини, е валиден вариант за част от болните.^{4, 5} Комбинацията *capecitabine* плюс *oxaliplatin* (*XELOX*) е алтернатива на инфузионния *5-FU* и *oxaliplatin* по отношение на ефективност и безопасност. Оригиналната комбинацията *capecitabine* плюс *irinotecan* (*XELIRI*) изглежда по-токсична в сравнение с *5-FU/LV/irinotecan*, поради което се прилага по-рядко в оригиналната си форма, а по-често – в редуцирани дози.

Оптималната продължителност на химиотерапия за мКРК все още не е определена. Възможностите са две: провеждане на химиотерапия за фиксиран период от време (3-6 месеца) или до прогресия на болестта, или прояви на непоносимост. Прекъсване на лечението трябва да се обсъжда при настъпване на кумулативна токсичност, когато метастазите не са резектабилни и при постигане на контрол на болестта. Поддържаща монотерапия с флуоропиримидини удължава преживяемостта без прогресия в сравнение с



Фигура 1. Стратегия според целта на лечение.

пълно прекъсване на лечението след проведена начална комбинирана химиотерапия.^{6,7} Последната обикновено се подновява при прогресиране на болестта.

Втора линия химиотерапия се препоръчва при пациенти в добро общо състояние и със запазена органна функция. При рефрактерност към монотерапия с флуоропиримидини се препоръчват комбинации с *oxaliplatin* или *irinotecan*. Пациенти, рефрактерни на FOLFOX или XELOX, подлежат на втора линия химиотерапия с *irinotecan*-базирани режими – FOLFIRI или монотерапия с *irinotecan*. Липсват доказателства, че 5-FU сигнификантно увеличава ефективността на *irinotecan*, когато са приложени в комбинация, но по отношение на безопасността е налице явно предимство на режим FOLFIRI пред монотерапия с *irinotecan*. При пациенти, рефрактерни на FOLFIRI, се препоръчва втора линия химиотерапия с FOLFOX или XELOX.

Моноклоналните антитела срещу рецептора на съдовоендотелния растежен фактор (VEGFR) и срещу рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), комбинирани с химиотерапия, подобряват лечебните резултати при част от пациентите с мКПК. *Bevacizumab*, анти-VEGFR антитяло, увеличава общата преживяемост, преживяемостта без прогресия и честотата на обективен отговор като първа линия терапия в комбинация с 5-FU/LV/*irinotecan*, както и в комбинация с 5-FU/LV или самостоятелен *capecitabine*.⁸ Също така *bevacizumab* удължава преживяемостта без прогресия в комбинация с флуоропиримидини плюс *oxaliplatin* като първа линия терапия.⁹ Като втора линия в комбинация с FOLFOX *bevacizumab* удължава общата преживяемост и преживяемостта без прогресия. *Bevacizumab* предизвиква специфични, клас-ориентирани странични явления: артериална хипертония, протеинурия, артериална тромбоза, кървене, гастроинтестинални перфорации, трудно зарастване на рани. Лечението с *bevacizumab* обикновено продължава в комбинация с химиотерапия до прогресия на болестта, до токсичност или до постигане резектабилност на метастазите.

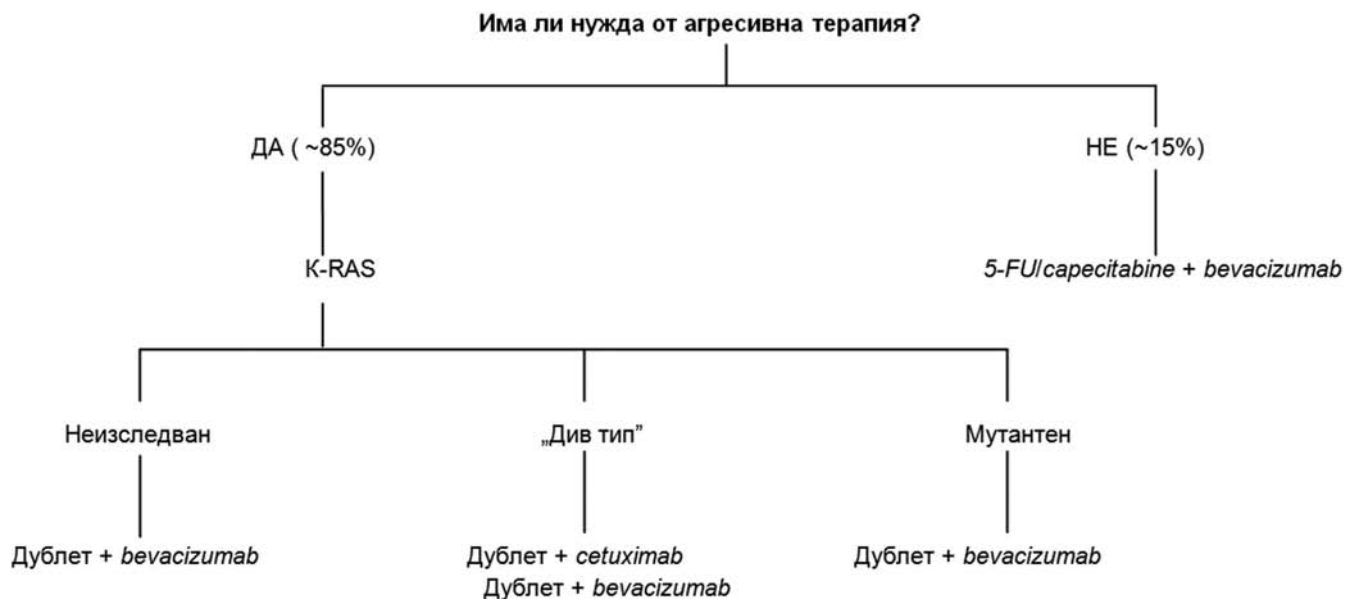
Анти-EGFR-антителата *cetuximab* и *panitumumab* са активни като монотерапия при химиорефрактерен мКПК. Ефективността им се обуславя от наличие на тумори с *KRAS* див тип. Около 40% от мКПК са с *KRAS*-мутации и около 5-10% – с *BRAF*-мутации. Последните имат значителна прогностична стойност, особено в ранни линии на лечение. Установено е, че *cetuximab* удължава преживяемостта на химиорефрактерни пациенти в сравнение с най-добри поддържащи грижи, а *panitumumab* удължава преживяемостта без прогресия в сравнение с най-добри поддържащи грижи при пациенти с химиорезистентен мКПК *KRAS* див тип. Комбинацията *cetuximab* с *irinotecan* е по-ефективна от самостоятелното приложение на *cetuximab*, поради което се приема за стандартното лечение на пациенти с химиорезистентен *KRAS* див тип мКПК. Приложени на първа линия, режимът FOLFIRI/*cetuximab*, сравнен с FOLFIRI, и FOLFOX/*oxaliplatin*, сравнен с FOLFOX, удължават преживяемостта без прогресия и общата преживяемост при пациенти с *KRAS* див тип.^{10,11}

Резултатите от проведени клинични проучвания с първа и втора линия *panitumumab* при пациенти с *KRAS* див тип мКПК показват удължаване на преживяемостта без прогресия при комбинирането му с FOLFOX (на първа линия) и увеличена честота на обективен отговор и удължена преживяемост без прогресия при комбиниране с FOLFIRI (на втора линия).^{12,13} В тези клинични изпитвания не се установява удължаване на обща преживяемост.

Анти-EGFR-антителата предизвикват най-често акне-формен обрив, хипомагнеземия и алергични реакции.

Резекция на метастатична болест

Хирургична резекция се прилага при резектабилни чернодробни метастази с цел подобряване на далечните резултати – постигане на петгодишна преживяемостта от 30-35% до > 50% в отделни групи болни. За съжаление, 60-75% от тези пациенти развиват отново метастази, най-често в черен дроб. Радиофреквентната аблация, комбинирана с химиотерапия, е в процес на проучване като алтернатива на хирургическа резекция. При пациенти с резектабилни чернодробни



Фигура 2. Стратегия за първа линия терапия при мКРК.

метастази периперативна комбинирана химиотерапия с FOLFOX (три месеца преди и три месеца след резекция) подобрява тригодишната преживяемост без прогресия с 7-8%. В случаи, когато не е проведена предоперативна химиотерапия, се препоръчва провеждане на адювантна химиотерапия с режим FOLFOX. Резекция на резектабилни белодробни метастази също увеличава петгодишната преживяемост с 25-35% при внимателно селектирани пациенти.

Резекция на чернодробни метастази се препоръчва и при пациенти с първоначално нерезектабилни чернодробни метастази, които след проведена химиотерапия са намалели по размер и са преценени като резектабилни. При тази група съществува силна корелация между честота на обективен отговор след неoadювантната химиотерапия и честотата на последващи резекции. Следователно стратегията в лечението на тези болни е постигане на висока честота на обективен отговор с цел превръщане на нерезектабилните метастази в резектабилни. Със стандартна комбинирана химиотерапия, включваща режимите FOLFIRI и FOLFOX, се постига честота на резекции в 7% до 40% от пациентите с първоначално нерезектабилни метастази. Добавяне на *cetuximab* към тези две схеми увеличава още повече честотата на резекции при пациенти с нерезектабилни чернодробни метастази от *KRAS* див тип.¹⁴

Резекция на метастази трябва да се извършва възможно най-рано след установяване на тяхната резектабилност, тъй като продължителната химиотерапия увеличава постоперативната болестност. Последната зависи главно от продължителността на химиотерапия и по-малко – от вида на химиотерапия, въпреки че *oxaliplatin* и *irinotecan* предизвикват различни хистологични промени в черен дроб: *oxaliplatin* е свързана със синусоидални чернодробни лезии, а *irinotecan* – със стеатоза.

Анален карцином

Химиотерапия се провежда при пациенти в запазено общо състояние с наличие на симптоматичен метастатичен

или рецидивирал анален карцином (АК), при които не е показано хирургическо лечение. Най-често се прилага комбинацията на *Cisplatin* и *5-FU*, като ремисиите са редки и с кратка продължителност.¹⁵

Заключение

За провеждане на най-адекватно лечение на пациенти с мКРК е необходимо предварително определяне на цел и стратегия на терапията. Винаги трябва да се използва възможността за резекция на чернодробни или белодробни метастази. В повечето случаи се прилага комбинирана химиотерапия поради по-висока ефективност, въпреки че при пациенти с нерезектабилни метастази, без симптоми и риск от бързо влошаване и с коморбидност може да се приложи и последователна химиотерапия (Фиг. 1, 2). При пациенти, кандидати за комбинирана химиотерапия, изследването на *KRAS* статус на тумора може да определи ясно избора на най-добра схема на лечение.

Изводи с ниво на доказателственост I и степен на препоръчителност A: (1) комбинацията *capecitabine* с *oxaliplatin* (XELOX) е алтернатива на комбинацията инфузионен *5-FU* и *oxaliplatin* по отношение на ефективност и поносимост; (2) комбинацията *cetuximab* с *irinotecan* е по-ефективна в сравнение с монотерапия с *cetuximab* при химиорефрактерни пациенти с мКРК.

Изводи с ниво на доказателственост I и степен на препоръчителност B: (1) комбинирана химиотерапия с *5-FU/LV/oxaliplatin* (FOLFOX) или *5-FU/LV/irinotecan* (FOLFIRI) постига по-висока честота на обективен отговор, по-дълга преживяемост без прогресия и по-добра обща преживяемост в сравнение с *5-FU/LV* при пациенти с мКРК; (2) FOLFOX и FOLFIRI не се различават по своята ефективност, но имат различни профили на безопасност: повече алоpecia и диария при *irinotecan* и повече полиневропатия при *oxaliplatin*; (3) резултатите от две рандомизирани проучвания показват, че комбинирана химиотерапия не превъзхожда последователна химиотера-

пия по отношение на обща преживяемост; следователно последователна химиотерапия, започваща с монотерапия с флуоропиримидин, е валидна опция за отделни пациенти; (4) поддържащо лечение със самостоятелен флуоропиримидин удължава преживяемост без прогресия в сравнение с пълно спиране на комбинирана химиотерапия; (5) при пациенти, рефрактерни на FOLFIRI, се препоръчва прилагане на FOLFOX или XELOX; (6) *bevacizumab* удължава общата преживяемост, преживяемостта без прогресия и обективния отговор като първа линия терапия в комбинация с 5-FU/LV/*irinotecan* и в комбинация с 5-FU/LV или със самостоятелен *capecitabine*; (7) в комбинация с флуоропиримидини плюс *oxaliplatin* *bevacizumab* удължава преживяемостта без прогресия като първа линия терапия; (8) *bevacizumab* удължава преживяемостта без прогресия и общата преживяемост в комбинация с FOLFOX като втора линия терапия; (9) анти-EGFR-антитела *cetuximab* и *panitumumab*, приложени самостоятелно, са ефективни при химиорезистентен *KRAS* див тип мКПК; (10) *cetuximab* подобрява преживяемостта при химиорезистентни пациенти в сравнение с най-добри поддържащи грижи; (11) *panitumumab* подобрява преживяемостта без прогресия в сравнение с най-добри поддържащи грижи при пациенти с химиорезистентен *KRAS* див тип тумор; (12) комбинацията FOLFIRI/

cetuximab подобрява преживяемостта, свободната от прогресия преживяемост и обективния отговор спрямо само FOLFIRI при първа линия терапия на болни с *KRAS* див тип; (13) комбинацията *cetuximab/irinotecan* удължава преживяемостта без прогресия и обективния отговор в сравнение с монотерапия с *irinotecan* при втора линия; (14) при пациенти с *KRAS* див тип тумори *panitumumab* в комбинация с FOLFOX на първа линия терапия удължава свободната от прогресия преживяемост, а в комбинация с FOLFIRI на втора линия терапия подобрява обективния отговор и преживяемостта без прогресия; в проучвания с *panitumumab* не се отчита подобрене на общата преживяемост; (15) анти-EGFR-антитела не трябва да се комбинират с *bevacizumab*; (16) анти-EGFR-антитела не трябва да се прилагат при тумори с мутантен *KRAS*; (17) периперативна комбинирана химиотерапия с FOLFOX подобрява тригодишната преживяемост без прогресия с 7-8% при болни с резектабилни чернодробни метастази.

Изводи с ниво на доказателственост II и степен на препоръчителност A: (1) комбинацията на *cetuximab* с *irinotecan* е по-ефективна в сравнение с самостоятелното приложение на *cetuximab* при химиорефрактерни пациенти; (2) 60-75% от тези пациентите, провели чернодробна резекция за метастатичен процес, развиват отново метастази, най-често в черния дроб.

ЛИТЕРАТУРА

- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-Leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-1214
- Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237
- Cassidy J, Clarke S, az-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-2012
- Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al, for the FOCUS Trial Investigators and the National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143-152
- Cunningham D, Sirohi B, Pluzanska A, et al. Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 244-250
- Maughan TS, James RD, Kerr DJ, et al, fn behalf of the Medical Research Council Colorectal Cancer Group. Comparison of intermitten and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicenter randomized trial. *Lancet* 2003; 361: 457-464
- Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394-400
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and Leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019
- Köhne CH, Rougier P, Stroh C, et al. Cetuximab with chemotherapy as 1st-line treatment for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *ASCO GI 2010*, Abstract № 406
- Cutsem EV, Köhne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and Leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29
- Siena S, Cassidy J, Tabernero J, et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial. *Gastrointestinal Symposium* 2010; 283 (Abstr)
- Peeters M, Price TJ, Horoko YS, et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): patient-reported outcomes (PRO): *Gastrointestinal Symposium* 2010; 282 (Abstr)
- Nordinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985-992
- Eng C, Pathak P. Treatment options in metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9: 400-407

**НЕОАДЮВАНТНА ПРОТИВОТУМОРНА
ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ
ПРИ БОЛНИ С КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ
И ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ**

д-р Жасмина Михайлова, д.м.

Клиника по хематология и онкология,
Военномедицинска академия – София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Неoadювантна противотуморна лекарствена терапия при болни с колоректален карцином и чернодробни метастази

д-р Жасмина Михайлова, д.м.

Обзор: Чернодробната резекция е единствен лечебен метод при колоректални чернодробни метастази (ЧМ). Приложението на комбинации от противотуморни медикаменти увеличават процента на болни, подходящи за чернодробна резекция. През последните две години дефиницията за резектабилност се промени от класическото определение за туморни характеристики до нова концепция, базирана на възможност за пълно отстраняване на интрахепаталната и екстрахепаталната болест. Наложи се парадигма за перипаративна системна терапия,

КОЛОРЕКТАЛНИЯТ КАРЦИНОМ (КРК) е втора причина за смърт от злокачествени болести в света.¹ Най-често място на метастазиране е черният дроб, като чернодробните метастази (ЧМ) се срещат при 30-60% от случаите.² При почти 25% от болните ЧМ се установяват още при диагностичиране на болестта, при още 30% се установяват обикновено в първите две години след отстраняване на първичния тумор.^{3,4} При тези болни степента на чернодробно ангажиране е основен прогностичен фактор за преживяемост.

Чернодробната резекция е единствен потенциално лечебен метод на болни с ЧМ от КРК, но на хирургично лечение подлежат едва 10% от пациентите.⁵ Наблюдаващият се през последните десетилетия напредък на хирургични техники, заедно с приложение на по-успешни ефективни комбинации на противотуморни медикаменти, увеличиха процента на болни, подходящи за чернодробна резекция. Тази промяна в парадигмата за лечение на болните с КРК и ЧМ доведе до увеличаване на петгодишната преживяемост от историческите 25% до 40-58%.^{6,7}

Рedefиниране на резектабилност

В миналото чернодробна резекция не беше показана при болни с КРК и повече от три ЧМ при болни с очаквани негативни резекционни линии по-малки от 1 cm или при случаи с екстрахепатална болест. Проучванията доказваха, че преживяемостта може да бъде увеличена и при индивиди с тези клиникопатологични фактори. Така дефиницията за резектабилност се промени от класическото определение за характеристиките на тумора до нова концепция, която се базира на възможност интрахепаталната и екстрахепаталната болест да бъде напълно отстранени. Друга промяна в парадигмата за резектабилност е изместване на фокуса от това, което може да бъде отстранено (интрахепатална метастатична болест), на това, което ще остане след операция (остатъчен функционален чернодробен паренхим). Понастоящем пациенти с КРК и ЧМ се смятат за резектабилни при липса на придружаващо чернодробно страдание (например цироза), когато поне две съседни чернодробни сегмента могат да бъдат запазени, което представлява не по-малко от 20% от стандартизирания остатъчен чернодробен

включваща неoadювантна, конвертираща и следоперативна химиотерапия. Настоящият обзор разглежда доказателствата за ефективността на неoadювантната химиотерапия при първично резектабилни и нерезектабилни ЧМ. Подробно се анализират най-подходящите цитотоксични режими и тяхната оптимална продължителност. Допълнително се описва мястото на биологичната (таргетна) терапия. Подчертава се водещата функция на мултидисциплинарни екипи от жлъчночернодробни хирурзи, медицински онколози и радиолози.

паренхим, и когато бъде запазен адекватен съдов приток и жлъчен дренаж.^{2,8}

Прогностични фактори

Независимо от разширените съвременни критерии за резектабилност при болни с КРК и ЧМ, съобщаваната в различни проучвания петгодишна обща преживяемост варира между 51% до 58%.^{7,9-13} Тези резултати са в сила както за болни с авансирани билобарни множествени ЧМ (считани преди няколко години за дефинитивно неоперабилни), така и при пациенти, лекувани с предоперативна системна химиотерапия, която има значима роля за постигане на удължена преживяемост.

Главни прогностични клиникопатологични фактори, които определят прогнозата при ЧМ, са резекционни линии, стадий на първичен тумор, предоперативни нива на СЕА и липса или наличие на екстрахепатална болест. Тъй като силата на тези фактори е доказана преди навлизане на модерната системна химиотерапия, ролята им понастоящем е неизвестна. С напредъка на науката за туморната биология биологичните фактори също се явяват потенциални прогностични фактори и могат да бъдат дори по-точни от клиничните.¹⁴

Системна химиотерапия – неoadювантна, конвертираща и перипаративна

Много експертни групи препоръчват приложение на преоперативна химиотерапия както при болни с първично нерезектабилни, така и при болни с първично резектабилни ЧМ. И ако в началото с термина *неoadювантна химиотерапия* се назоваваше лечението и при двете групи, понастоящем като *неoadювантна* или *предоперативна* се назовава химиотерапията при болни с резектабилни метастази, докато като *неoadювантна* или *конвертираща химиотерапия* се нарича лекарственото лечение, приложено при болни с първично нерезектабилни чернодробни метастази. Ефективната модерна химиотерапия не само снижава туморния обем, но и риска от далечно метастазиране. Друга полза на предоперативното системно противотуморно лечение е идентифицирането на пациенти, чиято болест прогресира

по време на системна химиотерапия и които няма да имат полза от последващо хирургично лечение; тук туморният отговор на системната химиотерапия определя и вида на постоперативна химиотерапия.^{4,5}

Системна химиотерапия при първично резектабилни чернодробни метастази

Въпреки че адювантната системна химиотерапия след резекция на операбилен дебелочревен карцином е утвърден стандарт, налице са малко сравнителни данни за приложение на адювантна терапия срещу самостоятелно хирургично лечение при болни с резекция на ЧМ. Повечето проучвания оценяват ролята на постоперативната локорегионална интраартериална химиотерапия.¹⁵ В проучване за оценка на адювантна системна химиотерапия при болни с резектабилни ЧМ пациентите се рандомизират за лечение само с хирургия или с приложение на шест цикъла *5-fluorouracil* и *Leucovorin*.¹⁶ От 171 болни, включени в проучването, 95% имат три или по-малко ЧМ, определящи ги като болни с нискорискова болест. Резултатите показват удължаване на преживяемостта без болест със седем месеца в полза на групата, получила адювантна системна химиотерапия (24.4 срещу 17.6 месеца, $p = 0.028$). Мета-анализ на две проучвания също показва тенденция към подобрена преживяемост без прогресия в полза на болните, получили системна адювантна химиотерапия, в сравнение с тези, лекувани само хирургично (26.4 срещу 18.6 месеца, $p = 0.059$), но без разлика в общата преживяемост.¹⁷ Клинични проучвания само за ефективността на предоперативна/неoadювантна химиотерапия при болни с резектабилни ЧМ не са публикувани до момента.

В подкрепа на приложението на периоперативна системна химиотерапия (предоперативна и постоперативна) са резултати от проучване на EORTC 40983.¹⁸ Общо 364 болни с до четири ЧМ са рандомизирани да получат хирургично лечение или шест цикъла химиотерапия в режим FOLFOX4 преди и шест курса по същата схема след чернодробна резекция.¹⁸ При почти 44% от болните в периоперативното рамо е достигната пълна или частична ремисия. Въпреки това, 12 болни имат прогресия на болестта, а само 4 от тях впоследствие са резецирани успешно. Сходен брой болни от двете групи са подложени на чернодробна резекция, като общият процент от двете групи е 83%. Абсолютната полза по отношение на тригодишна преживяемост без прогресия е в полза на лекуваните с химиотерапия болни (42% срещу 33%, $p = 0.025$).¹⁸

Конвертираща химиотерапия при първично нерезектабилни чернодробни метастази

Неoadювантната химиотерапия намалява туморния обем при първично нерезектабилни ЧМ в 14-38% и редица проучвания потвърдиха, че последващата чернодробна резекция води до увеличена преживяемост.^{19,20} В едно от най-големите проучвания на *Adam et al.* резултатите при 1104 болни с първично нерезектабилна болест са сравнени с тези на 335 болни с резектабилна болест.²¹ От групата, определена като нерезектабилна, 78% са с билобарна болест,

59% са с повече от три метастатични лезии и над 38% имат екстрахепатална болест. Значим туморен отговор на химиотерапия показват 138 болни (12.5%), които са претърпели чернодробна резекция. Пет- и десетгодишната преживяемост при първично нерезектабилни ЧМ е съотв. 33% и 23%, докато пет- и десетгодишната преживяемост при първично резектабилни ЧМ е съотв. 48% и 30%. Само 8% от болните, чиято болест е прогресирала по време на химиотерапия, са преживели пет години, срещу 37% при отговорили на химиотерапия. Други автори също потвърждават значимостта на туморния отговор към неoadювантна химиотерапия за по-добра прогноза след хепатектомия.^{22,23}

Две фаза II проспективни изпитвания имат дизайн, целящ оценка на химиотерапия при болни с първично нерезектабилни ЧМ. В проучване на *Alberts et al.* 44 болни са лекувани с химиотерапия по схема FOLFOX4 до адекватен отговор, позволяващ чернодробна резекция.⁴ От тези болни 45% са нерезектабилни поради брой на ЧМ (≥ 6), а при останалите 55% причините за нерезектабилност са големина и разположение на лезиите. Резултатите показват резектабилност в 33%, като времето до прогресия е 19 месеца в групата, провела химиотерапия и хирургия, срещу 12 при недостигналите до резекция. Второто проучване на *Barone et al.* оценява ролята на химиотерапия по схема FOLFIRI при 40 пациента.²⁴ Туморният отговор е 47.5%, като резектабилността е 33%. Средната преживяемост без болест за резецирани пациенти е 52.5 месеца.

Избор на системна химиотерапия

Преди повече от десетилетие *5-FU* беше единствен в химиотерапията на метастатичен КРК и демонстрираше туморен отговор от порядъка на 20%, без ползи за общата преживяемост. Почти нито един от пациентите с нерезектабилна болест не достига значима преживяемост.¹⁹ Напредъкът в лекарственото противотуморно лечение, начинът на чедикаментозно приложение и включването на биологична терапия значимо промениха подхода при КРК с ЧМ, увеличавайки резектабилността на ЧМ.

Включването на *oxaliplatin* и *irinotecan* в терапевтичните схеми доведе до туморен отговор от 50% и до степен на конверсия на нерезектабилни ЧМ в резектабилни от порядъка на 38%.^{19, 21} Въпреки че оптималният химиотерапевтичен режим за КРК и нерезектабилни ЧМ все още не е установен, повечето автори смятат, че комбинацията от инфузионен *5-FU/Leucovorin/oxaliplatin* или *irinotecan* са най-ефективните химиотерапевтични комбинации. В рандомизирано проучване, сравняващо инфузионен и болусен *5-FU/Leucovorin* с *irinotecan* (FOLFIRI) или *oxaliplatin* (FOLFOX), се установява почти идентичен туморен отговор – 55% в двете групи.²⁵ Сравняването на данни от отделни проучвания се осуетява от различни критерии за резектабилност, така че изборът на химиотерапевтичен режим трябва да бъде базиран на индивидуалния туморен отговор и на токсичния профил на схемата.

Биологична терапия

Използването на *bevacizumab*, моноклонално антителио срещу съдов ендотелен растежен фактор (VEGF), достоверно увеличават уморният отговор при метастазиращ КРК, удължава преживяемостта без прогресия и общата преживяемост.²⁶⁻²⁷ В проучване на *Gruenberger et al.* при 52 болни с потенциално резектабилни ЧМ периперативната химиотерапия (XELOX плюс *bevacizumab*) води до туморен отговор – 73% (пълна ремисия – 9% частична ремисия – 64%) и преживяемост без прогресия – 27 месеца.²⁸ Авторите установяват, че отговорът към неоадювантната химиотерапия корелира с преживяемостта без прогресия ($p < 0.001$). Авторите не наблюдават увеличаване на интраоперативната кръвозагуба или проблеми, свързани със зарастване на рани, и само при 3 болни (6%) са били наложителни периперативни хемотрансфузии.²⁹

Значимата роля, която VEGF играе в чернодробната регенерация, повдига въпроса за приложение на *bevacizumab* и регениране на черндорбния парнехим след хепатектомия. Проучване, оценяващо ефекта на *bevacizumab* върху чернодробната регенерация след портална венозна емболизация преди хепатектомия, доказва, че приложението му не предизвиква промени в бъдещия остатъчен паренхим и не нарушава степента на чернодробна хипертрофия.³⁰

При 32 болни, претърпели чернодробна резекция след лечение с *bevacizumab* и сравнени със сходни контроли, не се установява увеличаване на морбидността.³¹ Друго проучване изучава добавянето на *bevacizumab* към *oxaliplatin*-базиран химиотерапевтичен режим; авторите установяват, че *bevacizumab* води до увеличен патологичен отговор, потвърден с процента на резидуални живи туморни клетки в ЧМ.³² Допълнително се установява, че *bevacizumab* има протективна роля по отношение на *oxaliplatin*-индуцираното синусоидално увреждане.

Cetuximab е химерично моноклонално антителио срещу рецептора на епидермален растежен фактор (EGFR), което притежава активност като монотерапия и доказана синергична активност в комбинация с химиотерапия. Резултати от фаза III рандомизираното проучване CRYSTAL, доказващо удължаване на преживяемостта без прогресия при лекувани с FOLFIRI и *cetuximab*, включва и планиран анализ на болни, подходящи за чернодробна резекция след предоперативна противотуморна терапия.³³ Радикалната хирургична резекция е в по-висок процент в рамото, лекувано с FOLFIRI и *cetuximab*, в сравнение с болните, третирани само с FOLFIRI (6% срещу 2.5%). В допълнителен анализ на болни само с ЧМ се установява, че по-голям процент от комбинираният рамо са без резидуален тумор след резекция в сравнение с болните, лекувани само с химиотерапия (9.8% срещу 4.5%). Рандомизираното фаза II проучване OPUS, оценяващо ефективността на *cetuximab* плюс FOLFOX4, също включва в дизайна си вторична цел за степен на резектабилност. Резултатите доказват по-висока честота на резектабилност при болни, лекувани с *cetuximab* и FOLFOX, в сравнение с групата само на химиотерапия с FOLFOX (6.5% срещу 3.6%).³⁴ В наскоро публикувано френско проучване комбинирания

терапия с *cetuximab* и *oxaliplatin* или *irinotecan* (или и двата цитостатика) резултира в по-висок процент на резектабилност, без да се наблюдава увеличена оперативна морбидност или чернодробна токсичност.³⁵ Проучването включва гранично резектабилни или първично нерезектабилни ЧМ, лекувани с *cetuximab* след прогресия на първа линия химиотерапия. След започване лечението с *cetuximab* на втора линия средната обща преживяемост и преживяемостта без прогресия при тези пациенти с лоша прогноза са съотв. 20 и 13 месеца. Не са установени специфични, свързани с *cetuximab*, патоморфологични характеристики, поради което потенциалната му хепатотоксичност остава неясна.

Чернодробна резекция – колко скоро след неоадювантна химиотерапия и в какъв обем?

По принцип чернодробната резекция се осъществява, веднага щом ЧМ станат резектабилни. Предоперативната химиотерапия води до чернодробна токсичност, която може да увеличи постоперативната морбидност и смъртност.^{36,37}

Обемът на чернодробна резекция след намаляване на размера на ЧМ остава неясен. В проучването на *Benoist et al.* в 20 от 66 метастази, при които е установен пълен рентгенологичен туморен отговор след неоадювантна терапия, се установява микроскопско наличие на туморни клетки.³⁸ Не са напълно ясни прогнозата и степените на рецидивирание при пациенти с пълен рентгенологичен отговор на ЧМ. До изясняването на този проблем се препоръчва чернодробната резекция да бъде осъществявана на базата на рентгенологичния образ преди започване на химиотерапия.

Чернодробна токсичност и постоперативни усложнения след неоадювантна химиотерапия

Отражението на предоперативната химиотерапия върху постоперативната морбидност и върху постоперативната смъртност е обект на противоречиви данни. Известно е, че приложението на *irinotecan* и 5-FU води до чернодробна стеатоза, докато *oxaliplatin* резултира в синусоидална обструкция.^{39,41} Въпреки това, много проучвания доказаха, че постоперативната морбидност и смъртност не са по-високи при хепатектомия след неоадювантна химиотерапия в сравнение с чернодробна резекция *de novo* в случаи, когато първата не е повече от шест цикъла.^{37,41} В проучване от MDACC приложението на *oxaliplatin* е свързано с поява на синусоидална дилатация при 19% от болните, което не се отразява на постоперативната морбидност.³⁶ От друга страна, приложението на *irinotecan* е свързано с поява на стеатозен хепатит при 20% от болните, независимо от техния индекс на телесна маса (BMI), но е по-изразена при индивиди с по-висок BMI. Като цяло, пациенти с висок BMI имат увеличена постоперативна болестност и повече автори не препоръчват при тях *irinotecan*-базиран режим, както и при случаи с предшествващ стеатозен хепатит.

Налице е консенсус, че при болни с агресивна предоперативна химиотерапия обемът на остъгъчен чернодробен паренхим трябва да бъде поне 30%, за да се

избегне риск от следоперативни усложнения.⁴² Пациенти с диабет, висок ВМІ или метаболитен синдром са рискови за последваща нарушена чернодробна регенерация и пострезекционноимат нужда от по-голям обем на остатъчен чернодробен паренхим. При случаи с недостатъчен прогнозен остатъчен чернодробен паренхим се препоръчва приложението на портална венозна емболизация. След дясна портална венозна емболизация се наблюдава увеличение на не-емболизирания чернодробен дял в 30% и увеличение на бъдещия остатъчен чернодробен паренхим (за период от две седмици) в 10%, а хипертрофията достига плато до 4-6 седмици.

Изводи

Съвместната мултидисциплинарна работа на жлъчно-чернодробни хирурзи, медицински онколози и радиолози трябва да бъде основа на решенията, свързани с терапевтичната стратегия при КРКс ЧМ. При болни с изолирани ЧМ чернодробната резекция е единствена терапевтична стратегия, която води до увеличена преживяемост. На всички болни с резектабилни ЧМ трябва да бъде предложена чернодробна резекция. Приложението на преоперативна

химиотерапия намалява риска от далечно метастазиране.

При пациенти с нерезектабилни при диагностициране ЧМ преоперативната конвертираща химиотерапия позволява чернодробна резекция в 15-30% от случаите. При болни с първично нерезектабилни ЧМ, които след преоперативна конвертираща химиотерапия са станали резектабилни, петгодишната преживяемост (в 30-35%) достига тази на оперирани първично резектабилни лезии.

Преоперативната химиотерапия причинява чернодробна токсичност и може да допринесе за увеличаване на постоперативната морбидност и смъртност. Поради тези причини продължителността на неoadювантна химиотерапия се препоръчва да не е по-дълга от два-три месеца.

Наличието на пълен рентгенологичен туморен отговор рядко корелира с пълен патоморфологичен отговор. Затова чернодробната резекция при болни, получили пълен рентгенологичен туморен отговор, трябва по възможност да включва областите на метастази преди започване на химиотерапия.

Трябва да се избягва продължителна химиотерапия и чернодробната резекция трябва да бъде извършвана веднага, след като лезиите станат хирургически резектабилни.

ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96
- Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1271-1280
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77: 1241-1246
- Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and Leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9243-9249
- Poston G, Adam R, Vauthey JN. Downstaging or downsizing: time for a new staging system in advanced colorectal cancer? *J Clin Oncol* 2006; 24: 2702-2706
- Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup, DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984; 119: 647-651
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: 759-766
- Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1261-1268
- Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 240-248
- Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241: 715-724
- Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240: 438-447
- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-825
- Figuera J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001; 88: 980-985
- Domont J, Pawlik TM, Boige V, et al. Catalytic subunit of human telomerase reverse transcriptase is an independent predictor of survival in patients undergoing curative resection of hepatic colorectal metastases: a multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3086-3093
- Elaraj DM, Alexander HR. Current role of hepatic artery infusion and isolated liver perfusion for the treatment of colorectal cancer liver metastases. *Cancer J* 2004; 10: 128-138
- Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4976-4982
- Mitry E, Fields A, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a meta-analysis of two randomized trials. Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2-6, 2006; Atlanta, Georgia. Abstract 3524
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016
- Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, Leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10: 663-669
- Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal [liver] metastases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347-353

21. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644-657
22. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 109-117
23. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-1319
24. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, et al. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer* 2007; 97: 1035-1039
25. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237
26. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and Leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342
27. Kabbinnar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/Leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706-3712
28. Gruenberger T, Kaczirek K, Bergmann M, Zielinski CC, Gruenberger B. Progression-free survival in a phase II study of perioperative bevacizumab plus XELOX in patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. Program and abstracts of the 44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 30 - June 3, 2008; Chicago, Illinois. (Abstract 4073)
29. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1830-1835
30. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, et al. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (10): 2765-2772
31. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 759-765
32. Ribero D, Wang H, Donadon M, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110: 2761-2767
33. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. Program and abstracts of the 43rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 1-5, 2007; Chicago, Illinois. Abstract 4000
34. Bokemeyer C, Staroslawska E, Makhson A, et al. Cetuximab plus 5FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX4) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): a large-scale phase II study, OPUS. Program and abstracts of the European Cancer Organization Conference 2007; September 23-27, 2007; Barcelona, Spain. Abstract 3004.
35. Adam R, Aloia T, Levi F, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4593-4602
36. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065-2072
37. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; 243: 1-7
38. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939-3945
39. Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 2008-2011
40. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460-466
41. Aloia T, Sebah M, Plasse M, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4983-4990
42. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94: 274-286

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

ХИРУРГИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ ЧЕРНОДРОБНА МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ ОТ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Никола Владов, д.м.н.
д-р Иван Василевски
д-р Ивелин Такоров
д-р Евелина Одисеева
д-р Венцислав Мутафчийски
д-р Сергей Сергеев
д-р Васил Михайлов
д-р Владимир Пенев

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

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И Р
АВТОРСКИ П

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

Хирургични стратегии при чернодробна метастатична болест от колоректален карцином

проф. д-р Никола Владов, д.м.н.
д-р Иван Василевски
д-р Ивелин Такоров
д-р Евелина Одисеева
д-р Венцислав Мутафчийски
д-р Сергей Сергеев
д-р Васил Михайлов
д-р Владимир Пенев

Обзор: Колоректалният карцином (КРК) заема едно от водещите места сред онкологичните болести в световен мащаб. Черният дроб е най-често засяган от метастазиране – 35-55% от случаите. Само 10-20% от пациентите са първично резектабилни. В настоящия обзор са описани съвременните онкохирургични подходи, прилагани при пациенти с чернодробни метастази от КРК – индикации, предимства и противоречия. Най-добър шанс за дългосрочно преживяване дава пълната резекция

ПАЦИЕНТИТЕ с чернодробни метастази (ЧМ) от колоректален карцином (КРК) представляват огромен проблем за общественото здравеопазване. Годишно в света от КРК заболяват около 1.2 милиона, като в Западна Европа се диагностицират около 412 000 нови случаи, 150 000 в САЩ, а в България – 4 576 (2008).¹ Единствената потенциално лечебна опция, осигуряваща ефективна преживяемост при ЧМ, е чернодробната резекция.² Обаче само 10-20% от пациентите са подходящи за първоначална резекция. Напредъкът в лечението се дължи на тясното сътрудничество на три основни направления в медицината: (1) медицинска онкология (нови и по-ефективни химиотерапевтици); (2) интервенционална гастроентерология (емболизация на портална вена и радиофреквентна аблация); (3) хирургия (подобренa техника и реанимационни грижи). Усилията и взаимодействието на тези участници в мултидисциплинарния тим увеличи резектабилността до 20-30% и петгодишната преживяемост – до 35-50%.³ За създаването на ефективно действащ мултидисциплинарен екип е необходимо той да бъде изграден около ядро от специалисти, включващо чернодробен хирург, медицински онколог, рентгенолог, интервенционален гастроентеролог и специалист по палиативни грижи. При нужда към тази група могат да бъдат приобщени и други специалисти. Най-често това са хепатолог, патолог или реаниматор. За да може екипът да функционира правилно, е необходимо да има координатор, който да обединява резултатите и мненията, получени от различните специалисти за отделните случаи. Добрата синхронизация на екипа позволява вземане на оптимално решение за всеки конкретен пациент, без да натоварва времево съответните специалисти.

Разширяване на индикациите за чернодробна резекция при колоректални чернодробни метастази

Чернодробната резекция е предпочитано лечение на ЧМ и трябва винаги да се извършва при потенциална куративност (R0), независимо от прогностичните фактори.

на всички чернодробни метастази с негативни микроскопски граници, при запазване на достатъчно чернодробен паренхим. Петгодишната преживяемост след чернодробна резекция сега е 35–50%. Обаче около 65% от пациентите развиват рецидив в интервал до пет години. Съвременното ефективно поведение при чернодробни метастази се дължи на мултидисциплинарен екип, което определя лечението и увеличава броя на пациентите, подходящи за резекция.

Данните от няколко съобщения сочат за увеличаване на индикациите за чернодробна резекция, включително и LiverMetSurvey.⁴ От 12 143 пациенти, включени до декември 2009 г., 40% са живи за петгодишен период и 25% – за десет години. В много други изследвания се посочва петгодишна преживяемост, превишаваща 50%.⁵ Резултатите при нелекуваните пациенти са изключително лоши: повечето от тях умират в период от 12 месеца след поставяне на диагнозата, а пет години преживяват едва 0.9%.⁵⁻¹⁰ Подобряването на хирургичната техника намалява неблагоприятните ефекти от операцията, като вече се съобщава за смъртност от 0% до 3.7% и болестност от 15% до 46%.⁵⁻¹⁰

Факторите, ограничаващи извършването на куративни чернодробни резекции, са: наличие на билобарни или обемни ЧМ, както и екстрахепатално заболяване. Резекцията при пациенти с множествени или големи тумори зависи от обема на остатъчния чернодробен паренхим. Налице са стратегии за активиране на хипертрофия в бъдещия остатъчен паренхим и етапни хепатектомии. При труднодостъпни лезии е възможно прилагане на радиофреквентна аблация (РФА) и криохирургия.

Ангажирането на чернодробните лимфни възли е свързано с лоша прогноза. Според системен анализ от 15 проучвания петгодишната преживяемост достига 3.5% и само една пета от преживелите са без болест.¹³ Тъй като резекцията, сама по себе си, не увеличава дългосрочната преживяемост, операцията има смисъл само при отговор на предоперативната (неoadювантна) химиотерапия. Комбинирайки хепатектомията с лимфаденектомия при пациенти с отговор на предоперативна химиотерапия, се постига петгодишна преживяемост от 18%. При пациенти с метастатични лимфни възли в педикула петгодишната преживяемост е 25% спрямо 0% при тези с целиачни или парааортални метастази. При пациентите под 40-годишна възраст петгодишната преживяемост е 45% спрямо 10% при по-възрастни. Въз основа на публикувани резултати се

препоръчва комбинирана хепатектомия и лимфаденектомия само при млади пациенти с метастатични педикуларни лимфни възли от КРК без прогресия след неоадювантна химиотерапия. При ангажирани целиачни или парааортални лимфни възли хирургичното лечение не е оправдано.

От друга страна, съпътстващите белодробни метастази не са контраиндикация за радикална хирургия. При пациенти само с пулмонални метастази (като проява на екстрахепатална болест) прогнозата е добра след цялостна метастазектомия в черен и бял дроб. Петгодишната преживяемост се движи между 22% и 50%.¹⁵ Според *D. Elias et al.* резектабилната екстрахепатална болест не е контраиндикация за хепатектомия.¹⁶ Прогностичен ефект имат общият брой на метастазите, а не тяхната локализация. Необходима е внимателна селекция при необходимост от симултанна чернодробна и екстрахепатална резекция. Според *R. Adam et al.* резецираните пациенти със съпътстващо екстрахепатална болест имат по-лоша петгодишна преживяемост от тези без нея (28% срещу 55%, $p < 0.001$). При мултивариантен анализ се идентифицират пет неблагоприятни прогностични фактора: (1) екстрахепатална болест, различна от чернодробни метастази; (2) екстрахепатална болест, съпътстваща рецидив на колоректални ЧМ; (3) ниво на серумен СЕА $> 10 \text{ ng/ml}$; (4) над шест колоректални ЧМ и дясна локализация на първичния тумор. Петгодишната преживяемост се движи от 64% (0 фактора) до 0% (над три фактора).¹⁷

Поведение при първично резектабилни колоректални чернодробни метастази

Въпреки значителния напредък в хирургичното лечение на колоректални ЧМ и удължаването на преживяемостта, при много пациенти се развива рецидив на болестта.^{5-8, 18} Има данни, подкрепящи провеждането на пре- и следоперативна химиотерапия, въпреки липса на контролирани проучвания. В ретроспективен анализ на *Tanaka et al.* при пациенти с множествени ЧМ употребата на неоадювантна химиотерапия е независим прогностичен фактор за преживяемост при мултивариантен анализ.¹⁹ В проучване върху 71 пациента с хепатектомия за над пет билобарни ЧМ три- и петгодишната преживяемост е достоверно по-добра ($p < 0.05$) при получили неоадювантна химиотерапия (67.0% и 38.9%), отколкото само с хепатектомия (51.8% и 20.7%). Неоадювантното лечение намалява и необходимостта от разширени хепатектомии (над четири сегменти). Данните от LiverMetSurvey също показват подобряване на преживяемостта с неоадювантна химиотерапия.⁴ При 207 пациенти с над пет ЧМ петгодишната преживяемост е по-добра след неоадювантна химиотерапия. Единствено хирургичното лечение дава шанс за трайно излекуване при тези пациенти, обаче според последните данни от рандомизираното проучване на (EORTC Intergroup trial 40983) се съобщава за предимства, свързани с периперативна химиотерапия при използването на режим FOLFOX.²⁰ Наблюдава се статистически сигнификантно увеличаване на преживяемостта без рецидив от 7.3% за период от три години.²⁰

Обсъждат се няколко теоретични предимства на предоперативна химиотерапия (неоадювантна при първоначално резектабилни и конвертираща химиотерапия при първично нерезектабилни) при синхронни ЧМ: (1) откриване на пациентите с окултни екстрахепатални химиорезистентни метастази; (2) възможност за тестване на отговора към химиотерапия от страна на лезиите, което да улесни избора на постоперативно лечение; (3) системната химиотерапия теоретично убива микрометастазирани клетки и увеличава шанса за тотална ерадикация; (4) снижение на стадия – намаляване на размера на метастазите и увеличаване на резектабилните пациенти или запазване на нормалния паренхим^{19, 21}; (5) прогнозата химиотерапия може да предопредели преживяемостта. Няколко сравнителни проучвания показват, че отговорът към неоадювантна химиотерапия корелира с цялостната преживяемост.²²⁻²⁴ В други проучвания не се намира подобна взаимовръзка.³¹

Комбинирани или етапни процедури при синхронни колоректални чернодробни метастази

При около 15-25% от пациентите с КРК се установяват синхронни ЧМ при диагностиране на болестта.^{25, 26} Оптималното време за хирургично лечение при тях остава противоречиво.^{27, 28} Повечето хирурзи предпочитат етапен подход поради завишен риск от постоперативни усложнения, свързани с комбинираната резекция. Обикновено етапния подход се състои в първоначална резекция на първичния тумор и чернодробна резекция в интервал от 6-8 седмици. Множество проучвания сравняват двата подхода, съобщавайки за сходна преживяемост и сигнификантно повече усложнения при комбинирани процедури.^{29, 30} При комбинираните резекции обаче се наблюдават повече десни колектомии и малки чернодробни резекции. Етапни интервенции по-често се извършват при по-трудните ниски предни и абдоминоперинеални резекции или при необходимост от голяма хепатектомия.

Първоначална процедура при етапна хирургия или обратен подход. При класическия етапен подход хирургичните процедури се извършват в следната последователност: резекция на първичния тумор, последваща химиотерапия и резекция на ЧМ. Обаче при много пациенти с напреднала синхронна метастатична болест ЧМ може да прогресират през периода на лечение на първичния тумор, с което лечението да приключи. Поради това за пациенти с неблагоприятни прогностични фактори *Mentha et al.* създават подход, при който първоначално се провежда химиотерапия, на втори етап се извършва резекция на ЧМ и накрая се отстранява първичния тумор.³⁴ Според данни на автора този нов „обратен“ подход осигурява по-добра резектабилност и преживяемост, сравнено с резултати при конвенционално поведение при пациенти с подобна тежест на болестта. Подходящи за този подход са болни с неусложнен първичен тумор. Рационалното е, че причината, убиваща пациента, са метастазите и те се лекуват първоначално.

Симултани резекции. Публикувани са няколко проучвания, показващи безопасност и ефикасност на симултани резекции.³¹⁻³³ Reddy et al. извършват симултани резекции на първичния КРК при необходимост от комбинация с малка чернодробна резекция (под три сегмента), като съобщава за нисък морбидитет.³¹ Напротив, при необходимост от комбинирана резекция с голяма хепатектомия (над три сегмента) се увеличава морбидитетът и затова те би трябвало да се извършват при селектирани пациенти.³¹ Във високо специализирани центрове се наблюдава тенденция към извършването на симултани чернодробни резекции, като се смята, че са безопасни, избягват се две операции, възможна хепатотоксичност на неоадювантната химиотерапия и се прекъсва метастатичният процес.²⁵ Подходът при пациенти със синхронни ЧМ е строго индивидуален според локализацията и симптомите на първичното огнище, разпространението на чернодробната болест и опита на хирурга.

Напредък на чернодробната хирургия

Напредъкът в чернодробната хирургия се дължи на подобрена хирургична техника и инструментариум, специализирани грижи за пациентите и развитие на интревенционална радиология. Туморите с лоша локализация (дълбоко разположени или в близост с големи съдови структури) могат безопасно да се резецират с ултразвуков деструктор, да се аблират при изключен кръвоток. Внедряването на анестезия с ниско венозно налягане намали значително кръвозагубата. Рутинната употреба на интраоперативна ехография позволи точно локализиране на всички възможни лезии и планиране на чернодробна резекция, което позволява запазване на максимално количество чернодробен паренхим при чисти резекционни линии. Всичко това спомогна за намаляване на болничната смъртност. Обособяването на големи хепатобилиарни центрове също повлия върху резултатите, намалявайки болестността и смъртността след чернодробна резекция, като същевременно се увеличи дългосрочната преживяемост.^{42, 43}

Хирургични подходи за увеличаване на резектабилността. Каго резултат от подобрените хирургични възможности се развиха идеи за различни техники, като оклузия на портална вена, комбинация на резекция с РФА и двуетапни хепатектомии, допринасящи за увеличаване обема на остатъчния чернодробен паренхим след чернодробна резекция.

Оклузия на портална вена (ОПВ). След извършване на чернодробна резекция е необходимо запазване на достатъчен по обем функционален паренхим, за да се избегне постоперативна чернодробна недостатъчност. Това е около 20-40% от общия чернодробен обем (ОЧО), необходим за осъществяване на адекватна чернодробна регенерация и функция. Първоначално методиката е предложена от *M. Makuschki* за предизвикване на хипертрофия на бъдещия остатъчен чернодробен паренхим при планирана голяма чернодробна резекция.^{44, 45} Методът е безопасен и ефективен за конверсия на пациенти с ЧМ, които са нерезектабилни

поради разпространение на болестта и първоначално неадекватен бъдещ остатъчен паренхим.

Комбинирана локална терапия – резекция плюс радиофрекетна аблация. Внедряването на РФА като самостоятелна методика или в комбинация с резекция увеличи броя на пациентите за чернодробна хирургия. Може да се прилага перкутанно, лапароскопски или при отворената операция, като успешно се аблират тумори под 3-4 cm.^{46, 47} По-големите тумори изискват множествени припокриващи се аблации за осигуряване на адекватна термална зона на некроза. Идеалната адекватна зона е 1 cm некроза около лезията. Комбинирането на чернодробна резекция с аблативни техники се толерира добре, без увеличаване на периоперативните усложнения (< 10%) и смъртността.⁴⁸

Двуетапна хепатектомия. Най-добрата възможност за поведение при пациенти с разпространена болест, ангажираща и двата лоба, е двуетапната хепатектомия.⁴⁹⁻⁵¹ Не винаги е възможно едноетапното отстраняване на ЧМ, дори и при използването на ОПВ или комбинация от резекция плюс аблация. Най-честа причина за нерезектабилност е малкият оставащ чернодробен обем след евентуално отстраняване на метастази. Смесът на двуетапния подход е стимулиране на регенеративните процеси в черния дроб. Възможни са два оперативни подхода: първоначална резекция на по-голямото огнище (над 3 сегмента) с последващо отстраняване на по-малкото и обратно – първоначално отстраняване на по-малките лезии с последваща голяма резекция. Контролът на болестта между двете интервенции обикновено се осъществява с химиотерапия, при условие че това няма да увреди хипертрофията на чернодробния паренхим. В момента по-често се използва комбинирана техника с лигатура/емболизация на портална вена с оглед стимулиране на хипертрофията. *D. Jaeck et al.* съобщават за 0% оперативна смъртност, като петгодишната преживяемост достига 54.4%.⁵⁰ Понастоящем се препоръчва отстраняване на ЧМ от по-малко ангажирания лоб и в интервал, през които паренхимът регенерира, се отстраняват туморните лезии в контралатералния лоб.⁵²⁻⁵³ Подходът към планирането на двуетапното лечение е строго индивидуализиран. Двуетапната хепатектомия трябва да се извършва само с цел куративно лечение (R0 резекция) при пациенти с първично нерезектабилни билатерални метастази.⁵⁴ Въпреки всичко, 20-30% от случаите, планирани за двуетапен подход, не завършват лечението, затова извършването на малка резекция при първата операция намалява болестността при тези инкурабилни пациенти.^{49, 50, 31}

Повторна хепатектомия. Над 60% от пациентите с чернодробна резекция развиват рецидив на болестта.⁵⁵⁻⁵⁹ При извършване на повторна хепатектомия е възможно постигане на добра петгодишна преживяемост, сравнима с тази при първоначалната хепатектомия, но все пак при селектирани пациенти.^{17, 18, 50, 59} Според анализ на *Bismuth et al.* постоперативните смъртност и болестност са подобни на тези след първата хепатектомия.⁶⁰

Планиране на хирургичната интервенция. Оптималната продължителност на химиотерапията и времето за резекция при отговорили пациенти не е напълно установена. При индукционна терапия хирургична резекция се извършва възможно най-бързо, след като метастазите станат операбилни. Все още се дебатират прилагането на неoadювантна химиотерапия при синхронни метастази, особено при намерения за симултанна операция. Рандомизирано проучване на *Nordlinger et al.* е в полза на предоперативна химиотерапия.⁶¹ Прогресирание на болестта на фона на неoadювантна химиотерапия сочи за лоша прогноза. В проучване на *R. Adam et al.* петгодишната преживяемост при пациенти след приложена неoadювантна химиотерапия и последвала чернодробна резекция е както следва: при наличие на прогресия – 8%, при стабилна болест – 30% и при отговорили – 37% ($p = 0.0001$).¹² Така че, биологично агресивните тумори нямат особена полза от първоначална резекция, а по-удачен е изборът на подходящ режим за намаляване на тумора или стабилизация.

Системна химиотерапия при нерезектабилни колоректални чернодробни метастази – основен метод на лечение

Поведението при първично нерезектабилни ЧМ изглежда по-лесно, защото по презумпция се започва с химиотерапия и се чака постигане на адекватен отговор. Новите режими подобриха ефикасността на снижението на стадия и дадоха възможност повече пациенти да бъдат резецирани.³⁵ Комбинираната употреба на *oxaliplatin*-или *irinotecan*-съдържащи режими повишава степента на отговор над 50-60%.³⁶ В момента широко се използват комбинации от два или три химиотерапевтични медикамента. Тройната комбинация от *5-fluorouracil* (5-FU), *irinotecan* и *oxaliplatin* (FOLFIRINOX) дава отговор до 70.6% и съществено увеличава резектабилността.³⁷ Наблюдава се и повишаване на процента на отговорили при прилагане на новите таргетни агенти, като *bevacizumab* и *cetuximab*. Комбинира се химиотерапия с биологични агенти, като *cetuximab* плюс FOLFIRI (5-FU, *irinotecan*, *leucovorin*). В проучване фаза III CRYSTAL при 1217 пациенти комбинираното прилагане на *cetuximab* с FOLFIRI подобрява отговора (59% срещу 43%, $p = 0.004$) и преживяемостта без рецидив ($p = 0.02$) при пациентите с KRAS „див тип” тумори, като се увеличава и честотата на R0 резекциите при пациенти с първично нерезектабилни метастази (4.8% с FOLFIRI + *cetuximab* спрямо 1.7% само с FOLFIRI).³⁸ При пациентите с KRAS „див тип” тумори отговорът е 53%.³⁹ Контролът над болестта (пълен [CR] + частичен отговор [PR] + стабилна болест [SD]) превишава 90% в проучване, използващо като първа линия FOLFOX4 (*oxaliplatin*/5-FU/*leucovorin*) + *cetuximab* при неоперабилни пациенти с експресия на рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR). В серия от болницата Paul Brousse се посочва, че употребата на таргетни агенти като втора линия също увеличава броя на резектабилните пациенти, като 131 пациенти с позитивен EGFR, имащи прогресия след две или повече линии FOLFOX или FOLFIRI, са лекувани с *cetuximab*.⁴¹

Химиотерапия или резекция на първичния колоректален карцином при пациенти с нерезектабилни чернодробни

Около 75% от пациентите с ЧМ са нерезектабилни дори и при прилагане на мултомодални подходи. Критериите за нерезектабилност са ангажиране на големи съдови структури (всичките три чернодробни вени, порталната бифуркация или ретрохепаталната куха вена), билатерална дистрибуция, изискваща чернодробна резекция с неадекватен остатъчен чернодробен паренхим, и нерезектабилна екстрахепатална болест.⁶³⁻⁶⁵ Най-доброто лечение при нерезектабилни синхронни ЧМ с безсимптомен първичен тумор продължава да се обсъжда, като са възможни два подхода: резекция на първичния КРК с последваща химиотерапия или химиотерапия с последваща колоректална резекция (при условие, че пациентът развие усложнения от страна на първичния тумор или ЧМ станат резектабилни).^{65, 66} Според привържениците на първоначална резекция на тумора, се изтъкват следните предимства: определяне на нодалния и перитонеалния статус, предотвратяване на локалните усложнения от прогресията и теоретично намаляване на обема на метастатичната маса, физиологични предимства за пациента и данни за подобряване на преживяемостта.⁶⁵⁻⁶⁷ Опонентите на първоначално прилагане на химиотерапия изтъкват, от своя страна, следните предимства: избягване на постоперативна смъртност и болестност, незабавно лечение на първичната и метастатичната болест с потенциал за постигане на снижение на стадия на нерезектабилните ЧМ до резектабилни и данни, показващи сходна преживяемост.^{64, 68} *Vibert et al.* извършват мултивариабелен анализ и посочват, че възрастта над 75 години и чернодробната цитолиза (завишени стойности на ASAT) са независими предиктори за ранна постоперативна смъртност (когато операцията не е наложителна): честота на тридесетдневна постоперативна смъртност – 15% без посочените критерии, 44% с един критерий и 100% с два критерия.⁶³ При симптоматични пациенти изборът на първоначална терапия зависи основно от оперативния риск, като е възможно поставяне на ендоскопски стент при високорискови болни или палиативна резекция при нискорискови. С възможностите на модерната химиотерапия повечето от пациентите нямат нужда от палиативна резекция. *Poultides et al.* в проучване с 233 пациента със синхронни ЧМ и нерезектабилен първичен тумор, получили тройна химиотерапевтична комбинация (съдържаща *oxaliplatin* или *irinotecan*) съобщават за 7% операции по спешност и за 4% неоперативна палиация (стенциране) при настъпили усложнения от страна на първичния тумор.⁶⁹

Заклучение

Днес пациентите с метастатичен КРК се лекуват от мултидисциплинарен екип, включващ хирург, интервенционален гастроентеролог, медицински онколог и специалист по образна диагностика. Целта е прилагане на всички възможни подходи в подходяща последователност за постигане на оптимална резектабилност и преживяемост.

Неблагоприятни прогностични фактори при пациентите с ЧМ са: множественост на метастазите, диаметър над 5 cm, синхронна проява, метастатични лимфни около първичния тумор и високи нива на туморни маркери.⁷⁰ Така че, дори и при техническа резектабилност, наличието на повече от един лош прогностичен фактор е индикация за провеждане на предоперативна химиотерапия. Данните от проучване на EORTC сочат, че почти всички пациенти могат да толерират неoadjuвантна химиотерапия. Анализът на преживяемостта без рецидив от EORTC–EPOS проучване сочи, че ползата от неoadjuвантна химиотерапия е снижена честота на ранен рецидив. Изключение правят пациенти с единични резектабилни метакронни метастази (< 10%), които може да се оперират веднага.⁷¹ При всички други с резектабилни

метастази трябва първоначално да се провежда неoadjuвантна химиотерапия, при условие че няма да се загуби позицията на лезията. При неотговарящите пациенти има два възможни варианта: (1) промяна на химиотерапевтичния протокол; (2) чернодробна резекция преди метастатичната болест да е станала нерезектабилна. В момента вече е приета селекцията на пациенти за системна химиотерапия според биологични предиктивни фактори като KRAS мутационен статус. По този начин се оптимизира изборът, намалява се рискът от прогресия на болестта, а от друга страна, се извършва по-добра селекция за втора линия на лечение с насоченост към резекция. Имайки предвид, че единствено хирургичното лечение дава куративен потенциал, наличието на неблагоприятна туморна биология не е противопоказание за операция.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for research on cancer: GLOBOCAN 2002 data. [Accessed 2006 Nov 16]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr>
2. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405-1140
3. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *EJSO* 2007; 33: 76-83
4. Livermetsurvey. International registry of liver metastases of colorectal cancer. [Accessed 2010 Mar]. Available from: <http://www.livermetsurvey.org>
5. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-827
6. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-138
7. Nordlinger B, Jaeck D, editors. Traitment de metastases hepaticues as cancers colorectaus. Paris: Springer-Verlag; 1992
8. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection of colorectal cancer – analysis of clinical and pathological risk factors. *Surgery* 1994; 116: 703-771
9. Minagawa M, Maltuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers metastases from colorectal cancer: Long-term results. *Ann Surg* 2000; 231: 487-499
10. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Cescon M, Gardini A, Varotti G, et al. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume versus number or location on long term survival. *Arch Surg* 2002; 137: 1187-1192
11. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77: 1241-1246
12. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict longterm survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644-658
13. Rodgers M, McCall J. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: A Systematic review. *Br J Surg* 2000; 87: 1142-1155
14. Adam R, De Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008; 26: 3672-3680
15. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 324-338
16. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducruex M, Boige V, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 900-909
17. Adam R, Haas RJ, Wicherts D, et al. Concomitant extrahepatic in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg* 2011. In press.
18. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238: 871-883
19. Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Livi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 2003; 90: 963-969
20. Nordlinger B, H. Sorbye, B. Glimelius et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2008; 371: 1007-1016
21. Levi F, A. Karaboue, L. Gorden et al. Cetuximab and circadian chronomodulated chemotherapy as salvage treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): safety, efficacy and improved secondary surgical resectability. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2011; 67: 339-348
22. Allen PJ, N. Kemeny, W. Jarnagin et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 109-115
23. Blazer DG III, Y. Kishi, D. M. Maru et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5344-5351
24. Adam R, D. A. Wicherts, R. J. De Haas et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008; 26: 1635-1641
25. Cady B, Monson DO, Swinton NW, Survival of patients after colonic resection for carcinoma with simultaneous liver metastases. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131 (4): 697-700
26. Blumgart LH, Allison DJ, Resection and embolization in the management of secondary hepatic tumors, *World J Surg* 1982; 6 (1): 32-45
27. Weber J, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90: 956-962
28. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 233-241

29. De Santibanes E, Lassalle FB, McCormack L, Pekolj J, Quintana GO, Vaccaro C, et al. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 196-202
30. Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, et al., Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. *J Gastrointest Surg* 2008; 12 (2): 297-303
31. Chun YS, Ribero D, Abdalla EK, et al. Comparison of two methods of future liver remnant volume measurement. *J Gastrointest Surg* 2008; 12 (1): 123-128
32. Goere D, Farges O, Leporrier J, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 365-370
33. Figueras J, Torras J, Marti-Rague' J, Lopez-Ben S, Codina-Cazador A, Ramoz E, et al. Simultaneous versus staged surgery of synchronous liver metastases and primary colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007 (in press).
34. Mentha G, Majno P, Roth A. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006; 93: 872-878
35. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kuhn CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumor response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-1319
36. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, De Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671
37. Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R, et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 195-201
38. Van Cutsem E, Kuhn CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417
39. Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, Ciuleanu TE, Kurteva G, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3133-3134
40. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. *The Lancet Oncol* 2010; 11: 38-47
41. Adam R, Aloia T, Livi F, Wicherts DA, De Haas RJ, Paule B, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4593-4602
42. Choti MA, Bowman HM, Pitt HA, Sosa JA, Sitzmann JV, Cameron JL, et al. Should hepatic resections be performed at high-volume referral centers? *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 11-20
43. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. Longterm survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Ann Surg* 2005; 242: 540-547
44. De Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology* 1996; 200:559-563
45. Madoff DC, Abdalla EK, Gupta S, Wu TT, Morris JS, Denys A, et al. Transhepatic ipsilateral rightportal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 215-225
46. Curley SA, Izzo F, Abdalla E, Vauthey JN, Surgical treatment of colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23 (1-2): 165-182
47. McGahan JP, Brock JM, Tesluk H, et al. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol* 1992; 3 (2): 291-297
48. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, et al., Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003;10 (9): 1059-1069
49. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232 (6): 777-785
50. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 240 (6): 1037-1049, discussion 1049-51
51. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (12): 3481-3491
52. Broering DC, Hillert C, Krupski G, et al. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg* 2002; 6 (6): 905-913, discussion 913
53. Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, et al. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. *J Gastrointest Surg* 2008; 12 (2): 297-303
54. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13 (1): 51-64
55. Martin R, Paty P, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003; 197 (2): 233-241, discussion 241-2
56. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries. *World J Surg* 1987; 11 (4): 541-547
57. Lange JF, Leese T, Castaing D, Bismuth H. Repeat hepatectomy for recurrent malignant tumors of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169 (2): 119-126
58. Stone MD, Cady B, Jenkins RL, et al., Surgical therapy for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1990; 125 (6): 718-721, discussion 722
59. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225 (1): 5160, discussion 60-2
60. Bismuth H, Adam R, Navarro F, et al. Re-resection for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5 (2): 353-364
61. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016
62. Reddy SK, A. S. Barbas, and B. M. Clary. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management? *Annals of Surgical Oncology* 2009; 16: 2395-2410
63. Vibert E, F. Bretagnol, A. Alves, M. Pocard, P. Valleur, and Y. Panis. Multivariate analysis of predictive factors for early postoperative death after colorectal surgery in patients with colorectal cancer and synchronous unresectable liver metastases. *Diseases of the Colon and Rectum* 2007; 50: 1776-1782
64. Galizia G, E. Lieto, M. Orditura et al. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Archives of Surgery* 2008; 143: 352-358

65. Kemeny MM. Surgery should be the primary treatment of synchronous colorectal metastases in the asymptomatic patient. *Annals of Surgical Oncology* 2006; 13: 140-141
66. Cook AD, R. Single, and L. E. McCahill. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Annals of Surgical Oncology* 2005; 12: 637-645
67. Ruo L, C. Gougoutas, P. B. Paty, J. G. Guillem, A. M. Cohen, and W.D.Wong. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2003; 196: 722-728
68. Benoist S, K. Pautrat, E. Mitry, P. Rougier, C. Penna, and B. Nordlinger. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *British Journal of Surgery* 2005; 92: 1155-1160
69. Poultsides GA, E. L. Servais, L. B. Saltz et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3379-3384
70. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* 1996; 77: 1254-1262
71. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is Perioperative Chemotherapy Useful for Solitary, Metachronous. Colorectal Liver Metastases? *Ann Surg* 2010; 252: 774-787

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

АВТОРСКИ ПРАВА -

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

ЕКСПЕРТЕН БОРД МОРЕ 2011
Поведение при колоректален и анален карцином

Д-р Александрина КЛЕНОВА
СБАЛО – София

Доц. д-р Александър ЮЛИЯНОВ
УМБАЛ Стара Загора – Стара Загора

Проф. д-р Анелия КЛИСАРОВА
Медицински университет – Варна

Доц. д-р Асен ДУДОВ
УМБАЛ Царица Йоанна – София

Доц. д-р Борислав ВЛАДИМИРОВ
УМБАЛ Царица Йоанна – София

Д-р Борислав ЧАУШЕВ
УМБАЛ Св. Марина – Варна

Доц. д-р Боян БАЛЕВ
УМБАЛ Св. Марина – Варна

Д-р Весела СТОЙНОВА
УНСБАЛ Св. Екатерина – София

Доц. д-р Веселина ПЪРВАНОВА
СБАЛО – София

Доц. д-р Галина КИРОВА
МБАЛ Токуда – София

Проф. д-р Дамян ДАМЯНОВ
УМБАЛ Царица Йоанна – София

Доц. д-р Димитър КАЛЕВ
УМБАЛ Св. Марина – Варна

Доц. д-р Димитър СТОЙКОВ
УМБАЛ Г.Странски – Плевен

Проф. д-р Драга ТОНЧЕВА
Медицински университет – София

Доц. д-р Екатерина СОФТОВА
УМБАЛ Св. Марина – Варна

Проф. д-р Елена ПИПЕРКОВА
СБАЛО – София

Д-р Емил КОСТАДИНОВ
УМБАЛ Царица Йоанна – София

Д-р Жасмина МИХАЙЛОВА
Военномедицинска академия – София

Проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА
УМБАЛ Александровска – София

Д-р Иглика МИХАЙЛОВА
СБАЛО – София

Проф. д-р Искрен КОЦЕВ
УМБАЛ Св. Марина – Варна

Проф. д-р Красимир ИВАНОВ
УМБАЛ Св. Марина – Варна

Д-р Красимир КОЙНОВ
УМБАЛ Царица Йоанна – София

Доц. д-р Крум КАЦАРОВ
Военномедицинска академия – София

Доц. д-р Лена МАРИНОВА
Медицински университет – Варна

Доц. д-р Людмила ТАНКОВА
УМБАЛ Царица Йоанна – София

Д-р Марина ВЛОКА
МБАЛ Токуда – София

Доц. д-р Мария АТАНАСОВА
УМБАЛ Св. Марина – Варна

Д-р Марчела КОЛЕВА
УМБАЛ Царица Йоанна – София

Милка ГЕОРГИЕВА
СБАЛО – София

Д-р Милко МИРЧЕВ
УМБАЛ Св. Марина – Варна

Д-р Михаил РАДИОНОВ
УМБАЛ Св. Анна – София

Проф. д-р Никола ВЛАДОВ
Военномедицинска академия – София

Доц. д-р Никола КОЛЕВ
УМБАЛ Св. Марина – Варна

Проф. д-р Николай ЯРЪМОВ
УМБАЛ Александровска – София

Проф. д-р Росен МАДЖОВ
УМБАЛ Св. Марина – Варна

Доц. д-р Светлана ХРИСТОВА
УМБАЛ Александровска – София

Проф. д-р Симеон СТОЙНОВ
УМБАЛ Царица Йоанна – София

Проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА
УМБАЛ Царица Йоанна – София

Проф. д-р Темелко ТЕМЕЛКОВ
УМБАЛ Св. Марина – Варна

Проф. д-р Тома ПОЖАРЛИЕВ
УМБАЛ Св. Анна – София

Проф. д-р Шери ТАДЖЕР
НМТБ Цар Борис III – София

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА
АВТОРСКИ ПРАВА -

УЧЕБНА КНИГА 2011

Поведение при колоректален и анален карцином

Редактор: *Димитър Калев*
Дизайн на корица: *Танграм медия ООД*
Предпечатна подготовка: *Филип Филипов*
Коректор: *Ася Консулова*

Формат 60/90 Печатни коли 11

Издател: Танграм медия ООД
Варна, бул. Княз Борис 151
www.tangrambg.com