

2025
УЧЕБНА КНИГА

BJCN
BULGARIAN
JOINT
CANCER
NETWORK



СОНМ
СЪВМЕСТНА
ОНКОЛОГИЧНА
НАЦИОНАЛНА
МРЕЖА

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

BJCN 2025 Educational Book: Cervical Cancer

текстове за продължаващо медицинско обучение

teva

ewo pharma 
since 1959

abbvie



MERCK

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ



СОНМ-МОРЕ 2025

УЧЕБНА КНИГА 2025

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО
МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

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



АРТ ТРЕЙСЪР

Варна, 2025



Версия на учебната книга може да бъде изтеглена от официалния сайт на СОНМ: <https://more-darzalas.digital/lib-uchebni-knigi/>

© Адриана Андреева, Ангел Йорданов, Анита Гановска, Ася Консулова, Божидар Мурджев, Валерия Хаджийска, Ваня Атанасова, Весела Иванова, Веселина Колева, Веселин Попов, Георги Пранджев, Георги Стаменов, Григор Горчев, Димитър Димитров, Димитър Методиев, Димо Манов, Добринка Гинчева, Доротея Иванова, Драга Тончева, Елена Пиперкова, Елица Петкова, Иван Иванов, Ивелина Панджарова, Иглика Михайлова, Илия Карагьозов, Ихсан Хасан, Йордан Христов, Камен Недев, Кирил Желев, Красимира Желязкова, Красимир Койнов, Лидия Чавдарова, Любомир Балабански, Марин Пенков, Марчела Колева, Мелек Мусин, Мирела Дачева, Надежда Хинкова, Николай Цигаровски, Петър Марков, Петър Спасов, Петя Баликова, Пламен Гецов, Радка Кънева, Радослав Мангалджиев, Самуил Кътов, Сара Тунчева, Светлана Велчова, Свиглана Бачурска, Славчо Томов, София Недялкова, Стефан Ковачев, Таня Златанова, Татяна Хаджиева, Теодора Караниколова, Теодора Семова, Феодор Оджакوف, Христина Маркова, Цветан Йорданов, Явор Корновски – *автори*, 2025

© Ася Консулова и Димитър Калев – *съставители и редактори*, 2025

© АРТ ТРЕЙСЪР – *издател*, 2025

BJCN 2025 Educational Book: Cervical Cancer

ISBN 978-619-7094-80-0

<https://conference-more.bjcn.bg/> – официален сайт на СОНМ-МОРЕ 2025

СЪДЪРЖАНИЕ

[illegible][illegible][illegible][illegible][illegible][illegible]

91

[illegible]

111

[illegible]

131

проф. д-р Стефан Ковачев, дмн
д-р Анита Гановска, дм

проф. д-р Надежда Хинкова, дм
доц. д-р Добринка Гинчева, дм
Елица Петкова, д. оз.

проф. д-р Явор Корновски, дмн

д-р Красимир Койнов

акад. г-р Григор Горчев, дмн
г-р Димитър Димитров
г-р Теодора Семова

чл.-кор. проф. Славчо Томов, дмн
д-р Георги Пранджев

проф. д-р Петър Марков, дм

доц. д-р Валерия Хаджисийска, дм

доц. д-р Ангел Йорданов, дм
доц. д-р Ася Консулова, дм

проф. д-р Татяна Хаджисева, дмн
д-р Доротея Иванова

д-р Камен Недев

g-р Димо Манов
g-р Георги Стаменов
g-р Ваня Атанасова
доц. g-р Ася Консулова, дм
доц. g-р Ангел Йорданов, дм

[illegible]

д-р Ихан Хасан
 доц. д-р Ася Консулова, дм
 д-р Цветан Йорданов
 д-р Сара Тунчева
 д-р Мелек Мусин
 д-р Ивелина Панджарова
 д-р Петър Спасов
 д-р Светлана Велчова
 д-р Теодора Караниколова
 д-р Димо Манов
 д-р Христина Маркова
 доц. д-р Ангел Йорданов, дм
 д-р Красимира Желязкова

ПОВТОРНО ОБЛЪЧВАНЕ (РЕОБЛЪЧВАНЕ) ПРИ РЕЦИДИВИРАЩА БОЛЕСТ

доц. д-р Веселин Попов, дм

ИНТРАОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕЦИДИВИРАЩА БОЛЕСТ

проф. г-р Иглика Михайлова, гм
г-р Кирил Желев, гм

д-р Радослав Мангалджиев
доц. д-р Ася Консулова, дм

СИСТЕМНИ СТРАТЕГИИ ПРИ НЕВРОЕНДОКРИНЕН КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

q-р Таня Златанова, qм

КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА В КОНТЕКСТА НА МНОЖЕСТВЕНИ ПЪРВИЧНИ ТУМОРИ

г-р Марчела Колева
г-р Петя Баликова
г-р Адриана Андреева
г-р Самуил Кътов
г-р Йордан Христов
г-р Николай Цигаровски
г-р Мирела Дачева
г-р Божидар Мурджев
доц. г-р Ася Консулова,
г-р Радослав Мангаджиски
проф. г-р Радка Кънева,

[illegible]

ВЪВЕДЕНИЕ

Тази книга е част от работата на експертния борд за поведение при карцином на маточна шийка *COHM-MOPE 2025*. Структурирана е като сборник от статии в стил State of the Art. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология, и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва 29 статии върху най-съвременните диагностични и терапевтични модели при карцином на маточна шийка. Всички автори текстове провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с дефинирани степени на препоръчителност. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюнктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен образователна, текстовете притежават и възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазване респект към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на Шестнадесетата национална конференция *COHM-MOPE 2025* е работена и се публикува паралелно с Националното ръководство за поведение при карцином на маточна шийка и в известен смисъл обогатява неговото съдържание. И двата документа добавят към българската клинична онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

доц. д-р Димитър Калев
Председател на Организационен комитет COHM-MOPE 2025

БЪДЕЩЕТО НА МРЕЖОВАТА ОНКОЛОГИЯ

акад. г-р Драга ТОНЧЕВА

Българска академия на науките

БЪДЕЩЕТО НА МРЕЖОВАТА ОНКОЛОГИЯ

акад. д-р Драга ТОНЧЕВА

Българска академия на науките

ОБЗОР

Бъдещето на мрежовата онкология е много обещаващо, тъй като ще се основа на системно разбиране на биологични взаимодействия в туморната клетка, а не само на индивидуални мутации или мишени. Този подход ще позволи да се прилагат по-прецизни, персонализирани и ефективни терапии. През следващите години се очаква да се премине от таргетна терапия към мрежова терапия. Това може да се постигне чрез изкуствен интелект (AI)-подпомогната предикция на терапевтични комбинации, базирана на интегриране на мултиомни данни и геномни регулаторни мрежи. Развитието на нови технологии ще обясни механизма на действие на дадена терапия, ще разкрие компенсаторни пътища за лекарствена резистентност, ще разглежда рака като движеща се цел и съответно ще се прилага гъвкава, интерактивна терапията. Това е различно от сегашния стандарт за фиксиран режим до прогресия. Вместо това цикълът трябва да бъде: „пролиферация – лекувай – пак пролиферация – адаптирай лечението и продължи. Успешното лечение на туморите изисква динамичен подход – не е достатъчно туморът да бъде статично профилиран веднъж преди лечението; необходими са времеви анализи на туморната еволюция под действието на терапията, за да се изпреварят следващите ходове на болестта.

Увод

Геномната регулаторна мрежа на туморните клетки се променя във времето като отговор на вътрешни мутации, външни стимули (като терапии) и взаимодействия с микросредата. Туморната мрежова динамика поставя високи цели за изучаване на молекулните системи, които заобикалят терапевтични блокади и подпомагат преживяемостта на раковата клетка. Изучаването на туморната мрежова динамика

в бъдеще ще доведе до революционно разбиране на сложни и неизяснени процеси. Например, как туморът „превключва“ състояния от пролиферация към метастаза, от чувствителност към резистентност; как той прави „логически“ избори за клетъчна преживяемост чрез адаптиране на мрежовата структура и динамика, а не чрез хаотично поведение; кои са точките на невъзвратими преходи (critical transitions), където малка намеса може да доведе до срив на туморната жизненост (подобно на системен колапс).

В бъдеще ще стане възможно да се открие индивидуален „мрежов подпис“ на пациента. Всеки пациент ще има персонализиран модел на туморна мрежова динамика, базиран на мултиомика данни. Това ще позволи да бъдат прецизно подбрани лекарствени комбинации, да се направи точна прогноза на странични лекарствени ефекти и да се извърши динамично адаптиране на терапията.

Направени са начални стъпки за разработване на цифрови двойници на тумори в реално време. Целта е преди да се започне терапия да се симулира поведението на мрежови модели на конкретен тумор под действието на различни лечения. Това ще спести време, ще намали странични ефекти и ще увеличи шанса за успешно лечение. В бъдеще се очертават реални възможности ракът да бъде превърнат в управляема хронична болест, а в някои случаи да се постигне пълен обрват.

Изследването на туморната мрежова динамика навлиза в нова ера благодарение на съвременни технологии, които позволяват да се наблюдават и моделират сложните молекулни взаимодействия в туморите в реално време, с висока резолюция и при индивидуални пациенти. По-долу представяме най-важните и обещаващи технологии.

Геномика и управление на туморните мрежи

Геномиката сама по себе си няма да бъде достатъчна за пълното разбиране и управление на туморните мрежи в бъдеще. Въпреки че тя дава фундаментална информация за мутации и генетични промени, ракът надхвърля границите на ДНК-анализа, тъй като е многослойна, динамична и хетерогенна болест. Основна причина е, че функцията не следва автоматично от структурата на генома; това означава че генетичната мутация няма непременно функционален ефект. Две клетки с една и съща мутация могат да имат коренно различен фенотип, поведение и отговор на терапия, което се дължи на различна транскрипция, епигенетика и метаболизъм. От друга страна мрежовата регулация е многоизмерна. Туморните мрежи включват сигнални пътища, клетъчни взаимодействия и

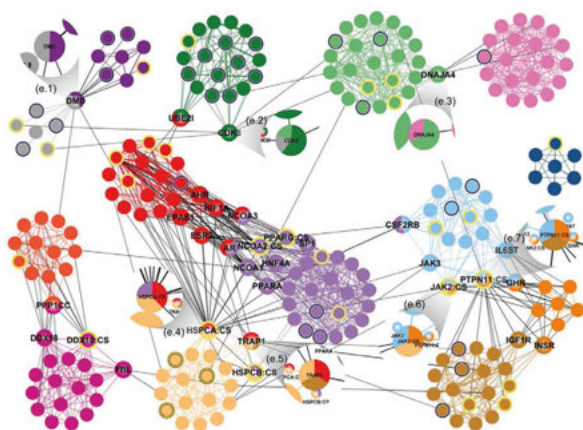
регулаторни мрежи, които се реализират на различни „мултиомика“ нива (не само на ДНК). Не на последно място е обкръжаващата среда и взаимодействията между тумор и имунни клетки, фибробласти, съдов ендотел и др., които определят процеси на прогресия и метастази. Много онкогени се активират или заглушават чрез епигенетични, транскрипционни, протеомни и посттранслационни механизми, които геномиката не улавя.

Геномиката е основа, но тя не рисува завършена картина. Бъдещето принадлежи на интеграцията на мултиомни данни – особено на единична клетка и в пространствен контекст.

Протеомика и интерактоми

Чрез мас-спектрометрични методи и имунопреципитация се изграждат детайлни карти на протеинови взаимодействия в човешкия протеом/фосфопротеом (т.нар. интерактоми). В последните години тези карти обхващат вече целия протеом и включват данни за взаимодействия между протеини, таргети на лекарства, както и мутации, които влияят на тези взаимодействия. Фосфопротеомът е съвкупност от всички фосфорилирани протеини в клетка, тъкан или организъм в даден момент. Фосфорилирането е посттранслационна модификация, при която фосфатна група се добавя към аминокиселинни остатъци на протеини (обикновено серин, треонин или тирозин). Този процес се регулира от ензими, наречени кинази (добавяне на фосфат) и фосфатази (отстраняване на фосфат). Фосфопротеомът регулира сигнални пътища, контролира протеиновата активност (включване/изключване), играе роля за локализацията, стабилността и взаимодействията на протеините и участва във процеса на делене, растеж, диференциация, апоптоза и други клетъчни събития.

Интерактомът представлява пълният набор от взаимодействия между протеини (PPI) в даден организъм. Изследването на интерактомите е в основата на системната биология и има огромно значение за разбиране на клетъчната сигнализация, механизмите на ракови заболявания и таргети на лекарства (Фиг. 1).

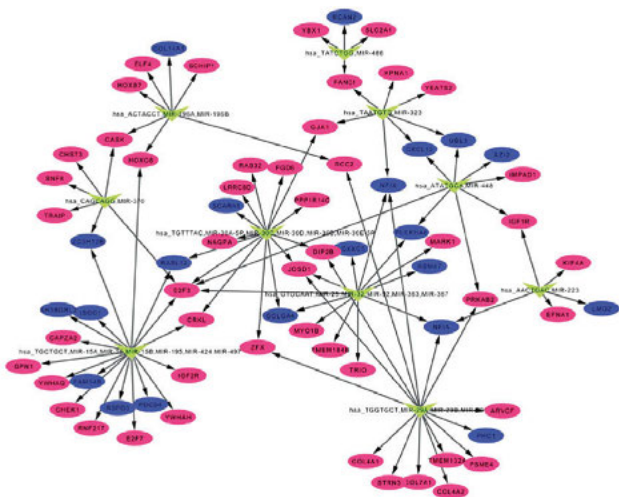


Фигура 1. Мрежа от протеин-протеинови взаимодействия, включваща 1253 взаимодействия между 232 протеина (https://www.visual-computing.org/2016/01/18/group-structures-graphs/diss_cv01/)

Пространствена транскриптомика

Успоредно с геномиката се развиха технологии (RNA-seq и ChIP-seq), които позволяват реконструкция на генни регулаторни мрежи и тяхната динамика в туморни клетки¹ (Фиг. 2).

Пространствената транскриптомика е сравнително нов набор от методи, които поз-



Фигура 2. Генни регулаторни мрежи на диференциално експресирани гени. Зелени триъгълници – микро РНК; червени елипси – гени с повишена регулация и сини елипси – гени с понижена регулация. Регулаторните асоциации са представени със стрелки. (https://www.researchgate.net/figure/Gene-regulatory-network-k-for-the-differentially-expressed-genes-Green-triangles-micro_fig3_275836243)

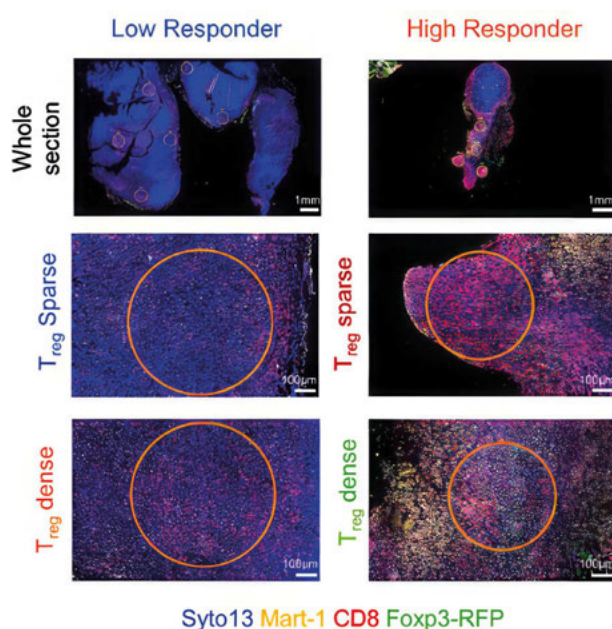
воляват да се измери генната експресия при запазване на пространствената информация в туморната тъкан.² За разлика от стандартната RNAseq, при която информацията за местоположението на клетките се губи, тук технологията позволява „снимка“ на срез от тумора, в която за всяка малка област (или дори за всяка клетка) се знае кои гени са активни. Това е революционно нов подход, защото за първи път може да се види архитектурата на молекулярното разнообразие и да се получи изключително полезна информация. Туморите не са съставени от еднородни и идентични клетки. Те са мозайка от субпопулации с различни генетични изменения и фенотипи, плюс сложна стромална и имунна среда. Тази вътретуморна хетерогенност е основна причина за неуспехи на терапии. Една подгрупа клетки може да е резистентна и да се разрасне след начално успешно лечение. За да бъде преодолян проблемът с резистентността, трябва да бъде разбрана туморната хетерогенност в нейната пространствена организация.

Пространствена транскриптомика разкрива съжителстващи различни клонони. Например в един срез на тройно негативен карцином на гърда може да се види, че на периферията на тумора има клетки с ЕМТ-транскрипционен профил (епително-мезенхимен преход), докато в ядрото на тумора – клетки с висок пролиферативен профил (Ki-67, E2F). Тези зони могат да отговарят различно на терапия (ЕМТ-клетките често са по-резистентни на химио- и таргетни терапии, но по-чувствителни на някои имунотерапии). Затова за третиране на тумора трябва комбинация от лекарства, адресирани срещу двата фенотипа. Пространствените данни разкриват имунни взаимодействия. Например около некротични области често има натрупване на макрофаги, изразяващи PD-L1 и произвеждащи имунопотискащи фактори, докато в близост до някои кръвоносни съдове има кластери от цитотоксични Т-клетки, които обаче не проникват по-навътре. Пространственият анализ може да открие, че на границата между Т-клетъчната зона и туморната маса има фибробластен „щит“, богат на колаген и TGF- β -сигнали, който буквално спират Т-клетките. Това веднага сочи мишената: ако се добави TGF- β -инхибитор или

колагеназа, пътят може да се разчисти. Ако се обмисля таргетна терапия, пространствената транскриптомика може да разкрие хетерогенна експресията на молекулната мишена. Например при HER2-позитивен карцином на гърда е възможно част от тумора да е загубил HER2 (т.е. хетерогенна амплификация). Тези клетки няма да се повлияят от анти-HER2 терапия и ще направят рецидив. Това означава, че трябва комбинирана терапия срещу HER2-позитивни и HER2-негативни субпопулации.

Вече има изследвания, които сравняват пространствени профили преди и след лечение. Например след анти PD-1-терапия при меланом пространственият анализ показва, че при тумори, реагиращи на лечение, CD8 T-клетките успяват да проникнат навътре и да образуват кластери в тумора, докато при нереагиращи те си остават на периферията² (Фиг. 3).

В бъдеще вероятно ще се прави рутинна пространствена биопсия: лекарите няма да гледат само процента на PD-L1-позитивни клетки, а дали има CD8+ гнезда в контакт с туморни клетки, или изолирани студени острови. Ако има студени петна, може да се добави локална терапия, например инжектиране на онколитичен вирус или локално лъчелечение, за да ги възпламени.

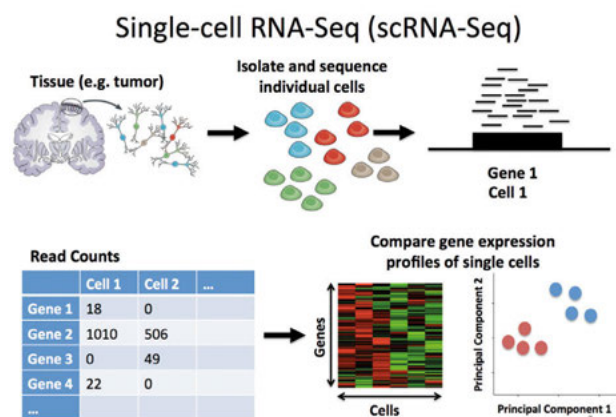


Фигура 3. Пространствено транскриптомно профилиране на меланом след анти-PD-1 терапия²

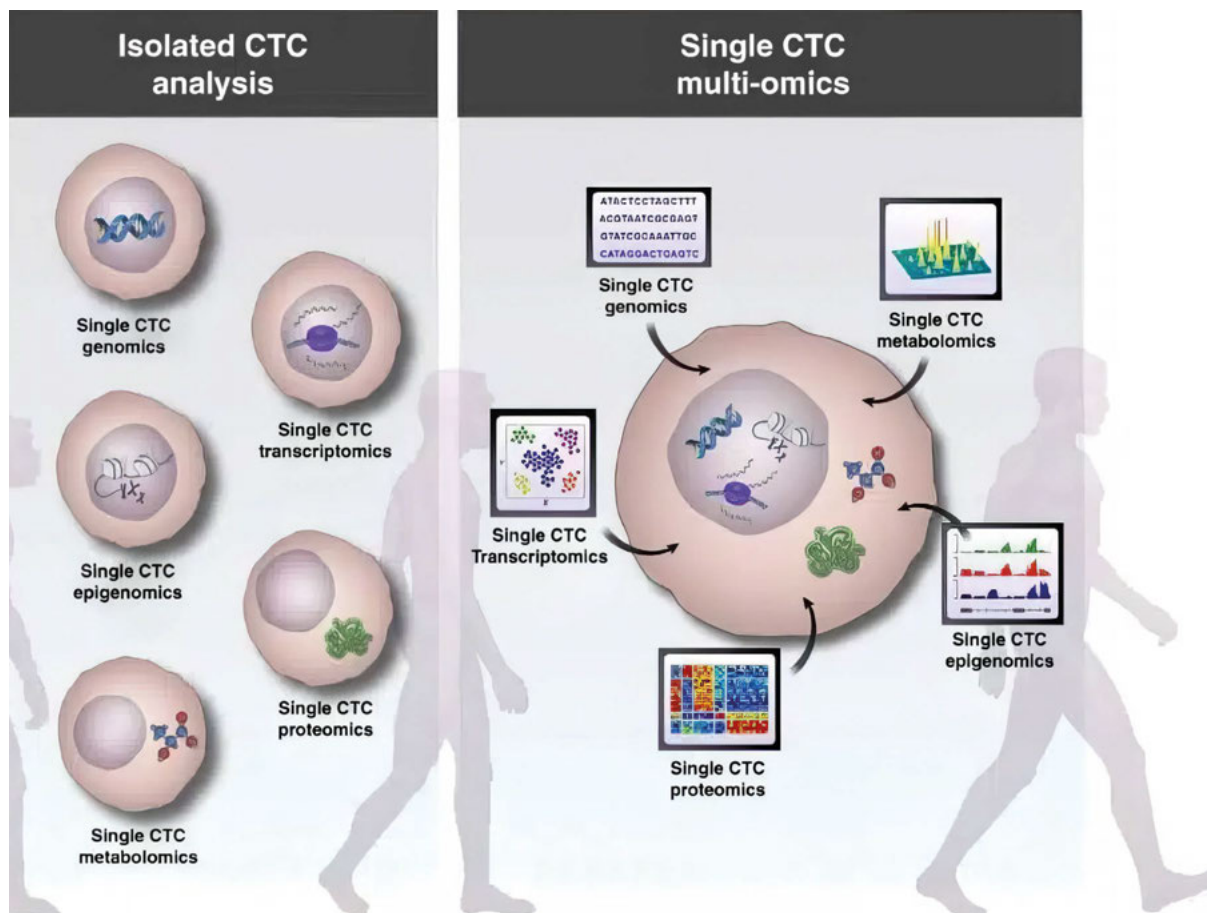
Пространствената транскриптомика е още млада, но бързо се развива. MERFISH (Multiplexed Error-Robust Fluorescence In Situ Hybridization) е революционна технология, която позволява визуализация и количествено определяне на стотици до хиляди РНК-молекули в индивидуални клетки. MERFISH се разглежда като технология със сериозен Нобелов потенциал. Използва бар-кодирани проби на стотици РНК-транскрипти за хибридизация и визуализация с автоматизирана микроскопия с висока разделителна способност. Тя позволява измерване на пространствената организация на транскрипцията в отделни клетки и в цели тъкани. Ключова е за преодоляване на един от последните бастиони на рака – хетерогенността.^{3, 4} Пространствената транскриптомика ще доведе до нови пространствено информирани терапии – например освобождаване на лекарство само в определена зона (targeted drug delivery) или комбинация от терапии, всяка агресивна определена слой на тумора.

Едноклетъчни мултиомика технологии

Анализът на мрежовата динамика става възможен чрез времеви експерименти и най-вече чрез технологии, приложени на единични клетки. Развитието на едноклетъчните мултиомика технологии преминава през няколко етапа, всеки от които отбелязва съществен скок в разбирането на клетъчната хетерогенност при рак.



Фигура 4. РНК секвениране на единични клетки (<https://learn.gencore.bio.nyu.edu/single-cell-rnaseq/>)



Фигура 5. Етапи на развитие на мултиомика на единични циркулиращи туморни клетки (<https://clinomicseurope.com/single-cell-multi-omics-of-circulating-tumor-cells/>)

Едноклетъчна геномика (2011 г.) (Single-cell genomics). Това е авангардна технология, която позволява изследване на генетичното съдържание (ДНК) на индивидуални клетки, вместо на цяла тъкан. Това отваря съвсем ново измерение в разбирането на туморната хетерогенност, еволюция и терапевтична резистентност.⁵

Едноклетъчна транскриптомика (scRNA-seq) (2009–2014 г.). Има за цел измерване експресията на гени в единични клетки. Туморите съдържат множество подтипове клетки с различни състояния и потенциали. Секвенирането на единични клетки (scRNA-seq) дава моментна „снимка“ на състоянието на регулаторната мрежа във всяка клетка, а обединяването на хиляди клетки очертава пътя на развитие на тумора.⁶ Технологията *scRNA-seq* направи първия голям пробив в идентифицирането на туморни субпопулации и стволово-подобни клетки (Фиг. 4). Например

с помощта на едноклетъчни транскриптомни данни изследователи успяват да идентифицират междинно „предметастватично“ състояние на туморни клетки при белодробен аденокарцином, което предшества орган-специфичната метастаза. Това става чрез използване на алгоритми за динамични мрежови биомаркери (DNB) за откриване на малки групи гени, чиято корелация рязко се променя преди критичен преход, например метастазиране. По този начин динамичните мрежови подходи позволяват прогнозиране на бъдещи събития (метастази, рецидив) още преди те да са клинично явни.

Мултиомика на единични клетки (2020–2022 г.). С тази технология се измерва едновременно геном, транскриптом, епигеном, протеом и метаболом в индивидуални туморни клетки (Фиг. 5). Това позволява откриване на редки клетъчни подтипове, резистентни към лечение клонове и

еволюционни траектории на туморните клетки. Тези данни ще позволят по-прецизни терапии, насочени към конкретни клетъчни подтипове, динамично проследяване на отговора към лечение и откриване на ранни признаци на рецидив.^{7,8}

Развитие на техники за течна биопсия

Бъдещето на течната биопсия (извличане на свободно циркулираща туморна ДНК от кръвта – cfDNA) изглежда изключително обещаващо. Тя се развива от диагностичен инструмент за напреднал стадий на рак към универсален, неинвазивен метод за ранна диагноза, мониториране на терапия и откриване на резистентност. Благодарение на напредъка в молекулярната биология и изкуствения интелект (AI) течната биопсия ще стане централен компонент на прецизираната медицина. Все по-популярно става използването на течна биопсия на определени интервали по време на лечение. Например при пациент на EGFR тирозин-киназен инхибитор месечното мониториране на cfDNA може да засече поява на резистентна мутация (EGFR C797S) месеци преди клиничната прогресия. Това дава шанс за ранна интервенция – например преклосване към друг терапевтичен режим преди резистентният клон да доминира.

В мрежов аспект това е опит да бъде хванат моментът, в който туморната мрежа започва да се пренастройва, и да се нанесе втори удар. Тестовете за течна биопсия, базирани на различни технологии, са представени на Табл. 1.

Клиничното проучване Pathfinder е ключово за оценяване на ефективността на Galleri® – неинвазивен тест за ранно откриване на рак чрез анализ на метилирана cfDNA в кръвта. Тестът е разработен от компанията GRAIL и има за цел да открива над 50 вида рак при асимптомни пациенти (6 621 души на възраст ≥ 50 години, без известен рак към момента на включване). Основни резултати от това проучването са следните: около 1% от участниците получават резултат „открит сигнал за рак“; положителната прогностична стойност на теста е 43.1%; специфичността е 99.5%, което показва ниска честота на фалшиво положителни резултати; точността на определяне на произхода на сигнала е висока – 88% от случаите с открит сигнал за рак са правилно локализирани по орган или тъкан; 48% от потвърдените случаи са в стадий I или II, което увеличава шансовете за успешно лечение; 74% от откритите ракови заболявания са от видове, за които няма скринингови тестове, като рак на жлъчни пътища, тънките черва, панкреаса и др.

В клиничното проучване Pathfinder 2 е увеличен броят на участниците над 35 000 и резул-

Таблица 1. Сравнителна характеристика на тестове за течна биопсия на тумори

Характеристика	Guardant360	FoundationOne Liquid CDx	Galleri (GRAIL)
Цел	Подбор на терапия	Подбор на терапия	Скрининг
Тип проба	Кръв (cfDNA)	Кръв (cfDNA)	Кръв (cfDNA, метилиране)
Генетичен обхват	~74 гена (SNV, indels, CNV, fusions) + TMB, MSI	~324 гена (SNV, indels, CNV, fusions) + TMB, MSI	cfDNA метилиране
Технология	Таргетно секвениране с уникални молекулни идентификатори (UMIs)	NGS	cfDNA метилиране
Показания	NSCLC, рак на дебело черво, гърда, простата и др.	Същите като Guardant	Скрининг при хора без рак (напр. 50+ годишна възраст)
Брой откривани видове рак	Само за известна диагноза	Не класифицира тумора	~50 вида (вкл. панкреас, яйчник, стомах, бял дроб)
Идентифицира произхода на тумора	Не	Не	Да (с 88% точност)
Време до резултат	~7 дни	~10 дни	~10–14 дни
Регулаторен статус	FDA-одобрен	FDA-одобрен	CLIA-сертификат
Цена (около)	\$3500–\$5000	\$5000–\$7000	~\$950 (за частни лица цените варират)

татите от първите 25 000 участници се очакват през 2025 г. Резултатите от проведеното до момента проучване демонстрират потенциала на теста Galleri® като неинвазивен инструмент за ранно откриване на множество видове рак, включително такива без налични скринингови методи. Предстоящите резултати ще предоставят допълнителни данни за ефективността и полезността на Galleri® в по-широк мащаб.

Ключов аспект на мрежовата онкология е интеграцията на мултиомни данни – едновременно използване на геномика, епигеномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика и др. – в единна рамка за анализ. Те позволяват паралелно профилиране на хиляди гени, РНК, протеини и метаболити от един и същ тумор. Това създава „големи данни“ в онкологията, които изискват интегрирани платформи за откриване на скрити зависимости и взаимодействия между различните биомолекулни слоеве. Именно такъв системен анализ, комбиниращ мултиомни технологии с модели на сигнални пътища, позволява изграждане на цялостен профил на тумора – т.нар. сигнален и метаболитен „отпечатък“ на рака. Това подпомага откриването на нови диагностични и прогностични биомаркери, както и на таргети за терапия, съобразени със специфичния мрежови контекст на пациента. Например глобални проекти, като The Cancer Genome Atlas (TCGA) и други мултиомика консорциуми, вече интегрират геномни, епигенетични и протеомни данни, за да идентифицират критични възли и пътища в различни видове тумори.

Обработката и анализът на такъв обем от данни е непосилна за човешкия екип, поради което AI и машинното обучение навлизат като незаменими инструменти в системната онкология.⁹ Чрез методи на дълбоко обучение и други алгоритми AI може бързо да пресява мултиомика данни, да открива сложни модели, да предсказва клинични резултати с висока точност с цел избор на най-подходяща терапия при рак.

Виртуално клинично изпитване на един пациент

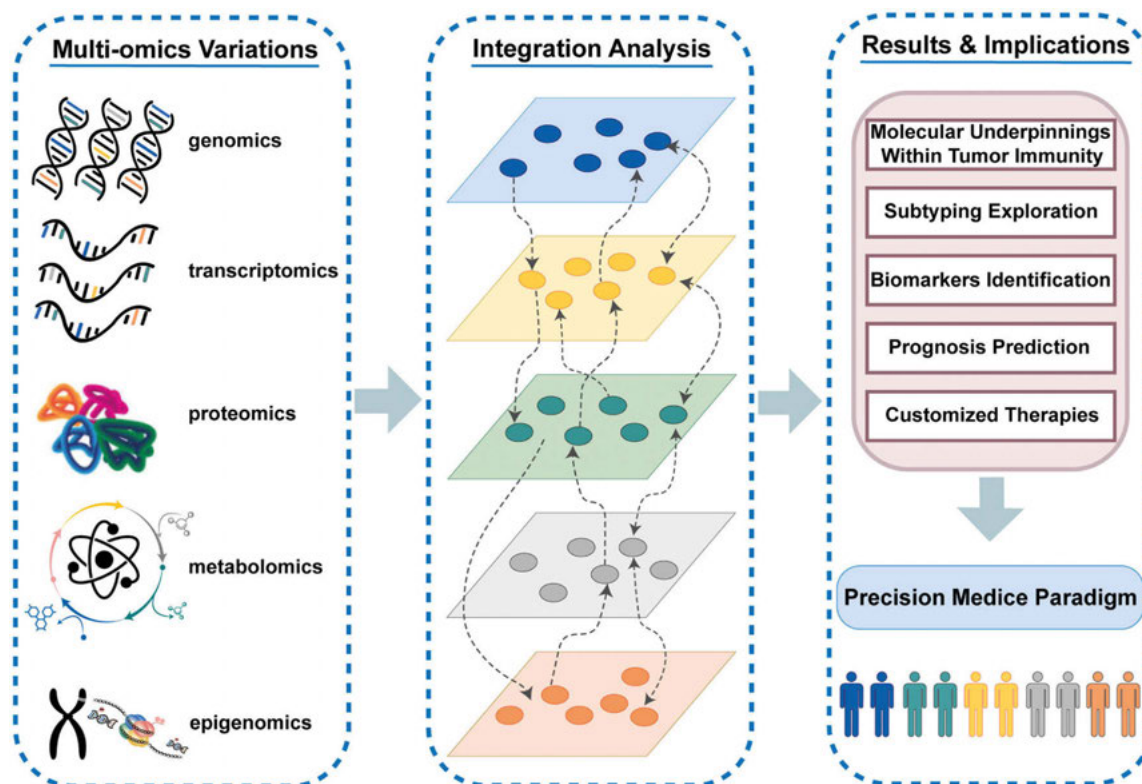
Раков аватар (Cancer avatars) представлява персонализиран биологичен модел, създаден на

базата на тумора на конкретен пациент, който се използва в лаборатория за изследване и тестване на терапии. За да бъде създаден персонализиран „аватар“ се взимат клетки от тумора на пациент и ги присажда на лабораторна мишка (т.нар. PDX модели, Patient-Derived Xenograft) или се използват за *in vitro* култивиране с цел създаване на миниатюрни „органи“ от туморни клетки или 3D-клетъчни култури. Така могат да бъдат изпробвани терапии без риск за пациента и да се проверяват експериментално прогнозите от симулацията върху пациентските клетки преди да започне лечението. Предимствата на този подход са съобразяване с уникалните характеристики на тумора, намаляване на странични ефекти чрез избягване на неефективни терапии и по-бързо откриване на подходящи лекарства.

Съвременният раков аватар се разработва като компютърен модел, симулиращ поведението на раковите клетки въз основа на генетична информация на пациента. Целта на този иновативен подход е изграждане на цифрови персонализирани сигнални мрежи, базирани на мултиомика данни и динамични симулации за предсказване реакциите на мрежата под действието на лекарства.¹⁰

In silico персонализирани сигнални мрежи. Комбинирайки всички разгледани аспекти, се оформя визия за персонализирани сигнални мрежи и персонализирана терапия, при която лечението на всеки пациент се проектира според специфичните уязвимости на индивидуалния тумор, изведени от мрежов анализ. Това представлява фундаментална промяна от подхода „един размер за всички“ към подход „прецизирана туморна специфичност“. Концептуално процесът може да се опише в няколко стъпки (виж Фиг. 6).

Ляво: от туморната проба на пациента се извличат мултиомика данни чрез ДНК секвениране (за мутации и геномни вариации), РНК секвениране (за генна експресия), протеомика (за белтъчни нива и активационни състояния), евентуално и допълнителни данни (епигеномни маркери, метаболити и др.). Тези молекулярни характеристики се въвеждат в компютърен модел на тумора.



Фигура 6. Мултиомика модел за персонализиране на терапията на рак¹¹

Център: сърцевината на модела е *in silico* реконструкция на сигналната мрежа на тумора (начално базирана на литература и бази данни за взаимодействия). Геномните особености на пациента (напр. инактивиращи мутации) се налагат върху модела като изключени възли (OFF), транскриптомните данни – като количествени изменения в активността на възлите (повишена/понижена концентрация), а профилът на протеините и техните модификации настройва фините параметри на мрежата (напр. сила на определени взаимодействия). Това фактически трансформира общия мрежов „чертаж“ в персонализиран дигитален аватар на раковата клетка на пациента. Следва стъпка на калибриране: моделът се проверява и настройва, така че да възпроизвежда желани фенотипи.

Дясно: върху калибрирания модел се изпробват различни терапевтични намеси. Първо се симулира ефекта от монотерапии; това генерира криви „доза-отговор“ за потенциални лекарства и позволява да се предскажат IC50 и други показатели. След това се симулират ком-

бинации от две и повече лекарства, като за всяка комбинация се изчислява очаквания синергизъм (напр. Bliss score матрица) и ефект върху жизнеспособността. Комбинациите се класират по синергичност и ефикасност. Допълнително чрез *in silico* анализ на интервенции върху различни възли на мрежата моделът може да идентифицира биомаркери на отговора – например установява се, че наличието на мутация X измества синергичния ефект или IC50 на комбинацията, което значи че X е прогностичен маркер за тази терапия. Накрая най-обещаващите терапевтични стратегии – единичен медикамент или комбинация – се препоръчват за клинично приложение при конкретния пациент.

С описания модел на практика се реализира мечтата за „виртуално клинично изпитване“ на ниво един пациент.¹² Вместо пациентът емпирично да бъде подлаган на няколко линии терапия с проба-грешка, първо в компютър се тестват десетки възможности и се избират терапии с най-вероятна ефективност. Разбира се, подобен подход изисква валидиране.

С разработването на сложни „агент“-базирани модели на туморна еволюция (където различни клетки – ракови, имунни, стромални – са агенти с правила за взаимодействие), има идея AI да оперира върху такива „цифрови близнаци“ на тумора. Чрез обучение и оптимизация AI може да тества хиляди терапевтични сценарии (различни лекарства, дози, последователности) върху цифровия модел и да подбере най-обещаващия за реалния пациент. Това е визионерско мислене, но някои компоненти вече се сглобяват. В Китай например се прави модел на пациента и се симулира отговор към панели от лекарства (макар още грубо, с машинно обучение върху пациентски мултиомика данни).

Важно е да се отбележи, че AI е толкова добър, колкото данните, с които разполага. Усилията за споделяне на данни (между болници, компании) и за стандартизация на биомедицинските данни ще определят успеха. Също „прозрачността“ е предизвикателство – когато AI препоръча нова мишена, трябва да има приемливо обяснение защо. Затова често се комбинират AI с класически методи: AI номинира, после биолозите анализират дали номинацията има логика. Като цяло, бъдещето, където AI постоянно анализира потока от публикувана литература и бази данни (включително неструктуриран текст) и поддържа актуална мрежова карта на рака, изглежда реалистично. Такъв AI би могъл да бъде в помощ на лекаря при всеки тежък случай и да казва: „Въз основа на всичко известно годнес този тумор при този пациент има най-уязвими точки A, B, C, съществуват лекарства X и Y, които покриват тези точки, предлагам да обмислите комбинация X + Y.“ Това би бил истински прецизиран систематичен подход. Първите примери за такъв подход вече се появяват.

AI-базирани платформи за виртуални персонализирани модели. Платформата за клетъчно симулиране, *Simulated Cell*. Представлява компютърно моделиране на клетъчна биология, базирана на AI (<https://turbine.ai/>). Тя е създадена с цел симулация на поведението на живи клетки чрез интегриране на многопластови мултиомни данни за клетъчната регулаторна мрежа. По същество платформата изгражда виртуален модел на клетка, който симулира вътрешните си-

гнални мрежи на ракови клетки, за да предскаже поведението при въздействие на терапии преди да бъдат извършени експерименталните изследвания в лабораторията. С помощта на *Simulated Cell* изследователите могат да предскажат не само кои комбинации от лекарства ще са синергични, но и кои молекули в мрежата служат като комбинирани специфични биомаркери, т.е. фактори, чието наличие или ниво на експресия модифицира ефекта от лекарствената комбинация. *Simulated Cell* намира приложение в онкологията за селекция на нови таргети, избор на биомаркери и по-добро определяне на терапевтични комбинации. Наскоро дигиталният модел на клетъчна симулация показва 50-67% точност в предсказване на ефекта на 20 лекарства върху 10 клетъчни линии, сравнявайки със стандартни *in vitro* тестове.

Caris Molecular Intelligence (Caris Life Sciences). Това е система, която разработва една от най-големите мултимодални бази данни, комбинира молекулярни и клинични резултати и прилага усъвършенствани AI-биоинформационни и машинно-обучаващи възможности за класифициране на рака на молекулярно ниво и за предсказване на отговора на пациента. Системата използва информация от геномика (NGS), протеомика (IHC), транскриптомика. От своя страна, AI интегрира данните и ги анализира с AI-експертна система, подкрепена с машинно обучение, за да генерира терапевтични препоръки. Използва се в онкологични клиники в САЩ и Европа за определяне на чувствителност към химио-, имуно- и таргетни терапии въз основа на протеинови маркери, мутации и експресия.

FoundationOne CDx. Одобрен е от FDA като първият и единствен цялостен геномен профилиращ тест за всички солидни тумори, включващ множество съпътстващи диагностични инструменти – данни от геномика, транскриптомика и протеомни показатели. При него AI-функция анализира мутации, микросателитна нестабилност, експресия на гени и сигнални пътища. Платформата *FoundationOne* съпоставя данните на пациенти с глобална база от тумори, лечения и клинични изпитвания и търси съвпадение между геномно-протеомни профили и успешни терапии при подобни случаи.

GPS Cancer (NantHealth). Това е уникален тест, който интегрира цялостно геномно секвениране (DNA), цялостно транскриптомно секвениране (RNA) и количествена протеомика чрез маспектрометрия, предоставяйки на онколозите цялостен молекулярен профил на рака на пациента за информиране на персонализирани стратегии за лечение. Тук AI се използва за идентифициране на онкогенни драйвъри и подходящи терапии, комбинирайки различни биомолекулярни слоеве. Тестът GPS Cancer е представен на ASCO 2025 и разширява възможностите за персонализирана медицина чрез интеграция на геномни и протеомни данни.

Платформа Oncobox. Използва транскриптомни данни за персонализиране на терапията при рак. Резултати от проспективно клинично проучване показват обещаващи резултати при пациенти с напреднало или метастатично заболяване. Oncobox предлага персонализиран избор на терапия при рак, като отчита молекулярните особености на туморите и оценява ефективността на таргетни и имунотерапевтични лекарства.¹³

През 2023 г. беше представена методологията CanSeer, която успешно прилага подобен персонализиран мрежов модел за пациенти с плоскоклетъчен белодробен карцином.¹⁴ CanSeer интегрира мутационния профил и РНК-секвенирането на пациента, за да настройва голяма сигнална мрежа, след което симулира ефектите на над 100 възможни лекарства (вкл. одобрени и експериментални) – индивидуално и по двойки. Тези препоръки, базирани на мрежовата логика, са в процес на допълнителна проверка, но демонстрират принципа: персонализираната мрежова медицина може да разкрие нестандартни, но ефективни терапии, за които стандартните подходи не биха могли да предвидят.

Персонализираният модел позволява също и проследяване на еволюцията на тумора. Например, ако след време пациентът развие резистентност, резултати от нова биопсия и новен мултиомен профил могат да се въведат в модела, който да покаже как се е променила туморната мрежа (кои пътища са активирани компенсаторно) и да предложи следваща линия терапия, таргетираща тези нови зависимости.

Това динамично адаптиране на лечението е особено важно при агресивни и метастатични болести като тройно негативния карцином на гърда или метастатичен колоректален карцином, където туморът бързо се променя под натиска на терапията.

Визията за бъдещето е, че всеки пациент ще има свой „цифров близък“ – детайлен биомолекулярен модел, на който лекарите ще могат да изпробват различни сценарии. Това ще направи възможно наистина персонализиране на онкотерапията, при която се таргетират конкретни уязвимости на туморната мрежа на човека. Разбира се, за достигането на тази визия остават практични препятствия – нужни са бързи и достъпни мултиомни тестове, валидирани симулационни платформи, както и одобрение от регулаторите. Но прогресът в последните 3-5 години показва ускорено увеличаване на броя на проучванията на цифрови аватари и комплексни комбинирани терапии.

В заключение, мултиомика анализи на туморни регулаторни мрежи вече променя начина, по който се разглежда рака. Вместо туморът да се възприема като сбор от отделни мутации, той се определя като разстроена система, която обаче има своите организиращи принципи и възлови зависимости. Чрез идентифициране на тези зависимости се отварят нови възможности за терапия. Предиизвикателствата са значителни, но с всяка нова технология и натрупани клинични данни мрежово насочената персонализирана онкология става реална визия.

Метадинамични мрежи за *in silico* еволюции на тумори

Моделът на метадинамичните мрежи (MDN) надграждат традиционните динамични модели. Той позволява вариации както в параметрите на мрежата, така и в началните състояния, за да се симулира клетъчна хетерогенност и адаптивни отговори на туморните клетки. Изследователите са разработили математически модели на резистентност, добавили са времеви параметри в системата, които дават възможност мрежата да се променя с течение на времето (meta-dynamic models). С други думи,

метадинамичните мрежи са „модел на модели-те“, в който динамиката може да се адаптира във времето. Докато класическите динамични модели описват как се променя състоянието във времето (туморна маса, популация от клетки и т.н.), метадинамичните модели позволяват и самите закони на еволюцията да се променят (например скорости на растеж, чувствителност към лекарства, взаимодействия между популации и др.).

В контекста на карцинома на гърда (ER+ тумор) комбиниране на CDK4/6 инхибитори и ендокринна терапия е стандартен терапевтичен подход. Въпреки това много пациенти развиват адаптивна резистентност, което ограничава дългосрочната ефективност на лечението. Използвайки MDN модели, изследователите могат да идентифицират механизми, чрез които туморните клетки адаптират сигналните си пътища, за да избегнат ефектите на терапията. Те могат да предскажат кои пациенти са по-склонни да развият резистентност и да разработят персонализирани терапевтични стратегии, показвайки силата на динамичното моделиране.

Еволюционните алгоритми (evolutionary algorithms, EA) се използват активно за моделиране на туморна еволюция, особено в контекста на мутации, клониране и резистентност под терапевтичен натиск. Те предлагат мощен начин да се симулира как туморът адаптира популацията си, подобно на еволюцията в биологията. Чрез симулации може да се изследват молекулни пътища за придобиване на селективно предимство на определени субпопулации на тумора под натиска на лечение и може да бъде изяснено кога неагресивни клоно стават доминантни след прилагане на определена терапия. Еволюционните алгоритми се прилагат и за изследване на динамиката на определена мутация, пътищата, по които тя определя терапевтична Еволюционни алгоритми се използват и за оптимизиране на терапевтични режими чрез използване на оптимални лекарствени дози, които забавят или предотвратяват резистентност.

Такива изследвания на *in silico* еволюции на туморите понякога дават изненадващи съвети – например при редуване на две терапии (А

и В) всяка резистентност може да се държи в шах. Резистентността към А създава чувствителност към В и обратно (концепция, известна като „drugs holiday“ или „епистатични взаимодействия между резистентности“). Това е умишлено прекъсване или спиране на дадена лекарствена терапия за определен период от време. Идеята е да се позволи на чувствителните към лекарството клетки да се възстановят и да изместят резистентните. При лечение на рак понякога туморните клетки развиват резистентност към дадена химиотерапия; прекъсването ѝ временно може да намали селективния натиск и да позволи на по-чувствителни клетки да се размножат отново, правейки лечението по-ефективно при подновяване. Епистазата описва взаимодействия между различни гени, при които ефектът на една мутация зависи от наличието на друга. В контекста на резистентности феноменът се отнася до това как различни мутации за устойчивост към лекарства си влияят една на друга. Разбирането на тези взаимодействия позволява да се оптимизира комбинирана терапия, да се планира ротация на лекарства (циклична терапия) и да се използва „drug holiday“ така, че да се насърчи естествена конкуренция между чувствителни и резистентни клетки.

Еволюционните метадинамични мрежи са предизвикателство пред персонализираната онкология, тъй като са необходими висококачествени входящи данни и наличие на много неизвестни биологични параметри и трудности при валидиране на динамиката в реално време. Еволюционните алгоритми имат голям потенциал за бъдещо развитие, когато ще се превръщат в ключов инструмент в прецизираната онкология, особено за предсказване на терапевтична резистентност, разработка на динамични терапевтични стратегии и за моделиране на хетерогенност и еволюция на тумора. Тук ще помогнат много неинвазивни техники (течна биопсия, функционални образни методи като PET, секвениране на посевки на свободно циркулиращи туморни клетки в кръвта). Ако се забележи, че туморът започва да развива нов клон, например MET-амплифициран, може да се добави MET-инхибитор, вместо да се чака растеж и клинично

влошаване. Такъв подход е вдъхновен от екологията и теорията на игрите – лекарят става не просто предписващ стандартна терапия по протокол, а стратег, който взаимодейства с еволюцията на тумора. Компютърните AI-модели ще са съветници, предвиждащи следващия ход на рака като шахматен опонент. Естествено, това практически е трудно и изисква честни тестове, регулаторно одобрение на мрежови промени и наличност на много лекарства. Но се правят първи стъпки: някои клиници вече имат тежко болни пациенти, при които постоянно вземат проби и коригират курса. С времето и особено ако биоинформатиката и автоматизацията улеснят анализите, динамичният подход може да се интегрира. Именно динамиката и адаптивната природа на рака прави терапията толкова трудна. Системната биология учи, че трябва да се противодейства на динамиката с динамика – бърза интервенция срещу бързата еволюция на тумора. Може би най-добрата метафора е борбата с вирусите – грипният вирус се променя всяка година и всяка година ваксината се адаптира към нови варианти. По сходен начин в бъдеще ракът на даден пациент може да се счита за подвижна цел, изискваща постоянно обновяване на терапията.

Мрежова терапия на тумори

Мрежова терапия („network-based therapy“) на тумори е иновативен подход, който надхвърля таргетирането на единични молекули и вместо това се стреми да модулира цялостни биологични мрежи – сигнални, метаболитни, епигенетични и клетъчни комуникационни мрежи.¹⁵ Този подход разпознава, че ракът не е резултат само от мутации, а от системно пренареждане на клетъчни мрежи, които създават патологична стабилност. Основни концепции на мрежовата терапия са изброени по-долу.

Терапевтично таргетиране на „възли“ и „хъбове“. Възлите в биологична мрежа обикновено представляват гени, протеини или групи молекулярни единици. Всеки възел е част от по-голяма система – например сигнална верига, метаболитен път или регулаторна мрежа. Хъбовете са високо свързани възли, които играят

ключова роля в стабилността на цялата мрежа. Те често са централни протеини в сигналните пътища, онкогени или супресорни гени, точки на интеграция на няколко пътя, често необходими за преживяемостта на раковите клетки. Терапията цели да блокира ключови хъбове, да разруши патологични субмодули или да рестартира нормални мрежови конфигурации на туморите. Мрежовата терапия се различава от таргетната терапия по някои специфични характеристики.

Мултитаргетна интервенция. Целта е, вместо една молекула, да се атакуват свързани възли с комбиниране на лекарства. Това ще помогне да се избегне резистентност, тъй като се пречупва цяла функционална ос.

Синергия и антагонизъм. AI се използва за изчисляване на мрежова синергия (терапии, които усилват ефекта си). Някои възли се активират само в конкретен контекст (хипоксия, възпаление), което изисква персонализиран анализ.

Предимствата на мрежовата терапия са следните: надхвърля линейните модели, намалява риска от бърза резистентност и е персонализирана според „мрежовия подпис“ на пациента. Нейното развитие зависи от въвеждането на нови технологии за виртуално тестване на терапевтична ефективност.

Дигитален близък на туморната мрежа, Digital twins. Цифровият двойник на туморната мрежа представлява високо прецизиран, персонализиран виртуален модел на туморната биология на конкретен пациент, който включва мултиомика данни (геном, транскриптом, протеом и фосфопротеом, епигеном, имуномика), микрооколна среда, клетъчна хетерогенност, мрежова реконструкция, клетъчни взаимодействия и мрежова динамика. Това е новаторска концепция, която използва изкуствен интелект, биоинформатика и системна биология, за да симулира как туморът ще реагира на различни терапии преди те да се приложат в реалността.¹⁶ Тези данни се събират от пациента и се изгражда персонализирана мрежова карта (с активни сигнални модули, възли, хъбове, уязвими точки). Извършва се моделиране на мрежовата динамика във времето под натиска на терапията. Изкуствен интелект симулира различни лекарствени комби-

нации. Прави се оценка на вероятност за успех, резистентност, синергия. В бъдеще „цифровите двойници“ ще станат основа на персонализираната онкология, ще бъдат използвани в реално време за вземане на терапевтични решения и ще комбинират времеви данни, които се състоят в измерване на мултиомика параметри през определен интервал от време и AI.

Мрежови подход за персонализирана превенция

Мрежови биомаркери. Един от най-обещаващите аспекти на мрежовия подход е ранната детекция на рака чрез комплексни биомаркери, базирани на мрежови сигнатури. Традиционно скринингът разчита на единични биомаркери (напр. PSA за простата, CA-125 за яйчници), които обаче често се характеризират с недостатъчна специфичност и чувствителност. Мрежовите биомаркери представляват групи от свързани биологични показатели, чиито колективни изменения сигнализируют наличието на ранен тумор или преканцерозно състояние.¹⁷ Например при изследване на начален карцином на хранопровод учените идентифицират 12-генен модул (епигенетични мрежа), който при метилиране предсказва прогресия от предракови лезии (Barrett-ов хранопровод) към инвазивен карцином.¹⁸ Гените са включени в системен епигенетичен модул и действат в мрежа. Определянето на този епигенетичен модул има висока прогностична стойност ($AUC > 0.85$). Интеграцията с AI/машинно обучение позволява предсказване на риска при отделни пациенти. Нови изследвания разкриват, че друг епигенетичен модул, центриран около хемокиновия ген *CCL20* с промени в профила на метилиране, може даже да бъде открит в слюнката на пациенти с аденокарцином на хранопровод (ЕАС). Това изследване предлага възможност за неинвазивен мрежови биомаркер за ранно откриване на заболяването.¹⁹ Резултатите демонстрират потенциала на мрежовите биомаркери да откриват „отпечатъка“ на тумора далеч от самия него чрез системни промени в циркулиращи молекули.

Динамични мрежови биомаркери (DNB). Представляват новаторски подходи в биоме-

дицината, които се използват за ранно предсказване на критични преходи, т.е. моменти, в които дадена биологична система (напр. клетка или тъкан) се трансформира от нормално състояние към заболяване, включително рак.^{20, 21} По правило DNB не са единични гени или протеини, а динамични мрежови структури – група от възли (гени/протеини), които показват координирано поведение, променят вариацията и корелациите си преди голяма фазова промяна (напр. преди клетъчна трансформация), стават нестабилни, което сигнализира за предстоящ критичен преход. Имам следните ключови характеристики: висока вътрешна свързаност (корелация) между членовете на групата, голяма вариация в експресията на възлите (нестабилност), ниска корелация с външни възли – мрежата става все по-изолирана. Тези три условия сигнализируют, че системата се намира на ръба на критичен преход (например от предраково състояние към инвазивен карцином).

Персонализирана превенция на онкологични мрежи. Персонализираната превенция е следващият логичен етап след оценка на риска за мрежови профил на индивида. Идеята е, че всеки човек има уникална комбинация от генетични вариации, епигенетични профили и дори особености на микробиома и имунната система, които формират неговата „мрежова податливост“ към определени ракови заболявания. Чрез мащабни проучвания на хиляди здрави хора с висок генетичен риск за туморогенеза учените започват да очертават такива профили. Персонализираната стратегия за превенция би означавало адаптиране на начина на живот, медикаментозна превенция или засилен скрининг според конкретния профил. Например при даден индивид, ако мултиомика анализ покаже хронично активиране на възпалителни пътища (което мрежово се свързва с повишен риск от коло ректален карцином), могат да се препоръчат противовъзпалителни средства или диетични промени с профилактична цел. В друг случай човек с наследствени мутации, засягащи ДНК-ремоннтните мрежи, би могъл да се възползва от по-ранен и чест скрининг за определени тумори, както и от профилактични мерки (напр. ендоскопско отстранявания на полипи, превантив-

на хирургия при много висок риск). Тук AI отново ще играе роля за определяне на индивидуалния риск, интегрирайки множество показатели и ще предложи оптимизирани превантивни планове. Макар тази област да е в начален стадий, концепцията е подкрепена от нарастващи данни, че комбинирането на геномна информация с фактори като начин на живот и коморбидности може значително да подобри стратификацията на риска. Целта е да се премине от универсални препоръки към индивидуализирани превантивни решения, с които ракът да бъде предотвратен или открит възможно най-рано.

Мрежова фармакология в онкологията

В областта на лечението мрежовата фармакология предлага нова концепция за по-ефективна и устойчива терапия на рака. Традиционните методи за откриване на лекарства разчитат главно на *in vitro* скрининг на лекарства и *in vivo* експерименти с животни. Тези подходи са много скъпи, трудоемки и отнемат дълго време до създаване на ново лекарство. Парадигмата за разработване на лекарства претърпя значителни промени с широкото приложение на мултиомика технологии. Това доведе до появата на мрежова фармакология – иновативен метод за разработване и откриване на лекарства.²²

Традиционната стратегия „едно заболяване – една мишена – едно лекарство“ често се проваля при комплексни болести като рак, тъй като блокирането на единичен таргет може да бъде компенсирано от други пътища в мрежата. Затова мрежовата фармакология се пренасочи към многоцелеви подход: разработване на лекарства, действащи на повече от един възел, или рационално комбиниране на няколко терапии, които удрят различни ключови възли в раковата мрежа. Мрежовата фармакология разглежда лекарствата като агенти, взаимодействащи с множество молекулни мишени в биологичната мрежа, което позволява по-ефективно лечение на сложни заболявания чрез модулиране на цели мрежови модули, а не само на единични протеини.²³ Чрез комбиниране на геномни, протеомни

и метаболомни данни мрежовата фармакология изгражда подробни мрежи на взаимодействия, които помагат за идентифициране на ключови възли и пътища, свързани с патогенезата на заболяванията. Чрез анализ на биологични мрежи учените вече идентифицират „възлови точки“ (хъбове) – протеини, без които мрежата не може да функционира нормално. Използвайки мрежови модели, са проведени хиляди *in silico* скрининг изследвания на възможни комбинации на лекарства, за да се определи кои от тях потискат критични мрежови маршрути за оцеляване на тумора. В клиничната практика това се проявява като тенденция към комбинирана таргетна терапия – например едновременно прилагане на BRAF- и MEK-инхибитори при кожен меланом за преодоляване на бързата резистентност или комбиниране на ендокринна терапия с CDK4/6-инхибитори при карцином на гърда. Мрежовата фармакология разширява терапевтичния арсенал срещу рака, като позволява по-информирано разработване на терапии, които отчитат сложността на заболяването и целият паралелно обезоръжаване на няколко критични пътя в тумора.

Дългосрочно управление на рака като хронично заболяване

Комбинацията от по-ранно откриване, персонализирана превенция и многоцелеви терапии открива пътя към дългосрочно управление на рака като хронично контролируемо заболяване. Тук концепцията е, че вместо стремежът да бъде пълно елиминиране на всяка ракова клетка (което често е невъзможно за напреднали тумори), целта е да се поддържа туморът под контрол – в състояние, съвместимо с добър живот на пациента за максимално дълъг период. Мрежовият подход е особено подходящ за тази цел, тъй като разглежда рака като динамична екосистема, с която може да се взаимодейства, вместо като статичен враг, който трябва да бъде унищожен изцяло. Иновативните подходи в мрежовата онкология са насочени към трансформиране на рака в управляем процес – подобно на хронични заболявания като диабет или СПИН,

БЪДЕЩЕТО НА МРЕЖОВАТА ОНКОЛОГИЯ

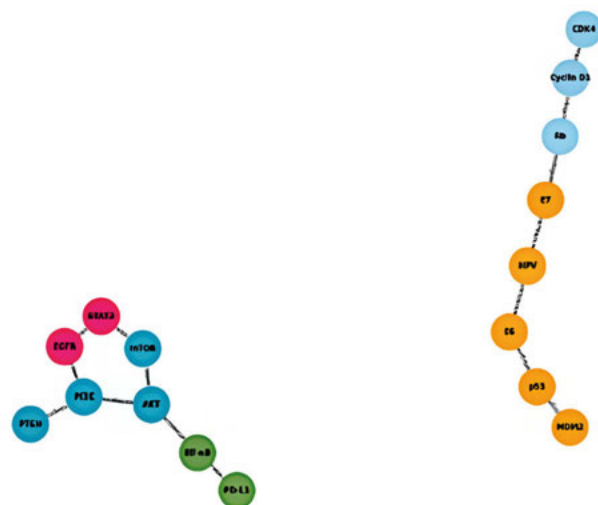
които някога са били смъртна присъда, а днес с комбинирани терапии се държат с десетилетия под контрол. Неслучайно експерти посочват, че бъдещето на онкологията е в „поддържане“ на рака, а не непременно в тоталното му излекуване при всеки случай. С помощта на мрежово-базираните стратегии, редовен мониторинг и гъвкави терапевтични режими е реалистично да бъде постигната дългосрочна ремисия или стабилизация дори на напреднали тумори.

Мрежово-базираните подходи вече дават конкретни плодове в онкологията. Например Ракова карта на зависимостите (Cancer Dependency Map) бе създадена като глобален проект, който използва системна биология и функционални геномни екрани, за да картографира уязвимите възли (генетични уязвимости) във всеки туморен тип.²⁴ Това доведе до откриване на нови терапевтични мишени и комбинации, които иначе биха останали скрити. Нови лекарства, открити чрез мрежови анализи, също навлизат в клиниката, например пренасочване/препозициониране на антидепресанта *maprotiline* като потенциален инхибитор на онкогенен възел, какъвто е (SPOP, Speckle-type POZ Protein). Това е част от модерния подход в онкологията, който включва използване на вече одобрено лекарство за нови показания, включително рак. В същото време натрупаният опит изважда най-вече и много предизвикателства. Едно от тях е нуждата от по-добра интерпретация и визуализация на сложните мрежови данни, така че клиницистите лесно да извличат смислена информация. Друго предизвикателство е осигуряването на репрезентативни данни. Много от настоящите мултиомика бази данни идват от развити страни и академични центрове, докато, глобално погледнато, има популации, за които няма данни. Това трябва да се преодолее, за да бъдат AI-моделите универсално приложими.

От друга страна обаче, напредъците в науките перспективите са изключително вълнуващи. Развитието на AI ще позволи по-добро предсказване на мрежови реакции на тумора и на еволюционните му тенденции, което ще подобри планиране на терапии. Мултиомика технологията продължава да се усъвършенства – вече се говори за интеграция на радиомика (извличане

на характерни черти от медицински образи) с геномни и протеомни мрежи, което да даде още по-цялостна картина на заболяването. Създаването на общодостъпни „карти на болестта“ за различни видове рак, обединяващи знанието за всички известни взаимодействия и механизми, ще служи като основа за разработване на нови хипотези и предлагане на индивидуализирани терапевтични планове.

В дългосрочен план мрежово-базираната онкология има значителен потенциал не само за разработване на по-ефективни терапии, но и за превръщане на рака в предвидимо и контролируемо заболяване. Чрез системно разбиране на „раковата вселена“ – гени, пътища, клетки и влияния помежду им – медицината ще може да стигне до по-интелигентни интервенции. Така с интеграцията на системна медицина, еволюционна геномика и превантивна мрежова стратегия бъдещето на борбата с рака се очертава като по-прозорливо, персонализирано и устойчиво – едно бъдеще, в което болестта ще бъде



Фигура 7. Графична визуализация на туморна мрежа при КМШ. Модули (подмрежи), оцветени по сигнални пътища:

- HPV-път – включва вирусни протеини и тумор-супресори (напр. p53, Rb)
- PI3K/AKT/mTOR – ключов за растеж и преживяемост на клетките
- Клетъчен цикъл – контролира деленето на клетките
- EGFR/STAT3 – участва в растеж и ангиогенеза
- Имуносупресия – регулира избягване от имуен отговор (NF-κB → PD-L1)

управлявана на всички нейни нива и ще бъде гържана под контрол в полза на пациента.

Мрежова характеристика на карцином на маточна шийка (КМШ)

Причинява се основно от HPV инфекция (Human papillomavirus), но прогресията му включва множество генетични и епигенетични

промени, които оформят сложна мрежа от клетъчни взаимодействия (Фиг. 7, Табл. 2).

Терапевтично таргетиране на „възли“ и „хъбове“ в мрежата на КМШ. Мрежовата терапия може да включва пряко атакуване на хъбове чрез използване на малки молекули или антитела срещу ключови протеини (например EGFR-инхибитори, mTOR-инхибитори) и насочване към вирусно-медирувани протеини (например инхибиране на E6/E7). Друг терапевтичен подход може да бъде дестабилизирана онкомрежата: на прицел са

Таблица 2. Характеристика на туморната мрежа при КМШ

Примери за важни възли и хъбове		
Компонент	Роля	
p53	Туморен супресор, често потискан от HPV E6 протеин	
Rb	Регулатор на клетъчния цикъл, цел на HPV E7 протеин	
PI3K/AKT/mTOR път	Често активиран в напреднал стадий	
NF-κB	Регулатор на възпаление и преживяемост на клетките	
STAT3, EGFR	Важни хъбове в пролиферацията и ангиогенезата	
Биологично значение на мрежовите компоненти		
Мрежови компонент	Роля в DNB контекст	
p16, Ki-67	Пролиферационни маркери, използвани клинично	
E2F транскрипционни фактори	Контролират клетъчния цикъл	
STAT3, NF-κB	Сигнална мрежа, свързана с възпаление и трансформация	
miRNA модули	Участват в регулацията на нестабилност и контрол на хъбове	
Примери за мрежови биомаркери		
Тип биомаркер	Пример	Роля
HPV интеграция	E6/E7 експресия + p53 потискане	Вирусен „драйвър“ на трансформация
Генна мрежа	p53–MDM2–CDK4–Cyclin D1	Регулация на клетъчен цикъл
Сигнални пътища	PI3K/AKT/mTOR, EGFR/STAT3	Преживяемост, растеж, ангиогенеза
Имуно-модулатори	NF-κB, PD-L1	Избягване на имунен отговор
miRNA модули	miR-21, miR-34a	Посттранскрипционна регулация на хъбове
Примерен сценарий за динамични мрежови биомаркери (DNB)		
CIN1	стабилна мрежа, ниска вариация	
CIN2 → CIN3	активиране на DNB: повишена вариация в група от възли (напр. E2F1, p16, Ki-67, STAT3, Cyclin E)	
Инвазивен рак	стабилизирана нова мрежа (злокачествена аттракторна мрежа)	

Примери за важни възли и хъбове	
Компонент	Роля
Приложения на DNB в персонализирана превенция	
Приложение	Пример
Предикция на трансформация	DNB сигнал от CIN2 към CIN3 → засилено наблюдение
Оценка на ефект от терапия/ваксина	Проследяване дали DNB-индекс се стабилизира след интервенция
Индивидуален риск	Жени с активни DNB в течна биопсия могат да бъдат наблюдавани или третираны проактивно

Таблица 3. Примерни терапии в разработка

Целеви възел/хъб	Терапия	Състояние
EGFR	<i>Erlotinib, Cetuximab</i>	Клинични изпитвания
PI3K/АКТ	<i>Alpelisib, Vuparlisib</i>	Изпитвания за гинекологични карциноми
HPV E6/E7	Терапевтични ваксини, CRISPR подходи	Преклинична фаза
PD-1/PD-L1	Имунотерапия (напр. <i>Pembrolizumab</i>)	Одобрена за напреднал стадий

хъбове, което води до колапс на мрежата и така се елиминира възможността за компенсация чрез алтернативни пътища. Възможна терапия е да се рестартират тумор-супресорни възли, например активиране на p53 чрез потискане на неговите инхибитори (например MDM2) и да се възстанови нормален Rb-път. Друг модерен подход се базира на синтетична леталност: ако един възел е дефектен (например мутация в *PIK3CA*), то се таргетира друг възел, чието инхибиране води до смърт само в присъствие на първата мутация (Табл. 3).

Заклучение

Съвременната мрежова онкология бележи радикална промяна в начина, по който се изследва, разбира и лекува ракът. Вместо фокусът да бъде единствено върху индивидуални гени или протеини, този подход разглежда раковите заболявания като системни нарушения в сложни биомолекулярни мрежи. Чрез картографиране на ключови възли, хъбове, функционални модули и динамични преходи мрежовата онкология осигурява интегративен контекст за таргетиране на уязвими точки в системата на туморната устойчивост. Тези стратегии позволяват нов тип терапевтично мислене: не непременно туморът да

бъде елиминиран, а да бъде ограничена неговата еволюционна гъвкавост и предотвратен критичния преход към метастазиране. Подходи като инхибиране на онкогенни хъбове, реставрация на мрежови супресори, репозициониране на лекарства и индуциране на контролирана нестабилност могат да трансформират агресивни форми на рак в хронично управляеми състояния.

В бъдеще съчетаването на динамични мрежови модели, AI и реално-времеви биомаркери ще позволи адаптивни, индивидуализирани терапии, насочени към запазване на биологичната стабилност, а не просто към цитотоксичност. Мрежовата онкология не само променя тактиката в борбата с рака, а преосмисля самата цел: от излекуване към дългосрочен контрол, с акцент върху качество и продължителност на живота.

Литература

- Schott M, Leon-Perinan D, Spendiani E, et al. Open-ST: High-resolution spatial transcriptomics in 3D. *Cell* 2024; 187(15): P3953-3972. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.055>
- Attias M, Alvarez F, Al-Aubodah TA, et al. Anti-PD-1 amplifies costimulation in melanoma-infiltrating Th1-like Foxp3+ regulatory T cells to alleviate local immunosuppression. *J Immunother Cancer* 2025; 13 (1): e009435. doi: 10.1136/jitc-2024-009435

3. Sozanska A, Pescia C, Thomas E, et al. Entering the era of spatial transcriptomics: opportunities and challenges for pathology. *Diagn Histopath* 2025; 31(5): 257-266. doi.org/10.1016/j.mpdhp.2025.03.001
4. Moffitt JR, Zhuang X. RNA Imaging with Multiplexed Error-Robust Fluorescence In Situ Hybridization (MER-FISH). *Methods Enzymol* 2016; 572: 1-49. doi: 10.1016/bs.mie.2016.03.020
5. Navin N, Kendall J, Troge J, et al. Tumour evolution inferred by single-cell sequencing. *Nature* 2011; 472: 90–94. https://doi.org/10.1038/nature09807
6. Jin W, Pei J, Roy JR, et al. Comprehensive review on single-cell RNA sequencing: A new frontier in Alzheimer's disease research. *Ageing Res Rev* 2024; 100: 102454. doi: 10.1016/j.arr.2024.102454
7. Radhakrishnan V, Kaifi JT, Suvilesh KN. Circulating tumor cells: How far have we come with mining these seeds of metastasis? *Cancers (Basel)* 2024; 16 (4): 816. doi: 10.3390/cancers16040816
8. Wu X, Yang X, Dai Y, et al. Single-cell sequencing to multi-omics: technologies and applications. *Biomark Res* 2024; 12: 110. https://doi.org/10.1186/s40364-024-00643-4
9. Valous NA, Popp F, Zörnig I, et al. Graph machine learning for integrated multi-omics analysis. *Br J Cancer* 2024; 131: 205-211. https://doi.org/10.1038/s41416-024-02706-7
10. Ehlen L, Schmueck-Henneresse M. The rise of patient avatars in precision oncology. *Nat Biotechnol* 2024; 42: 1173-1174. https://doi.org/10.1038/s41587-024-02335-8
11. Chen S, Xu H, Guo C, et al. Editorial: The role of multi-omics variants in tumor immunity and immunotherapy. *Front Immunol* 2022; Sec. Cancer Immunity and Immunotherapy Vol. 13. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1098825
12. Xu J, Wiley HS, Sauro HM. Generating synthetic signaling networks for in silico modeling studies. *J Thor Biol* 2024; 593: 111901. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2024.111901
13. Sorokin M, Garazha A, Suntsova M, et al. Prospective trial of the Oncobox platform RNA sequencing bioinformatic analysis for personalized prescription of targeted drugs. *Computers in Biology and Medicine* 2025; 187: 109716. https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2025.109716
14. Butt RN, Amina B, Sultan MU, et al. CanSeer: A translational methodology for developing personalized cancer models and therapeutics. *Sci Rep* 2025; 15: 15080. https://doi.org/10.1038/s41598-025-99219-x
15. Cheng F, Kovács IA, Barabási AL. Network-based prediction of drug combinations. *Nat Commun* 2019; 10: 1197. https://doi.org/10.1038/s41467-019-09186-x
16. Attaran M, Celik BG. Digital Twin: Benefits, use cases, challenges, and opportunities. *Decision Analytics J* 2023; 6: 100165. https://doi.org/10.1016/j.dajour.2023.100165
17. Jaskulski S, Nuszbaum C, Michels KB. Components, prospects and challenges of personalized prevention. *Front Public Health* 2023; 11: 1075076. doi: 10.3389/fpubh.2023.1075076
18. Ergun P, Kipcak S, Bor S. Epigenetic alterations from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (9): 7817. doi: 10.3390/ijms24097817
19. Maity AK, Stone TC, Ward V, et al. Novel epigenetic network biomarkers for early detection of esophageal cancer. *Clin Epigenet* 2022; 14: 23. https://doi.org/10.1186/s13148-022-01243-5
20. Jaskulski S, Nuszbaum C, Michels KB. Components, prospects and challenges of personalized prevention. *Front Public Health* 2023; 11: 1075076. doi: 10.3389/fpubh.2023.1075076
21. Aihara K, Liu R, Koizumi K, et al. Dynamical network biomarkers: Theory and applications. *Gene* 2022; 808: 145997. https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145997
22. Liu Y, Zhang S, Liu K, et al. Advances in drug discovery based on network pharmacology and omics technology. *Current Pharm Anal* 2024; 1: 33-43. https://doi.org/10.1016/j.cpan.2024.12.002
23. Chandran U, Mehendale N, Patil S, et al. Network pharmacology. *Innovative Approaches in Drug Discovery* 2017: 127–64. doi: 10.1016/B978-0-12-801814-9.
24. Arafeh R, Shibue T, Dempster JM, et al. The present and future of the Cancer Dependency Map. *Nat Rev Cancer* 2025; 25: 59-73. https://doi.org/10.1038/s41568-024-00763-x.

**МОЛЕКУЛЯРНИ ПАТОГЕНЕТИЧНИ МЕХАНИЗМИ
НА HPV-АСОЦИИРАН КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА**

Любомир Балабански, дбн

Медицински център *Полимед* – София

МОЛЕКУЛЯРНИ ПАТОГЕНЕТИЧНИ МЕХАНИЗМИ НА HPV-АСОЦИИРАН КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

Любомир Балабански, дбн

Медицински център *Полимед* – София

ОБЗОР

Добре известен факт е, че персистиращата инфекция с високорискови типове на човешки папиломавирус (HPV) е ключов фактор в развитието на цервикална канцерогенеза. Сама по себе си HPV-инфекцията не е достатъчна за инициране на карцином на маточната шийка (КМШ) – съвкупност от други молекулярни процеси и взаимодействия са необходими по време на инкубационния период на вируса в цервикалния епител на гостоприемника. Успешната интеграция на HPV-генома в човешкия геном води до инактивация на вирусния протеин E2. Докато е функционален, E2 играе роля на репресор на онкопротеини E6 и E7 – основни оръжия с трансформационен неопластичен потенциал в арсенала на HPV. Свърхекспресията на тези вирусни протеини инактивира два ключови тумор-супресорни протеина в инфектираната клетка – TP53 и RB1. Множество други взаимодействия на вирусните онкопротеини E6, E7 и E5 с разнообразни клетъчни белтъци имат своя принос в продължителния механизъм на цервикална канцерогенеза, засягайки нормалната регулация на важни сигнални пътища, свързани с клетъчна пролиферация, поправка на ДНК-повреди, имунна система, апоптоза и метаболизъм. С течение на времето тази молекулярна дерегулация в HPV-инфектираните клетки благоприятства за постепенно натрупване на соматично възникнали генетични и епигенетични промени в гостоприемника, които кумулативно спомагат прехода от цервикална интраепителна неоплазия към инвазивен карцином. Настоящата статия обсъжда ключови молекулярни събития, участващи в туморогенезата на КМШ.

Увод

По данни на Световната здравна организация карциномът на маточната шийка (КМШ) е четвърто по честота онкологично заболяване сред жени в световен мащаб, като само през 2022 г. са отчетени приблизително 660 000 новодиагностицирани случая и 350 000 смърт-

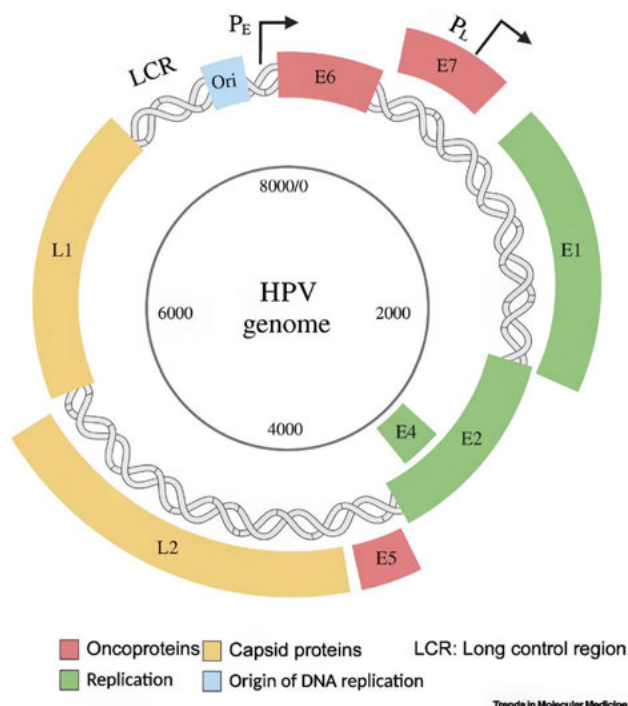
ни случая.¹ Най-високи нива на заболяемост и смъртност от КМШ се наблюдават в страни с ниски и средни доходи. Сред основните причини за това са липса на достъп до национални програми за HPV-ваксинация и масов скрининг, по-ограничен достъп до терапия, наред с други социално-икономически фактори и неравенства. Основни рискови фактори за развитие на заболя-

ването са ниският икономически статус, лоша лична и сексуална хигиена, мотлонопушене, ранното начало на сексуална активност и наличие на множество сексуални партньори.² Полово предаваният човешки папиломавирус (HPV) е водещ етиологичен фактор в процеса на канцерогенеза на маточната шийка, като HPV-специфична ДНК се открива в приблизително 95% от злокачествените цервикални лезии.³ Персистиращи инфекции с високорискови генотипове на HPV могат да предизвикат трансформация на нормални клетки в предракови лезии, които впоследствие да прогресират до инвазивен карцином. Макар асоциацията между HPV и риска от развитие на КМШ да е всеизвестна, далеч по-малко се знае от клиницистите за естеството на молекулярните патогенетични механизми зад многостъпковия процес на HPV-индуцирана туморогенеза, които се разглеждат детайлно в настоящия обзор.

Човешки папиломавирус

Човешкият папиломавирус е малък, необвит, двуберижен ДНК-вирус от семейството *Papillomaviridae* с геном от около 8000 нуклеотидни бази (8 Kb). Геномът на HPV кодира само 8 протеина, като всеки от тях играе важна роля в жизнения цикъл на вируса и в трансформацията на клетките на човешкия гостоприемник в ракови клетки. Това са имената и основните функции на осемте вирусни HPV протеина:² E1: репликация и транскрипция на вирусна ДНК; E2: репликация на вирусна ДНК, апоптоза, транскрипционен репресор на E6/E7; E4: репликация на вирусна ДНК; E5: имунен супресор; E6: деградация на p53, промяна в регулацията на клетъчния цикъл, резистентност към апоптоза; E7: деградация на pRb, повторно навлизане в S-фаза на клетъчния цикъл, свръхекспресия на p16; L1: основен вирусен капсиден протеин; L2: второстепенен вирусен капсиден протеин (Фиг. 1).

Човешките папиломавируси се подразделят на различни подтипове в зависимост от геномни вариации, водещи до различна аминокиселинна последователност в кодираните протеини. Международният референтен център за HPV (IHRC) отговаря за анализ и сравнение на геномите на



Фигура 1. Визуализация на двуберижен ДНК-геном на HPV с осемте му протеина и техните функции⁴

различните HPV-типове, за назначаване на номер на всеки новооткрит HPV-тип, както и за поддържане на референтен клон за изследователски цели.⁵ Справка към юли 2025 г. показва, че в базата данни на IHRC има 225 официално идентифицирани и класифицирани типа HPV.⁵ Тези типове са категоризирани в пет рода: алфа (α) – 65 типа; бета (β) – 54 типа; гама (γ) – 102 типа; мю (μ) – 3 типа и ню (ν) – един тип. За да се опише нов HPV-тип, трябва да се наблюдава поне 10% разлика в нуклеотидната последователност на ген L1 спрямо този на който и да е друг HPV-тип.⁶

Всеки HPV-тип носи свои генетични характеристики, които предопределят и специфичен механизъм на патогенеза и онкогенен потенциал, въз основа на който типовете се разделят на високо- и нискорискови. Високорисковите HPV са асоциирани с мукозни инфекции, а нискорисковите – с кожни лезии. Нискорисковите типове, например HPV 6, 11, 42, 43 и 44, са свързани главно с доброкачествени лезии; често причиняват брадавици и далеч по-рядко се откриват в злокачествени тумори.⁷ За разлика от тях високорисковите HPV-типове, като HPV 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68

и 70, са асоциирани с риск от лезии на маточната шийка. Метаанализ на данни за разпространение на отделни HPV-типове, включващ общо 243 проучвания и 30 848 случая на инвазивен КМШ, установява, че делът на инвазивен КМШ, възникнал вследствие на HPV16 и/или HPV18 инфекция (HPV16/18), варира между 68% и 82% във всички региони на света.⁸ Дванадесетте най-често срещани HPV-типа при инвазивен КМШ в низходящ ред на разпространение са HPV16 (57%), 18 (16%), 58, 33, 45, 31, 52, 35, 59, 39, 51 и 56.⁸ Друг метаанализ, обобщаващ данни от 14 595 случая на инвазивен КМШ и 7094 случая на високостепенни плоскоклетъчни интраепителни лезии (HSIL), също стига до подобни заключения за разпространение и онкогенен потенциал на различни HPV типове, като установява, че приблизително 70% от случаите на КМШ и 50% от CIN 3 лезиите се развиват в резултат на персистираща инфекция с HPV16 или HPV18.⁹ Тези, както и редица други проучвания, определят HPV16 и 18 като най-високорискови типове.

Систематичен преглед, включващ 1174 проучвания с общо 111 902 случая с HPV-позитивен инвазивен КМШ и 2 755 734 проби с нормална цервикална цитология, асоциира общо 17 HPV типа с риск от КМШ, като коефициентът на шанс (OR) варира широко – от 48.3 (95% CI 45.7-50.9) за HPV16 до 1.4 (95% CI 1.2-1.7) за HPV51.¹⁰ Установява се, че HPV16 има най-висок глобален атрибутивен дял (AF) – 61.7%, следван от HPV18 (15.3%), HPV45 (4.8%), HPV33 (3.8%), HPV58 (3.5%), HPV31 (2.8%) и HPV52 (2.8%). Атрибутивният дял (AF), известен още като популационно атрибутивен риск, е епидемиологичен параметър, който количествено оценява въздействието на конкретна експозиция върху болестното бреме в дадена популация. Останалите карцином-асоциирани типове (HPV35, 59, 39, 56, 51, 68, 73, 26, 69 и 82) имат комбиниран глобален AF от 5.3%.¹⁰ Атрибутивните дялове за комбинациите HPV16/18 и за комбинацията HPV16,18,31,33,45,52,58 са най-ниски в Африка (съответно 71.9% и 92.1%) и най-високи в Централна, Западна и Южна Азия (съответно 83.2% и 95.9%). Високите проценти категорично демонстрират, че HPV е в основата на етиологията и патогенезата на КМШ в световен план.

Избягване на имунния отговор при HPV-инфекция

Прогресията на HPV-инфектирани епителни клетки към инвазивен карцином е продължителен и многостъпков процес, свързан с акумулация на ДНК-алтерации в гените на клетките на човешкия гостоприемник. Тези изменения включват както генетични, така и епигенетични промени в широк набор от промотогени и тумор-супресорни гени. Човешките папиломавируси, както и други папиломавируси, притежават уникален механизъм на инфекция, който вероятно еволюционно е адаптиран така, че да ограничава инфекцията само до базалните клетки на стратифицирания епител – единствената тъкан, в която тези вируси могат да се репликират.¹¹ За да иницира инфекцията, вирусът трябва да се интегрира в клетката на гостоприемника, където да използва вътреклетъчните ресурси за своята репликация. По правило HPV се свързва чрез основния капсиден протеин L1 с хепаран сулфат-протеоглигани (HSPGs), разположени върху участъци от базалната мембрана, които са уязвими след епително увреждане (микротравма или абразия). В този момент вирусът трябва да избегне човешката имунна система, за да осигури непрекъснатата си репликация в базалните епителни клетки. При вземане на превес спрямо имунната система вирусът започва разпространението си в цервикалните клетки, създавайки комплексна молекулярна микросреда, предразполагаща за началните фази на неопластични процеси.¹² Тези промени първоначално водят до предракови лезии от стадий CIN 1 (наличие на атипични клетки само в долна една трета на цервикалния епител). Повечето HPV-инфекции се елиминират от механизмите на имунната система (вроден плюс придобит имунитет). От друга страна, CIN 1 лезиите, които не регресират, могат да прогресират до CIN 2/3 в рамките на 2-3 години след инфекция¹³, като преходът до инвазивен карцином може да отнеме поне 10-12 години¹⁴. До голяма степен тези периоди зависят от състоянието на имунитета на гостоприемника.

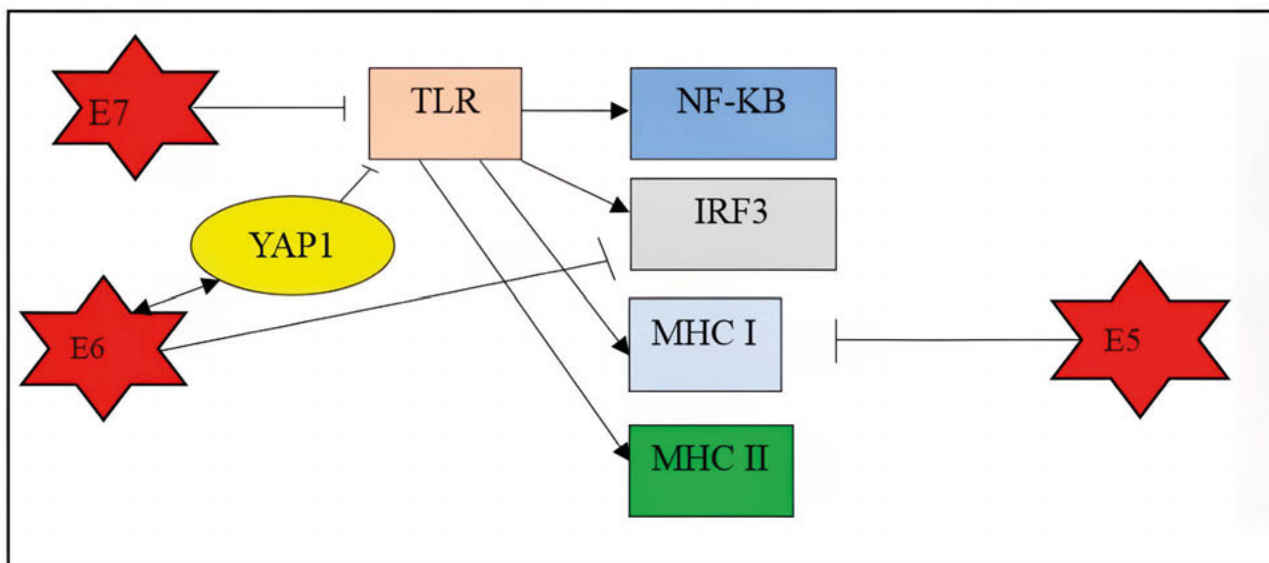
Първата линия на битка между HPV и човек е на ниво имунна система. При детекция на

вируса клетката гостоприемник активира врождения и адаптивния имунитет, които се контролират от главния комплекс за хистосъвместимост (МНС) клас I и II. Още с навлизането си в епитела HPV активира механизмите на врожден имунен отговор на гостоприемника. Макрофагите, клетките на *Langerhans* и NK-клетките се опитват да потиснат HPV-инфекцията чрез експресия на toll-like рецептори (TLR).¹⁴ В човешките клетки TLR играят фундаментална роля в разпознаване на патогени и активиране на врожден имунитет като индуцират продукция на цитокини, необходими за инициацията на ефективен имунен отговор. Всъщност TLR разпознават вирусните компоненти и активират транскрипционни сигнални каскади като nuclear factor kappa B (NF-κB) и interferon response factor-3 (IRF3) за производство на цитокини.¹⁵ Установено е, че TLR3, TLR4, TLR7, TLR8 и TLR9 имат основна роля в продукцията на интерферони (IFNs) надолу по веригата.¹⁶ Освен това TLR индиректно активират и МНС клас I и клас II. Една от функциите на вирусният онкопротеин Е5, експресиран от високорискови HPV-типове, е да противодейства на механизмите на МНС клас I.¹⁷ Друг HPV онкопротеин – Е6, също може да инхибира TLR, както и действието на интерферонния транскрипционен фактор IRF3.¹⁸

В ранни стадии на цервикална дисплазия клетките от диференциация се епител регулират стриктно експресията на TLR, които предизвикват антивирусни отговори чрез IFN-регулаторен фактор (IRF) в борбата с инфекцията.¹⁹ Ghosh *et al.* (2015) установяват експериментално, че експресия на ген *TLR9* се различава между неопластичните стадии, като нивата му са по-ниски в CIN 1 в сравнение с CIN 2/3 и най-високи в проби от групата със плоскоклетъчен карцином.²⁰ Въпреки тази защитна функция на TLR9 в по-напреднали стадии, при персистиращи инфекции системната свръхекспресия на вирусни онкопротеини Е6 и Е7 (конкретно на HPV16) може да доведе до понижаване на функционалността на TLR9, което да отслаби интерфероновия отговор и силата на имунната противовирусна реакция.²¹ Също така Е7 онкопротеинът може да се свърже с хистондеацетилаза 1 (HDAC1) и да предотврати ацетилиране

на хистоните, като по този начин дерегулира TLR9 сигнализацията.²² Друго проучване пък установява, че HPV увеличава експресията на *EGFR* (рецептор за епидермален растежен фактор), за да индуцира производство на IFRD1 (interferon-related developmental regulator 1), което води до намаляване на продукцията на цитокини чрез потискане на NF-κB.²³

Проучване на Gius *et al.* (2007) установява, че в ранен стадий на инфекция HPV изменя експресията на гени, свързани с клетъчния имунитет: *IFNAR1* (interferon alpha and beta receptor subunit 1), *EMPI* (epithelial membrane protein 1) и *IL1RN* (interleukin-1 receptor antagonist).¹² Това предполага, че още в първите фази HPV модулира тези гени, за да избегне имунната система на гостоприемника и да създаде условия за неопластична прогресия на инфектирани клетки.¹² Има сведения, че дерегулация на сигналния път Hippo-Yap също участва в развитието на КМШ.²⁴ Вирусният онкопротеин Е6 се свързва с основния ефектор на Hippo сигналната каскада – YAP1 (Yes-associated protein) и предотвратява разграждането му, което подпомага избягване на имунния отговор, пролиферация и малигнена прогресия в цервикалния епител.²⁵ Амплификация на онкогена *YAP1* (соматичното възникване на повече копия) е детектирана при човешки плоскоклетъчен КМШ.²⁶ Освен това неговата свръхекспресия в цервикални епителни клетки при миши модели индуцира развитие на плоскоклетъчен карцином.²⁴ Същото проучване допълнително демонстрира, че увеличена експресия (upregulation) на *YAP1* понижава експресията на *TLR2* и *TLR4*, които са ключови компоненти на врождения имунитет.²⁴ Всъщност YAP1 негативно регулира продукцията на интерферон тип I чрез потискане на активността на *TBK1* (TANK-binding kinase 1).²⁷ Установено е, че TBK1 е молекула, която се активира от PRR-рецептори (рецептори за разпознаване на патерни) при вирусна инфекция и участва в сигнални пътища, свързани с клетъчна пролиферация, автофагия и инсулинова сигнализация.²⁸ Специфичните механизми, свързани с YAP1-индуциран КМШ, все още се изследват, но повишената му експресия може да бъде потенциален прогностичен биомаркер при КМШ.²⁹



Фигура 2. Механизъм на избягване на имунния отговор при HPV-инфекция²

В обобщение, ранна предпоставка за прогресия към HPV-индуциран КМШ е надмощието на вируса над механизмите на имунния отговор на гостоприемника, водещо до по-нататъшна клетъчна дисфункция и геномна нестабилност в клетките на гостоприемника (Фиг. 2).

Прогресия от предракови лезии към карцином

Канцерогенезата е продължителен процес, през който нормално функциониращи клетки прогресивно стават абнормни/дерегулирани и се трансформират в ракови клетки. Инфекцията с високорискови HPV-типове първоначално може да доведе до развитие на предракови лезии в маточната шийка. Важно е да се подчертае, че не всяка HPV-инфекция при жени причинява КМШ – епидемиологични данни показват, че по-малко от 1% от жените, инфектирани с високорискови HPV типове, в крайна сметка ще развият КМШ.³⁰ Повечето HPV-инфекции са преходни и се елиминират от имунната система в рамките на 1 до 2 години. Само малка част персистират и прогресират до цервикална интраепителна неоплазия (CIN) от висока степен, а още по-малък дял от тях прогресират до инвазивен карцином в рамките на години до десетилетия. Въпреки това 16-годишно проследяващо проучване показва, че рискът от развитие на КМШ е 75,4 пъти по-висок (95% CI =

31.8 - 178.9) при жени с персистиращи инфекции с високорискови HPV в сравнение с HPV-отрицателни жени³⁰. Онкогенеза настъпва само в резултат на значителни геномни и епигеномни изменения в инфектираните клетки. Вирусните онкопротеини E6 и E7 са основни оръжия в арсенала на HPV, играейки ключова роля в промяната на клетъчната функция на гостоприемника.

След инфектиране на епителните клетки на човешкия гостоприемник вирусният HPV-геном, опакован с L2, се транслочира в ядрото на клетката. Там капсидът се разгражда и вирусната ДНК се освобождава като линейна молекула, която бързо се циркулизира и хроматинизира, образувайки епизом: кръгова двуверижна вирусна ДНК-молекула/минихромозома, която се намира в ядрото на клетката, но отделно от хромозомите на гостоприемника. Репликацията на този епизомален/извънхромозомен вирусен геном е строго регулирана и изисква два вирус-кодирани протеина – E1 и E2.³¹ Протеин E1 е ДНК-хеликаза, необходима за сглобяването на репликационния комплекс и за репликацията на HPV-генома. От своя страна, E2 отговаря за инициране на ДНК-репликация и за стриктна регулация на транскрипция на други вирусни гени. По-конкретно протеин E2 репресира транскрипцията на основните онкопротеини E6 и E7 чрез специфично свързване и блокиране на промоторната секвенция p97/P_E (Фиг. 1).

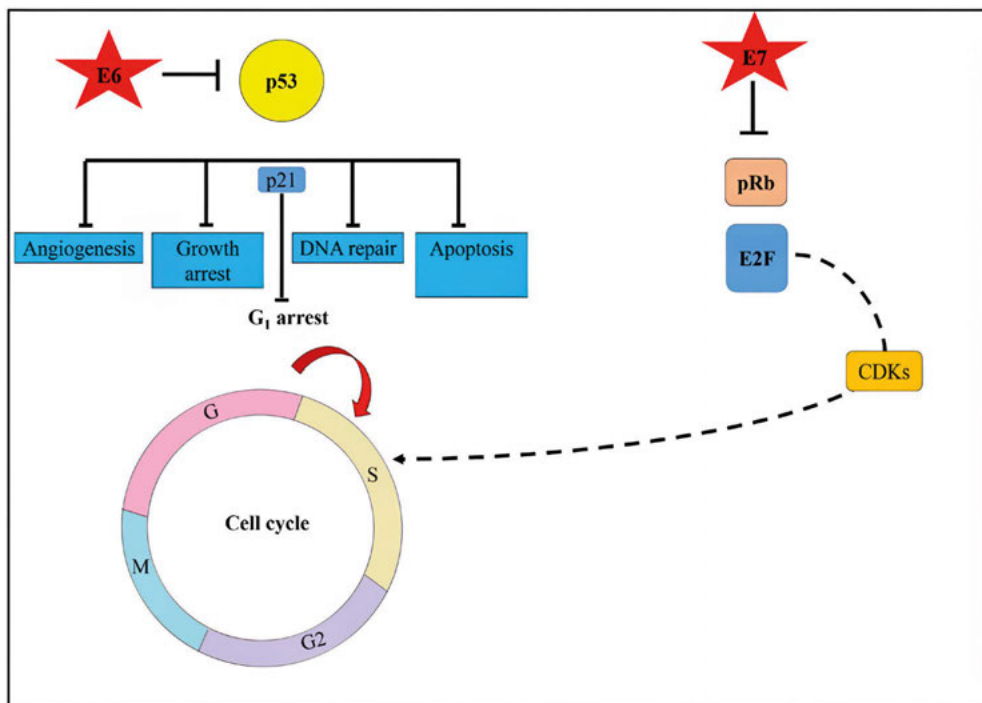
Ключова стъпка за прогресия към малигност е интеграцията на HPV-генома в ядрения геном на инфектираната човешка клетка. Това е комплексен и мултифакторен процес, който зависи от вирусни фактори и кофактори в организма на гостоприемника и в цервиковагиналната микрообстановка.⁴ Смята се, че мютонопушенето е вероятен спомагащ фактор за интеграция на HPV в генома на гостоприемника, предизвиквайки генотоксични ефекти в човешкото ДНК, които заедно с клетъчния оксидативен и нитрозативен стрес водят до увреждане на ДНК.³² При жени мютонопушенето може също да предизвика натрупване на мутагени в цервиковагиналната слуз, което компрометира целостта на цервикалния епител и локалния имунитет.³³ Допълнителни кофактори за интеграция на HPV могат да включват: отклонения в цервиковагиналния микробиом (изобилие от патогенни анаеробни видове), вариации в нивата на естроген, психически стрес, както и коинфекция с HIV.⁴ Тези рискови фактори при вече налична HPV-инфекция увеличават клетъчния стрес в микрообстановката на маточния епител и вероятността от повреди в ДНК, което активира молекулни каскади за отговор и ДНК-репарация (DNA damage response). Някои от механизмите за поправка на двойноверижни разкъсвания в ДНК – като non-homologous end joining (NHEJ) и microhomology-mediated end joining (MMEJ), не разпознават произхода на ДНК в ядрото и могат погрешно да съшият вирусната с човешката ДНК. Честата активация на подобни механизми за поправка на ДНК вследствие на експозиция към карциногени в крайна сметка прави по-висок шанса за интеграция на HPV-генома в човешките хромозоми – ярък пример за това как вирусът използва стандартни клетъчни механизми при човека за собствените си цели.

Геномът на човешкия гостоприемник показва специфична по локализация податливост към интеграция на HPV. При анализ на точки на разкъсване в ДНК е установено, че макар HPV-интеграцията да се случва на случаен принцип, съществуват определени гени на гостоприемника, чиято секвенция е „гореща точка“ за интеграция – *FHIT*, *KLF5* и *LINC00392*.³⁴ Друго

проучване, анализиращо хромозомни локализации на вмъкване на HPV-генома при пациентки с КМШ, установява, че ген *MACROD2* също е честта интеграционна гореща точка.³⁵ Този ген регулира каталитичната активност на PARP1 – ензим, участващ в клетъчната диференциация, пролиферация и туморна трансформация.³⁶ Интеграцията на вирусния геном в секвенцията на *MACROD2* нарушава функционалността на гена, което води до геномна нестабилност.³⁵

Сравнителен анализ между двата най-високорискови типа установява, че HPV18 се интегрира по-често в генома на гостоприемника в сравнение с HPV16.³⁷ За да се интегрира успешно, първоначално е необходима линеаризация на HPV-генома от кръгова молекула (епизом) в прав ДНК-фрагмент чрез индуциране на точка на разкъсване. Тази точка най-често попада в района на ген *E2*, водейки до нарушаване на целостта на ДНК последователността на този ген.³⁸ Демонстрирано е, че функционалността на *E2* е нарушена в 27% от HPV16-позитивни туморни проби от КМШ, като по-рядко това се наблюдава и в гените *E1* и *E5*.³⁹ Загуба на функция на *E2* води до рязка промяна на транскрипционната регулация на вирусните протеини и до свръхекспресия на онкопротеини Е6 и Е7, която нарушава нормалната функция на тумор-супресорните протеини в гостоприемника.⁴⁰ Конкретно Е6 се свързва с туморния супресор p53 и индуцира деградацията му, нарушавайки способността за стопиране на клетъчния цикъл и задействане на програмирана клетъчна смърт (апоптоза) в отговор на повреди в ДНК. От своя страна, Е7 взаимодейства с RB1 (Retinoblastoma Transcriptional Corepressor 1) и го инактивира, което освобождава транскрипционни фактори от семейство E2F и предизвиква неконтролиран прогрес на клетъчния цикъл (Фиг. 3). Вирусният протеин Е5 допълва тяхната онкогенна функция, като поддържа клетъчната пролиферация и забавя диференциацията чрез модулиране на активност на рецептори EGFR и KGFR.⁴¹

Вирусните онкопротеини Е6 и Е7 нарушават контрола на клетъчния цикъл, като блокират действието на CDK-инхибиторите p21, p27, p16.⁴⁰ Деградацията на p53 от Е6 позволява на клетките да продължат репликацията, тъй



Фигура 3. Схематична диаграма, илюстрираща ролята на HPV-онкопротеини E6 и E7 в канцерогенезата на маточната шийка²

като процесът на апонтозата е блокиран. За HPV е важно инфектираната клетка да не умира, за да може да продължи да се репликира и да оцелее, използвайки ресурсите на гостоприемника. Вирусът се възползва от нарушената клетъчна регулация, като експлоатира механиката на клетъчния цикъл, за да произведе множество епизомни копия на вируса, които увеличават вероятността от интеграция на HPV-генома в генома на човешкия гостоприемник. Деградицията на RB1 от E7 пък причинява неконтролирано влизане в S-фаза на клетъчния цикъл (фаза на синтез/ДНК-репликация), което допълнително допринася за клетъчна пролиферация (клетъчно делене).⁴² Това се постига чрез активиране на транскрипционни фактори от семейство E2F, които са от ключово значение за прехода от G1 към S-фаза на клетъчния цикъл, регулирайки експресия на други гени, асоциирани с клетъчна пролиферация, ДНК-репарация и апонтоза. Вирусът иска инфектираната клетка да се дели, за да се репликира редом с нея и генома му. Най-ярък пример за неконтролирана клетъчна пролиферация е развитието на тумор – затова туморогенезата е и крайна цел на HPV.

В ранните стадии на HPV-инфекция са видими deregulirani геномни сигнатури с явен пролиферативен характер.¹² Наблюдава се повишена експресия на *CDKN2A* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A; p16), *KIF23*, *CENPE* (centromere protein E) и *ITGAV* – гени, участващи в регулация на клетъчния цикъл и в стимулиране на клетъчна пролиферация.¹² Друг експресионен анализ, търсещ диференциално експресирани гени при жени с CIN2/3, установява свръхекспресия на гени с добре известна роля в клетъчното делене, ДНК-репликацията, клетъчния цикъл и регулацията на транскрипция, като например: *BUB1B*, *MAD2L1*, *CHEK1*, *CCNB1*, *CCNB2*, *CDC20*, *CDC6*, *CCNA2*, *RFC3*, *RFC4*, *FEN1* и *PCNA*.⁴³ Сравнявайки експресионните профили на нормална тъкан спрямо стадии CIN 2/3, друг колектив също открива повишена експресия на гени, свързани с клетъчната пролиферация.⁴⁴ Най-силно deregulirani при високостепенни плоскоклетъчни интраепителни лезии (HSIL) и при инвазивен плоскоклетъчен карцином са *CDKN2A*, *ILIR2* и *RFC4*, които са предложени от авторите като потенциални прогностични и диагностични биомаркери за КМШ.

По време на стадии CIN 2/3 клетките преминават през ускорен процес на пролиферация и това е критична стъпка в прогресия към злокачественост.² Апоптотичната активност е понижена в предракови и ракови клетки, което спомага за оцеляване и пролиферация на HPV-инфектирани клетки.⁴⁵ При ускорена пролиферация и репликация в стадии CIN 2/3 клетките могат да изпитат липса на хранителни вещества поради високо метаболитно темпо. За да осигурят адекватен достъп до необходими хранителни вещества по време на туморния растеж, предраковите клетки активират различни молекулярни каскади за неоангиогенеза – формиране на нови кръвоносни съдове, които са необходими за растеж на тумора и формиране на метастази.¹² Тези процеси на допълнителна васкуларизация настъпват още в предракови CIN стадии и са индикатор за прогресия към инвазия.⁴⁶ Съдово-ендотелният растежен фактор (VEGF) е ключов стимулатор на ангиогенеза. Активирането на VEGF индуцира пролиферация, диференциация и миграция на ендотелни клетки. Съвкупността от всички тези молекулярни промени в ключови клетъчни процеси стимулират преход от предраково към раково състояние.

Геномни изменения в раковия стадий

С напредване на заболяването към инвазивен карцином възниква значителна промяна в генната експресия и броят на deregулираните гени се увеличава в сравнение с пренеопластични стадии.^{12, 46} Невъзможността да се инхибира клетъчната пролиферация е основен фактор за развитие на КМШ. Клетките с персистираща HPV-инфекция поддържат хиперпролиферативното си състояние чрез свръхекспресия на гени, контролиращи множество етапи на ДНК-репликация.⁴⁷ Сред deregулираните гени са тези от семейството за минихромозомно поддържане (MCM): *MCM2*, *MCM4*, *MCM5*, *MCM6* и *MCM10*, които са важни за инициация на репликация и за активация на ДНК-полимераза.⁴⁸ Проучвания демонстрират, че MCM протеините са силно надрегулирани при КМШ и биха могли да бъдат потенциален биомаркер при скрининг за церви-

кални лезии.^{46, 47} Активация на MCM гените води до свръхекспресия на гени, кодиращи субединиците на полимераза епсилон (*POLE2* и *POLE3*), необходими заедно с MCM за инициране на клетъчното делене.⁴⁷ Свръхекспресия се наблюдава и при друг ключов фактор за клетъчна пролиферация – PCNA (proliferating cell nuclear antigen), като имунохистохимични анализи откриват, че експресия на PCNA нараства с прогресията на заболяването.⁴⁹

В прехода от CIN 2/3 към КМШ се наблюдава доминиращ клетъчен стрес поради пре-населване и висока гъстота на пролифериращи клетки, което допълнително води до активация на гени, спомагащи неоангиогенеза и инвазия.¹² Клетките трябва да преодолеят физическата бариера на епителните клетки и базалната мембрана, за да инвазират по-дълбоко в тъканта, за което са необходими и повече хранителни вещества. В трансформацията към ракови клетки са ангажирани и deregулирани и други биологични процеси като организация на екстрацелуларния матрикс (ECM), диференциация на епителни клетки и организация на колагенови фибри.⁴³ Значителни промени в експресията е установена и в гени като *PIK3CA*, *VEGFA*, *ITGA1*, *PTK2*, *ITGB1*, *ACTN1*, *FN1*, *COL1A1*, *COL1A2* и *SDC2*, свързани с фокална адхезия.⁴³ Фокалните адхезионни комплекси са големи макромолекули, чрез които между съседни клетки през екстрацелуларния матрикс се предават механични сили и регулаторни сигнали. Специално FAK (Focal adhesion kinase) е ключов ензим, регулиращ формиране на фокални адхезии, като е важен регулатор на преживяемост, пролиферация, миграция и инвазия – дейности, които осигуряват повишена подвижност на туморните клетки.⁵⁰ В действителност свръхекспресия на FAK е установена при агресивни форми на КМШ.⁵¹ По този начин абнормните клетки придобиват възможност да инвазират подлежащите тъкани и впоследствие да метастазират към други органи.

Персистиращата инфекция с високорискови HPV-типове и свръхекспресията на онкопротеини Е6 и Е7 в крайна сметка deregулират важни клетъчни процеси и води до аберантна експресия на множество гени, вследствие на което инфектираните епителни клетки на

маточната шийка придобиват способност да поддържат пролиферацията си и да устоят на опити за индуциране на клетъчна смърт, което постепенно води до прогресия към КМШ.

Заклучение

Може със сигурност да се каже, че механизъмът на патогенеза при КМШ следва стандартен алгоритъм за развитие на туморно заболяване: определен рисков фактор от начина на живот/околната среда (множество сексуални партньори, лоша лична и сексуална хигиена) води до експозиция към мутаген (в случая HPV), който предизвиква определени физиологични и молекулярни промени (заобикаляне на имунния отговор, инхибиране на тумор-супресорни гени). Те на свой ред водят до геномна нестабилност поради възникване на соматични мутации, които deregulirат допълнително клетъчния цикъл, редом с редица други клетъчни процеси. По този начин системно се задействат и поддържат канцерогенни процеси, водещи до прогресивно образуване на туморна маса. Така HPV-инфекция с високорискови типове играе основна роля в цервикалната канцерогенеза. Свърхекспресия на вирусните онкопротеини E6/E7 води до системно инхибиране на тумор-супресорните гени *TP53* и *RB1*, които регулират поправката на повреди в ДНК и клетъчния цикъл. Това, от своя страна, създава предпоставки за множество молекулярни промени, допринасящи с ефект на натрупване до прогресия към КМШ. Детайлното познаване на ключовите молекулярни механизми и deregulirаните сигнални пътища, участващи в прехода от HPV-инфектирани клетки към цервикална интраепителна неоплазия и впоследствие – до инвазивен карцином, създава възможности за идентифициране на предиктивни, диагностични и прогностични биомаркери, както и за бъдещо развитие на таргетни терапии.

Литература

1. World Health Organization (WHO). Cervical cancer. 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
2. Balasubramaniam SD, Balakrishnan V, Oon CE, Kaur G. Key molecular events in cervical cancer development. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55 (7): 384. Published 2019 Jul 17. doi:10.3390/medicina55070384.
3. Waggoner S, Chernicky C. Molecular biology of cervical and vulvar carcinoma. In: Rubin SC, Sutton GP, eds. *Gynecologic Cancer: Controversies in Management*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2004:65-78. doi:10.1016/B978-0-443-07142-3.50008-7.
4. Molina MA, Steenbergen RDM, Pumpe A, et al. HPV integration and cervical cancer: a failed evolutionary viral trait. *Trends Mol Med* 2024; 30 (9): 890-902. doi:10.1016/j.molmed.2024.05.009.
5. International Human Papillomavirus Reference Center (IHRC). Human reference clones. Karolinska Institutet. 2025. https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/.
6. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010; 401 (1): 70-79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002.
7. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Res* 2017; 231: 119-127. doi:10.1016/j.virusres.2016.12.017.
8. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128 (4): 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
9. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121 (3): 621-632. doi:10.1002/ijc.22527.
10. Wei F, Georges D, Man I, et al. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *Lancet* 2024; 404 (10451): 435-444. doi:10.1016/S0140-6736(24)01097-3.
11. Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol* 2010; 118 (1 Suppl): S12-S17. doi:10.1016/j.ygyno.2010.04.004.
12. Gius D, Funk MC, Chuang EY, et al. Profiling microdissected epithelium and stroma to model genomic signatures for cervical carcinogenesis accommodating for covariates. *Cancer Res* 2007; 67 (15): 7113-7123. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-0260.

13. Deligeoroglou E, Giannouli A, Athanasopoulos N, et al. HPV infection: immunological aspects and their utility in future therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013; 2013: 540850. doi:10.1155/2013/540850.
14. Wallin KL, Wiklund F, Angström T, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341 (22): 1633-1638. doi:10.1056/NEJM199911253412201.
15. Carmody RJ, Chen YH. Nuclear factor-kappaB: activation and regulation during toll-like receptor signaling. *Cell Mol Immunol* 2007; 4 (1): 31-41.
16. Sato Y, Goto Y, Narita N, et al. Cancer cells expressing toll-like receptors and the tumor microenvironment. *Cancer Microenviron* 2009; 2 (Suppl 1): 205-214. doi:10.1007/s12307-009-0022-y.
17. Ashrafi GH, Haghsheenas MR, Marchetti B, et al. E5 protein of human papillomavirus type 16 selectively downregulates surface HLA class I. *Int J Cancer* 2005; 113 (2): 276-283. doi:10.1002/ijc.20558.
18. Park JS, Kim EJ, Kwon HJ, et al. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion mechanism in cervical carcinogenesis. *J Biol Chem* 2000; 275 (10): 6764-6769. doi:10.1074/jbc.275.10.6764.
19. DeCarlo CA, Rosa B, Jackson R, et al. Toll-like receptor transcriptome in the HPV-positive cervical cancer microenvironment. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 785825. doi:10.1155/2012/785825.
20. Ghosh A, Dasgupta A, Bandyopadhyay A, et al. A study of the expression and localization of toll-like receptors 2 and 9 in different grades of cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Exp Mol Pathol* 2015; 99 (3): 720-724. doi:10.1016/j.yexmp.2015.11.015.
21. Hasan UA, Bates E, Takeshita F, et al. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. *J Immunol* 2007; 178 (5): 3186-3197. doi:10.4049/jimmunol.178.5.3186.
22. Hasan UA, Zannetti C, Parroche P, et al. The human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein induces a transcriptional repressor complex on the Toll-like receptor 9 promoter. *J Exp Med* 2013; 210 (7): 1369-1387. doi:10.1084/jem.20122394.
23. Tummers B, Goedemans R, Pelascini LP, et al. The interferon-related developmental regulator 1 is used by human papillomavirus to suppress NFκB activation. *Nat Commun* 2015; 6: 6537. Published 2015 Mar 13. doi:10.1038/ncomms7537.
24. He C, Lv X, Huang C, et al. A human papillomavirus-independent cervical cancer animal model reveals unconventional mechanisms of cervical carcinogenesis. *Cell Rep* 2019; 26 (10): 2636-2650.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.02.004.
25. Wang C, Davis JS. At the center of cervical carcinogenesis: synergism between high-risk HPV and the hyperactivated YAP1. *Mol Cell Oncol* 2019; 6 (5): e1612677. Published 2019 May 23. doi:10.1080/23723556.2019.1612677.
26. Cancer Genome Atlas Research Network; Albert Einstein College of Medicine; Analytical Biological Services; Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017; 543 (7645): 378-384. doi:10.1038/nature21386.
27. Zhang Y, Zhang H, Zhao B. Hippo signaling in the immune system. *Trends Biochem Sci* 2018; 43 (2): 77-80. doi:10.1016/j.tibs.2017.11.009.
28. Gu M, Liu Z, Lai R, et al. RKIP and TBK1 form a positive feedback loop to promote type I interferon production in innate immunity. *EMBO J* 2016; 35 (23): 2553-2565. doi:10.15252/embj.201694060.
29. He C, Mao D, Hua G, et al. The Hippo/YAP pathway interacts with EGFR signaling and HPV oncoproteins to regulate cervical cancer progression. *EMBO Mol Med* 2015; 7 (11): 1426-1449. doi:10.15252/emmm.201404976.
30. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (18): 1387-1396. doi:10.1093/jnci/djr283.
31. Evande R, Rana A, Biswas-Fiss EE, et al. Protein-DNA interactions regulate human papillomavirus DNA replication, transcription, and oncogenesis. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (10): 8493. Published 2023 May 9. doi:10.3390/ijms24108493.
32. Ma B, Stepanov I, Hecht SS. Recent studies on DNA adducts resulting from human exposure to tobacco smoke. *Toxics* 2019; 7 (1): 16. Published 2019 Mar 19. doi:10.3390/toxics7010016.
33. Egawa N. Papillomaviruses and cancer: commonalities and differences in HPV carcinogenesis at different sites of the body. *Int J Clin Oncol* 2023; 28 (8): 956-964. doi:10.1007/s10147-023-02340-y.
34. Li W, Qi Y, Cui X, et al. Characteristic of HPV integration in the genome and transcriptome of cervical cancer tissues. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 6242173. Published 2018 Jun 19. doi:10.1155/2018/6242173.

35. Kamal M, Lameiras S, Deloger M, et al. Human papilloma virus (HPV) integration signature in cervical cancer: identification of MACROD2 gene as HPV hot spot integration site. *Br J Cancer* 2021; 124 (4): 777-785. doi:10.1038/s41416-020-01153-4.
36. Sakthianandeswaren A, Parsons MJ, Mouradov D, et al. MACROD2 haploinsufficiency impairs catalytic activity of PARP1 and promotes chromosome instability and growth of intestinal tumors. *Cancer Discov* 2018; 8 (8): 988-1005. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0909.
37. Lagström S, Løvestad AH, Umu SU, et al. HPV16 and HPV18 type-specific APOBEC3 and integration profiles in different diagnostic categories of cervical samples. *Tumour Virus Res* 2021; 12: 200221. doi:10.1016/j.tvr.2021.200221.
38. Bechtold V, Beard P, Raj K. Human papillomavirus type 16 E2 protein has no effect on transcription from episomal viral DNA. *J Virol* 2003; 77 (3): 2021-2028. doi:10.1128/jvi.77.3.2021-2028.2003.
39. Schrank TP, Kim S, Rehmani H, et al. Direct comparison of HPV16 viral genomic integration, copy loss, and structural variants in oropharyngeal and uterine cervical cancers reveal distinct relationships to E2 disruption and somatic alteration. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (18): 4488. Published 2022 Sep 16. doi:10.3390/cancers14184488.
40. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68 (2): 362-372. doi:10.1128/MMBR.68.2.362-372.2004.
41. Gutierrez-Xicotencatl L, Pedroza-Saavedra A, Chihu-Ampan L, et al. Cellular functions of HPV16 E5 oncoprotein during oncogenic transformation. *Mol Cancer Res* 2021; 19 (2): 167-179. doi:10.1158/1541-7786.MCR-20-0491.
42. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370 (9590): 890-907. doi:10.1016/S0140-6736(07)61416-0.
43. Wu K, Yi Y, Liu F, et al. Identification of key pathways and genes in the progression of cervical cancer using bioinformatics analysis. *Oncol Lett* 2018; 16 (1): 1003-1009. doi:10.3892/ol.2018.8768.
44. Niu G, Wang D, Pei Y, et al. Systematic identification of key genes and pathways in the development of invasive cervical cancer. *Gene* 2017; 618: 28-41. doi:10.1016/j.gene.2017.03.018.
45. Wong YF, Cheung TH, Tsao GS, et al. Genome-wide gene expression profiling of cervical cancer in Hong Kong women by oligonucleotide microarray. *Int J Cancer* 2006; 118 (10): 2461-2469. doi:10.1002/ijc.21660.
46. Thomas A, Mahantshetty U, Kannan S, et al. Expression profiling of cervical cancers in Indian women at different stages to identify gene signatures during progression of the disease. *Cancer Med* 2013; 2 (6): 836-848. doi:10.1002/cam4.152.
47. Cheng J, Lu X, Wang J, et al. Interactome analysis of gene expression profiles of cervical cancer reveals dysregulated mitotic gene clusters. *Am J Transl Res* 2017; 9 (6): 3048-3059.
48. Thu YM, Bielinsky AK. Enigmatic roles of Mcm10 in DNA replication. *Trends Biochem Sci* 2013; 38 (4): 184-194. doi:10.1016/j.tibs.2012.12.003.
49. Madhumati G, Kavita S, Anju M, et al. Immunohistochemical expression of cell proliferating nuclear antigen (PCNA) and p53 protein in cervical cancer. *J Obstet Gynaecol India* 2012; 62 (5): 557-561. doi:10.1007/s13224-012-0180-6.
50. van Nimwegen MJ, van de Water B. Focal adhesion kinase: a potential target in cancer therapy. *Biochem Pharmacol* 2007; 73 (5): 597-609. doi:10.1016/j.bcp.2006.08.011.
51. Oktay MH, Oktay K, Hamele-Bena D, et al. Focal adhesion kinase as a marker of malignant phenotype in breast and cervical carcinomas. *Hum Pathol* 2003; 34 (3): 240-245. doi:10.1053/hupa.2003.40.

доц. г-р Весела Иванова, гм^{1, 2}
г-р Димитър Методиев^{1, 3, 4}

²УМБАЛ *Александровска* – София

⁴УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

ОТ ПРЕКУРСОРНА ЛЕЗИЯ ДО HPV-АСОЦИИРАН ЕНДОЦЕРВИКАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

доц. д-р Весела Иванова, дм^{1, 2}

д-р Димитър Методиев^{1, 3, 4}

¹Медицински факултет, Медицински университет – София

²УМБАЛ Александровска – София

³МБАЛ Надежда – София

⁴УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

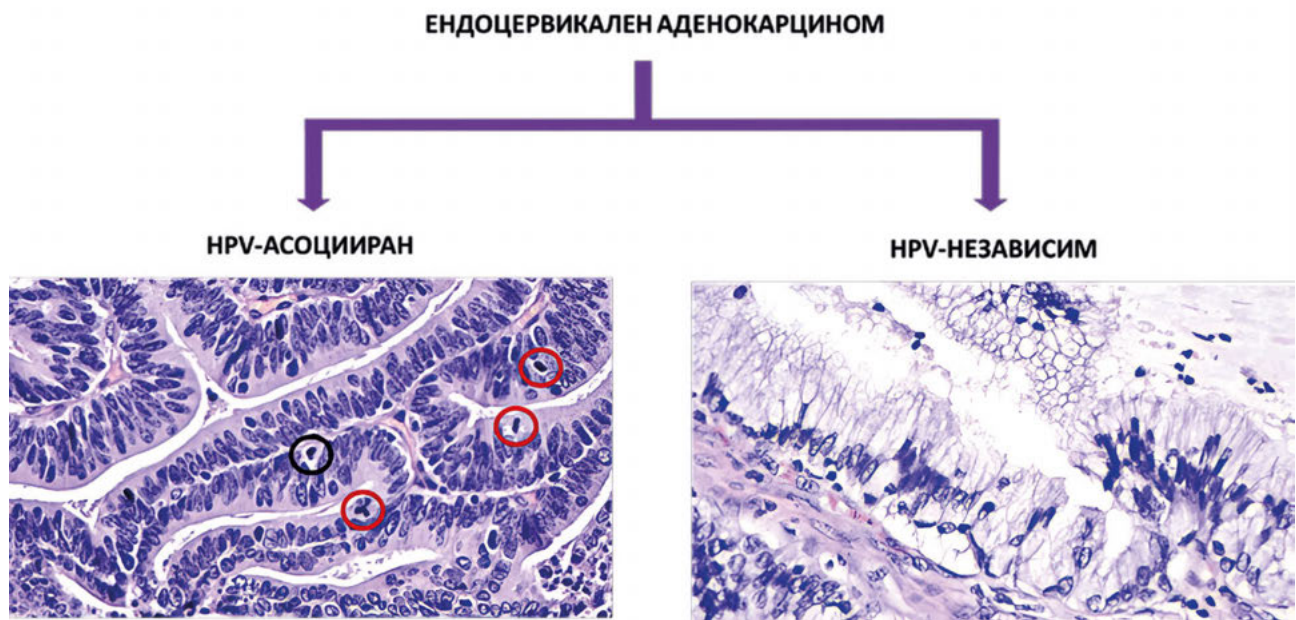
ОБЗОР

Ендоцервикалните аденокарциноми (ЕА) са хетерогенна група неоплазми с различни етиологични, молекулярни, хистологични и клинични особености, определящи различен терапевтичен отговор и прогноза. Морфологичната идентификация на връзка с човешки папиломавирус (HPV) е в основата на новата класификация на ЕА, определяна като едно от най-значимите постижения в гинекологичната патология през последните 50 години. Днес HPV-асоциираните хистотипове ЕА се подразделят на обичаен и муцинозен, с две прекурсорни лезии: отдавна познатия аденокарцином *in situ* и по-малко известната стратифицирана муцин-продуцираща интраепителна лезия. В настоящия обзор детайлно са описани морфологичните характеристики на HPV-асоциираните glandularни лезии с акцент върху новите представители с неблагоприятна прогноза: микропапиларен вариант и инвазивен стратифициран муцин-продуциращ карцином. Особено място е отделено на модел-базираната *Silva* система за стратификация на риска при HPV-асоциирани ЕА и експертните препоръки за нейната имплементация в рутинната клинична практика.

Увод

По данни на Global Cancer Observatory през 2022 г. в световен мащаб са регистрирани приблизително 662 044 новозабоболели от карцином на маточна шийка (КМШ) и 348 709 смъртни случая, което нарежда КМШ на четвърто място като причина за заболяемост и смъртност от рак при жените в света.¹ По-голяма част от случаите са етиологично свързани с персистираща инфекция

с човешки папиломавирус (HPV), а плоскоклетъчният карцином е доминиращ хистотип. Скрининговите стратегии, разработени за ефективно откриване на плоскоклетъчни преканцерози, са по-малко ефективни при откриване на glandularни прекурсорни лезии и относителната честота на ендоцервикалните аденокарциноми (ЕА) се е увеличила през последните години от 5% на 20-25%.² В 4-то издание на класификацията на World Health Organization (WHO) от 2014 г. ЕА се



Фигура 1. Оцветяване Н&Е. Ляво – обичаен хистологичен тип HPV-асоцииран аденокарцином; дясно – гастричен тип HPV-независим аденокарцином. С червено са оградени апикални митотични фигури, с черно – базално разположено апоптотично тейце

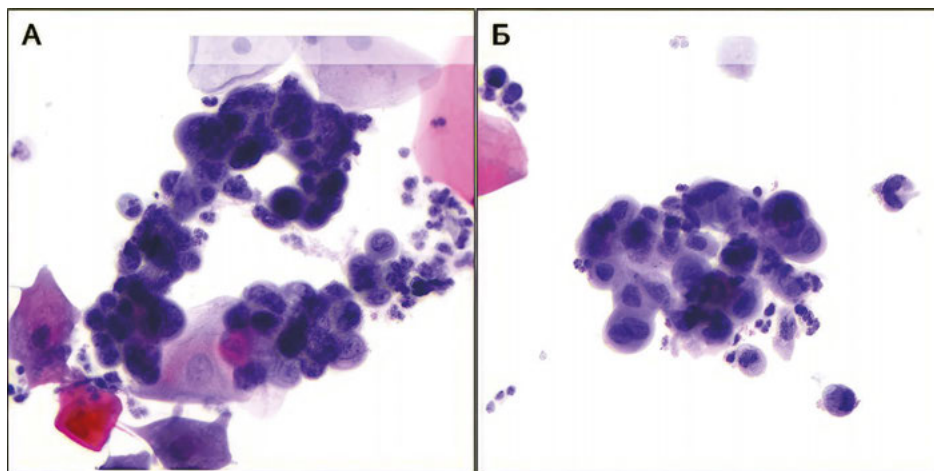
категоризират въз основа на неясно дефинирани морфологични характеристики, без клинична или патогенетична обвързаност, като: обичаен, муцинозен, ендометриоиден и серозен хистотип, с една прекурсорна лезия – adenocarcinoma *in situ* (AIS).³ С цел разработване на нова класификационна схема експерти към International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) събират и преглежда повече от 400 случая на ЕА от различни институции от цял свят, корелирайки туморната морфология със съвременни имунохистохимични (ИХХ) и *in situ* хибридизационни (ISH) техники. През 2018 г. са публикувани International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC)^{2,4}, които променят парадигмата в цервикалната патология и залягат в основата на 5-о издание на WHO-класификацията на тумори на женски репродуктивни органи от 2020 г.⁵ Според IECC критериите връзка с HPV може да се установи при преглед на оцветени с Hematoxylin&Eosin (H&E) препарати, като наличието на апикални (“плаващи”) митотични фигури и базално разположени апоптотични тейца на сканиращо (малко) увеличение фаворизират HPV-асоцииран тип ЕА, докато отсъствието или затруднената идентификация на тези белези на малко увеличение е в полза на HPV-независим

ЕА (Фиг. 1). Критериите са лесно приложими, диагностично репродуцируеми, не оскъпяват диагностичния процес, а допълнителна стратификация на двете основни категории ЕА се прави отново на оцветени с Н&Е слайдове, като схемата е с доказано прогностично значение.⁶⁻⁹ Прекурсорните лезии се класифицират по аналогичен начин на HPV-асоциирани, респективно независими AIS.

HPV-асоциирани прекурсорни лезии

Прекурсори на HPV-асоциирани ЕА са отдавна познатият AIS и по-малко известната стратифицирана муцин-продуцираща интраепителна лезия (stratified mucin-producing intraepithelial lesion, SMILE).

HPV-асоцииран AIS. Описан е за първи път от Friedell & McKay през 1953 г.¹⁰ Причинява се от персистираща инфекция с HPV тип 16 и 18, по-рядко 45 и 35. По правило HPV 18 се среща по-често при AIS в сравнение със сквамозни лезии (squamous intraepithelial lesion, SIL), като HPV 16 и 18 са отговорни в приблизително еднаква степен за случаите на AIS.¹¹ Пациентите



Фигура 2. Къстери от атипични glandularни клетки в течна цитология (оцветяване Cytocolor)

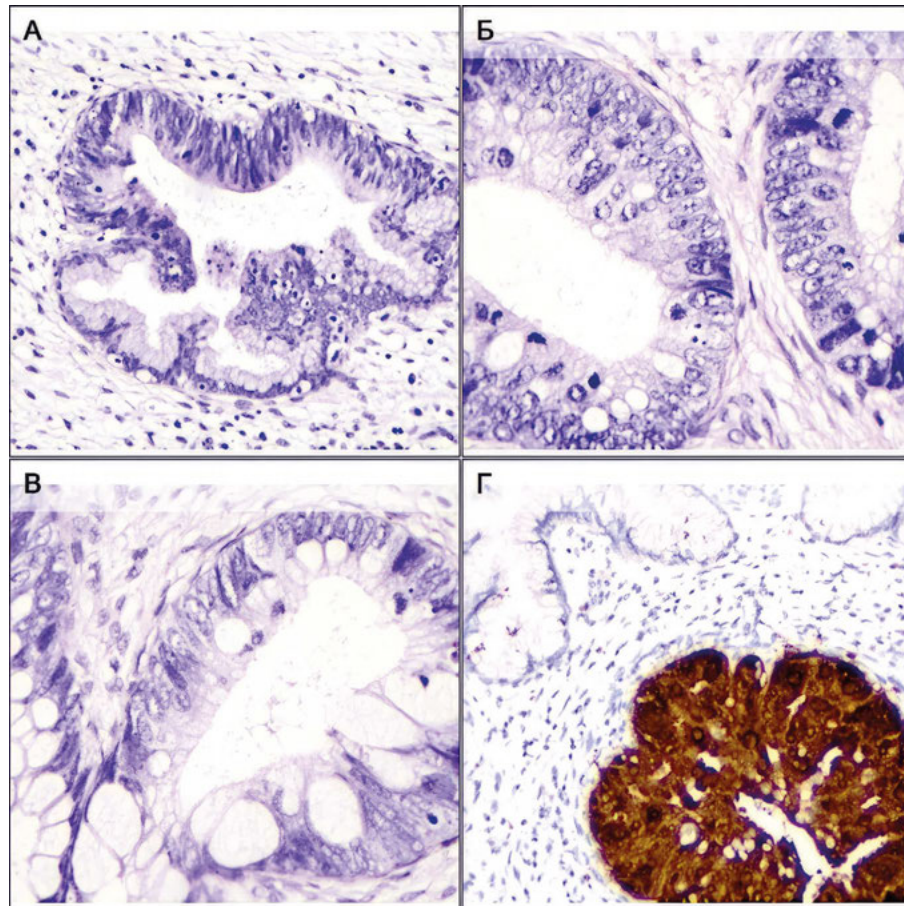
са със средна възраст 40 години, с 10-15 години по-млади от пациентите с инвазивен ЕА.¹² Лезията е клинично и колпоскопски безсимптомна и обичайно се открива при наличие на атипични клетки в цервикална цитология (Фиг. 2) или като случайна находка в биопсия, направена по повод SIL. Топографията на AIS затруднява цитологичната диагностика, а от друга страна, идентификацията на атипични жлезни клетки резултира в диагноза AIS в 3-4% от случаите и инвазивен ЕА в 2%.^{13, 14}

Установено е, че HPV-асоцираните AIS засягат както повърхностния епител, така и подлежащите крипти при запазена (понякога дори подчертана) лобуларна архитектура. Локализирант се най-често в близост до зоната на трансформация и обичайно се комбинират с плоскоепителни лезии. Тангенциалните сечения водят до впечатление за „skip lesions“, но днес те се смятат за артефициален феномен.¹⁵ Микроскопски AIS се забелязва още на малко увеличение, контрастирайки на нормалния епител, с рязък преход дори в рамките на една жлеза (Фиг. 3 А). Абнормният епител е с намалено съдържание на муцин, ядрена стратификация, хиперхромазия, грубо клъмпирани хроматин и загуба на полярност (Фиг. 3 Б). Лесно се идентифицират характерните за HPV-белези – митотични фигури към лумена и базални апоптотични телца. Допустимо е ограничено наличие на вътрежлезни папили и криволинейен растеж, както и възпалителна реакция, но не и дезмоплазия на стромата.¹² Релативно обичайна находка (до 29%) е

интестинална диференциация под формата на бокаловидни (гоблетови), по-рядко Paneth-ови клетки¹⁶, като муциновите вакуоли могат да маскират някои ядрени белези на малигненост (Фиг. 3 В). Въпреки опитите за субкатегоризация на такива случаи като интестинален тип AIS¹⁷, препоръчителният термин е „HPV-асоцииран AIS с интестинална диференциация“.^{12, 18}

Имунохистохимия с p16 при AIS показва характерна блок-тип ядрена и цитоплазматична имунореактивност в контраст с липсващата или фокална/мозаечна експресия от нормалния жлезен епител (Фиг. 3 Г). Изследването HPV-ISH е позитивно, като се предпочита базирано на информационна РНК поради по-висока специфичност в сравнение с ДНК-базирани методи.² Пролиферативният Ki-67/MIB1 индекс е висок (> 30%) в почти всички случаи на AIS, за разлика от повечето бенигнени glandularни лезии, при които пролиферативният индекс е < 10%; в допълнение, бенигнените лезии са позитивни за ER/PgR, vimentin; някои от тях, например тубо-ендометриална метаплазия (ТЕМ) и ендометриоза, експресират bcl2, докато AIS са имунонегативни или фокално позитивни.¹⁹⁻²² Почти винаги AIS са позитивни за СЕА, а при наличие на интестинална диференциация, освен p16, се експресират CDX2 и CK20; често се откриват невроендокринни клетки.¹⁶

Основната диференциална диагноза се прави между AIS и спектъра ТЕМ – повърхностна ендометриоза.¹² Този спектър съдържа хетерогенна клетъчна популация от цилиирани, неци-



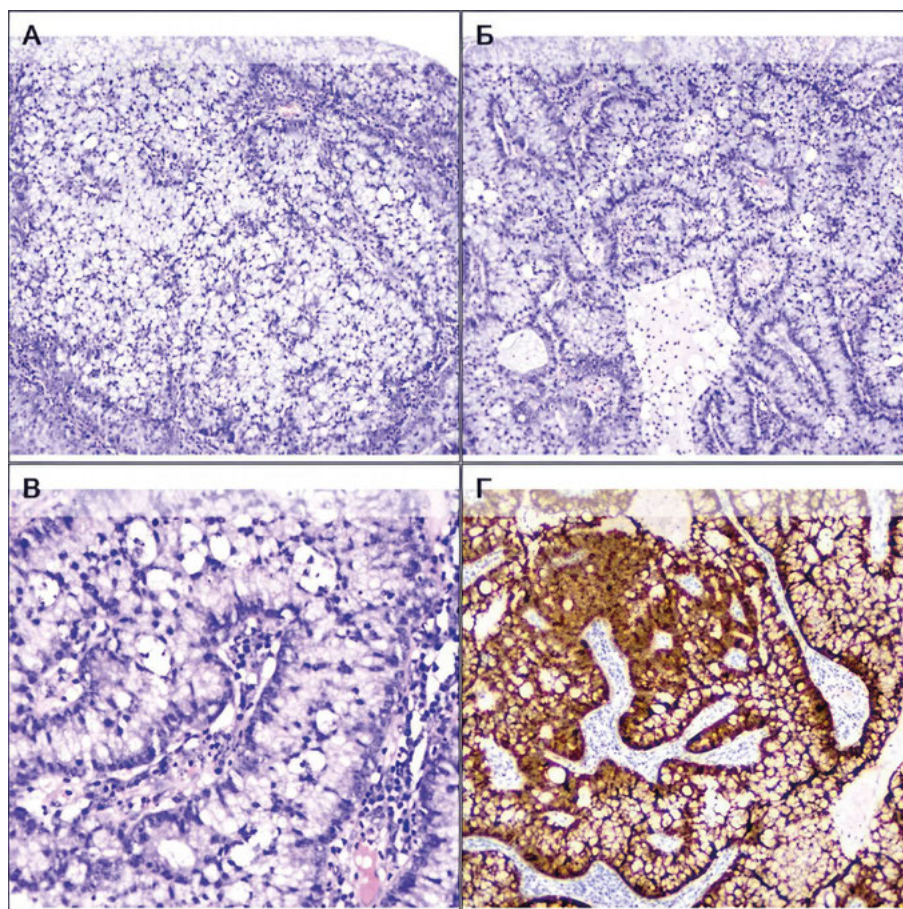
Фигура 3. Аденокарцином *in situ*. А, Б, В: оцветяване Н&Е. Г: имунохистохимична реакция с p16

лирани клетки и лимфоцити; понякога се наблюдава висока митотична активност. В тези случаи се препоръчва използването на панел от ИХХ-маркери, включващ p16, bcl2, Ki67, ER, PgR, vimentin и CEA, поради възможна аберантна експресия на един или повече от тях. Комбинацията е полезна и при преценка на каутеризирани жлези в близост до резекционната линия при материал от повторна бримкова ексцизия тъй като ТЕМ е репаративен феномен.

Понякога HPV-асоциираният AIS може да бъде объркан с HPV-независим AIS от стомашен тип, но при него ядрата са кръгли, везикуларни и базално разположени; цитоплазмата е обемна, светла или еозинофилна; митотични фигури и апоптотични телца липсват или трудно се идентифицират на малко увеличение; експресията на p16 е негативна или фокално позитивна.¹² Съмнението за ангажиране на ендоцервикални жлези от ендометриални карциноми може да

бъде отхвърлено чрез ИХХ.²³ Имунофенотипът на ендометриоидния карцином е ER/PgR/vimentin позитивен, CEA/p16 негативен (обратен на фенотипа на HPV-асоциирания AIS); серозният карцином обичайно е позитивен за p16 в комбинация с мутантен тип p53-експресия, а метастатичният серозен карцином с тубо-овариален произход е WT-позитивен.

Стратифицирана муцин-продуцираща интраепителна лезия (SMILE). Описана е през 2000 г. от Park *et al.* като нова форма на интраепителен карцином, различна от SIL и AIS.²⁴ Някои автори считат SMILE за HPV-асоцииран прекурсор на аденосквамозния КМШ, други – за високостепенна резервноклетъчна дисплазия.¹² Лезията е необичайна: в проучване на Boyle & McCluggage от 2015 г. се диагностицира в 0.6 % от цервикалните биопсии.²⁵ Пациентите са със средна възраст 31 години, лезията се локализира в близост до зоната на трансформация и обичай-



Фигура 4. Инвазивен стратифициран муцин-продуциращ карцином. А, Б, В: оцветяване Н&Е. Г: имунохистохимична реакция с p16

но е колпоскопски „невидима“. В най-голямата описана серия от 69 случая SMILE се наблюдава самостоятелно само в 3 от тях (4%), в 93% се комбинира със SIL, в 42% – с AIS и в 10% – с инвазивен карцином (6 случая на плоскоклетъчен карцином и 1 ЕА).²⁵

Архитектурно SMILE наподобява сквамозна лезия, демонстрирайки стратифициран атипичен епител с присъствие на муцинови вакуоли или цитоплазмено просветляване в цялата дебелина на епителния слой²⁴; тези характеристики се наблюдават и при наличие на инвазивен аденокарцином (Фиг. 4). Нуклеарната атипия и хиперхромazia могат да бъдат слабо изразени, митотичните фигури не проминират, количеството на муцина е различно (може да се докаже чрез оцветяване с мускармине), рядко се наблюдават бокаловидни клетки. При ИХХ-изследване p16 показва блок-тип имунопозитивност,

Ki-67-индексът е висок (> 30%); експресията на p63 и p40 варира, но по-често липсва.^{25, 26} Диференциална диагноза основно се прави с незряла сквамозна метаплазия, при която муцинът се ограничава в повърхностния епителен слой, атипизмът е по-слабо изразен, а p16 се експресира мозаечно.

HPV-асоциирани инвазивни ЕА

Етиологичната роля на HPV в онкогенезата на ЕА е добре проучена. Интегрирането на ДНК на високорискови типове HPV в клетъчния геном води до експресия на вирусните протеини Е6 и Е7, инактивиращи p53 и pRB-медираните тумор-супресорни механизми.²⁷ В резултат на това се повишава експресията на *TERT* и *p21*, което на практика обезсмъртява инфектираните клетки и усилва клетъчната пролиферация. Най-честите соматични мутации, откривани в

HPV-асоциираните ЕА, са *PIK3CA* и *KRAS*, но са докладвани и мутации в *TP53*, *MET*, *RBI*, *GNAS*, *ERBB2* и *IDH2*.²⁸⁻³⁰

Днес HPV-асоциираните инвазивни ЕА се разделят на обичайни и муцинозни според вида на цитоплазмата.² Обичайният тип се диагностицира в ~75% от всички ЕА. Архитектурно представлява пролиферация на жлези с различна форма и размери, тапицирани с цилиндричен епител с намалена продукция на муцин, проминиращи на малко увеличение митотични фигури и апоптотични телца (Фиг. 1). Клетките с муциозна цитоплазма са не повече от 50%; описват се вилотландуларен и микропапиларен вариант. Последният е включен за първи път в класификацията на WHO от 2020 г.⁵; демонстрира малки, плътни пакетирани групи от неопластични клетки с атипични ядра и еозинофилна цитоплазма, заобиколени от светло пространство. Микропапиларният вариант може да бъде самостоятелен или комбиниран с други HPV-асоциирани и дори HPV-несвързани (например гастричен) хистотипове ЕА. Независимо от заемания туморен обем, наличието на микропапили предполага лимфоваскуларна инвазия, нодални метастази и агресивен биологичен ход.³¹ По тази причина експертите на ISGyP препоръчват в коментар към хистологичния отговор да се отбележи процентът от тумора, зает от микропапиларен компонент.

При муцинозните ЕА (~10% от всички аденокарциноми) интрацитоплазмен муцин се намира в $\geq 50\%$ от туморните клетки.² Муцинозният тип се подразделя на следните варианти: муцинозен аденокарцином *not otherwise specified* (NOS); интестинален аденокарцином с бокаловидни и/или ентероендокринни клетки, представляващи $\geq 50\%$ от туморните клетки; пръстеновидноклетъчен вариант при $\geq 50\%$ клетки тип „пръстен с камък“; инвазивен стратифициран муцин-продуциращ карцином (*invasive stratified mucin-producing carcinoma*, ISMC), често асоцииран със SMILE.

Първите случаи на ISMC са публикувани от *Lastra et al.* едва през 2016 г.³² Хистологично се описва като наличие на гнезда от цилиндричен епител с вариращо количество интрацитоплазмен муцин и палисадно подреждане на

ядрата на периферните клетки (Фиг. 4). Предполагемият резервноклетъчен произход на ISMC определя фенотипна пластичност, проявена с широк спектър от архитектурно и цитологично разнообразие.³³ Моделите му на растеж включват инсуларен, glandуларен, солиден, (микро)папиларен, трабекуларен, под формата на единични клетки. Цитологично варира с наличие на по-богати или бедни на муцин клетки, клетки с еозинофилна, хистиоцитозна, „пръстен с камък“ или *glassy cell-like* визия, бизарни ядра, екстравазация на муцин, хиалинни глобули или сквамозна диференциация, както и псамоматозна калцификация. По правило ISMC е носител на лоша прогноза дори в комбинация с други хистотипове, като наличието му се свързва с ранни рецидиви и повишен риск за далечни (най-вече белодробни) метастази.³⁴

По дефиниция HPV-асоцииран аденокарцином NOS е всеки HPV-асоцииран тумор, който не може да бъде класифициран в съответствие с критериите на IESS.³¹ Този хистотип е рядък, обичайно с нискодиференцирана морфология, високостепенен атипизъм, минимално количество интрацитоплазмен муцин, лесно различими митози и апоптози. Неизменно е позитивен за p16 и HPV-ISH.

В настоящата класификация на WHO серозен тип ЕА не съществува.⁵ При наличие на серозен тип архитектура и цитология p16 не може да бъде от полза, тъй като метастазите от серозен карцином са p16-позитивни, обикновено в комбинация с мутантен тип експресия на p53, но HPV-ISH-негативни. Трябва да се отбележи, че p16 и ISH могат да бъдат фалшиво негативни или с мозаична имунореактивност в лошо фиксирани тъкани или дълго съхранявани парафинови блокове.²

Silva система за стратифициране на риска при HPV-асоциирани ЕА

Карциномът на маточна шийка се стадира в съответствие с Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) система, използвайки комбинация от клинични, образни и хистологични находки.³⁵ Опитът с тази стадираща

система се базира основно на проучвания на плоскоклетъчен хистотип, който е много по-чест от ЕА. Тези проучвания се екстраполират към ЕА и двата основни хистотипа се стадират и лекуват по сходен начин, въпреки доказателствата, че ЕА са отделна и хетерогенна група тумори с различна етиология, клиника, прогноза и отговор към терапия. Стадирането на FIGO IA1, IA2 и IB1 ЕА се базира на микроскопски измерена дълбочина на инвазия. Определянето на този параметър, обаче, може да бъде предизвикателство при следните сценарии³⁶: (1) високодиференциран инвазивен ЕА без архитектурен комплекситет и без стромална реакция, труден за разграничаване от AIS; (2) тумори, при които AIS не може да бъде разграничен от инвазивен компонент; (3) полиповидни лезии и (4) биопсични материали без правилна ориентация и/или запазен интегритет на мукозната повърхност. На пациенти с FIGO IA2 тумори, както и на тези с FIGO IA1 с лимфоваскуларна инвазия и/или позитивни граници след конизация, се препоръчва радикална хирургия с картиране на сентинелен лимфен възел и/или тазова лимфна дисекция. Въпреки излагането им на целия спектър от възможни хирургични усложнения, при пациенти с FIGO IA1 се откриват нодални метастази в < 1% от случаите, а при FIGO IA2 – съответно в ~2%.³⁷

В опит да се подобри стратификацията на риска при HPV-асоциирани ЕА, група патолози, водени от *Elvio Silva*, разработва и предлага използването на нова система, базирана на следните хистологични характеристики: интерфейс тумор-строма; наличие или отсъствие на лимфоваскуларна инвазия; архитектура и степен на цитологичен атипизъм.^{38, 39} *Silva* системата разделя HPV-асоциираните ЕА в три модела (А, В, С), без да взема под внимание дълбочина на инвазия или близост на тумора до големи съдове в цервикалната строма.

Модел А. Характеризира се с отсъствие на деструктивна стромална и лимфоваскуларна инвазия (Фиг. 5 А). Състои се от добре отграничени жлези с окръглен контур, формиращи групи със съхранена лобуларна архитектура. Липсва дезмопластична или възпалителна стромна реакция, асоциирана с откъснати туморни клъстери или отделни

туморни клетки; не се допуска наличие на туморни емболи, солидна архитектура или високостепенен цитологичен атипизъм. Ако има участъци с криброзен или папиларен растеж, те не трябва да надхвърлят микроскопско поле с максимален диаметър 5 mm (границата е приета с консенсус от изследователите, разработили *Silva* системата). За да се изключи наличието на деструктивна инвазия, е необходимо изследване на целия тумор върху ексцизионен материал – например електрохирургична бримкова ексцизия или конизация с негативни резекционни линии, трахелектомия или хистеректомия. Изключването на лимфоваскуларна инвазия изисква насочено търсене и евентуално ИХХизследване.

Модел В. Характеризира се с наличие на локализирана (ранна, ограничена) деструктивна стромална инвазия. Тя се състои от туморни гнезда, нахъсани жлези или отделни клетки, пъпкуващи от добре демаркирани жлези (модел А) и обикновено свързани с възпалителна или дезмопластична стромна реакция (Фиг. 5 В). Фокусите на локализирана деструктивна инвазия могат да бъдат единични, множествени или линейни в основата на тумора, но не трябва да запълват микроскопско поле с максимален диаметър 5 mm. Не се допуска солиден растеж, но може да се наблюдава лимфоваскуларна инвазия (Фиг. 5 В).

Модел С. Отличава се с наличие на дифузна деструктивна стромална инвазия, която се диагностицира при следните хистологични находки:

1. Пролиферация на хаотично разпределени, с различен размер и форма, често ъгловати жлези в дезмопластична строма; жлезите могат да бъдат свързани помежду си (каналкуларен модел), понякога преплетени с микрокистични, елонгирани и фрагментирани жлези, наподобяващи MELF (Microcystic, ELongated, and Fragmented) модел на миоетрална инвазия на ендометриален ендометриоиден карцином.
2. Конфлуиращ жлезен или папиларен, задължително ендофитен растеж с минимално количество интервенираща строма (Фиг. 5 Г) или муцинозни езера с туморни клетки, запълващи микроскопско поле с диаметър 5 mm.

3. Микропапиларен растеж на малки папили, съставени само от туморни клетки, без фиброваскуларни оси, заобиколени от светли пространства.
4. Линейна пролиферация на неправилни жлези и отделни клетки в дезмопластична строма в основата на частично екзофитен тумор, запълваща микроскопско поле с диаметър 5 mm.
5. Пролиферация на неправилни жлези или агрегати от туморни клетки, заобиколени от обширен и плътен лентовиден възпалителен инфилтрат в основата на тумора, запълваща микроскопско поле с диаметър 5 mm (Фиг. 5 Д).
6. Солиден растеж на туморни клетки с формиране на малки или абортивни жлези (Фиг. 5 Е).

Лимфоваскуларна инвазия може да бъде налична в материала или да отсъства, като откриването ѝ не е от решаващо значение за диагностициране на модел С.

Патолозите, използващи *Silva* системата, трябва да вземат под внимание следното³⁶:

1. Най-лошият модел, наблюдаван в даден тумор, е този, който трябва да бъде докладван: например тумор с доминиращ модел В и фокус на модел С трябва да бъде класифициран като модел С.
2. При екзофитни тумори моделът се оценява в основата на тумора в цервикалната стена, а не в екзофитната част на неоплазмата: например екзофитен тумор с вилотландуларен модел не трябва да се класифицира като модел С дори при конfluиране, ако инвазията на границата с подлежащата цервикална стена е негеструктивна (туморът е модел А). За разлика от това, ако инвазията на границата с подлежащата строма показва конfluиращ растеж, запълващ микроскопско поле с диаметър 5 mm, туморът се класифицира като модел С.

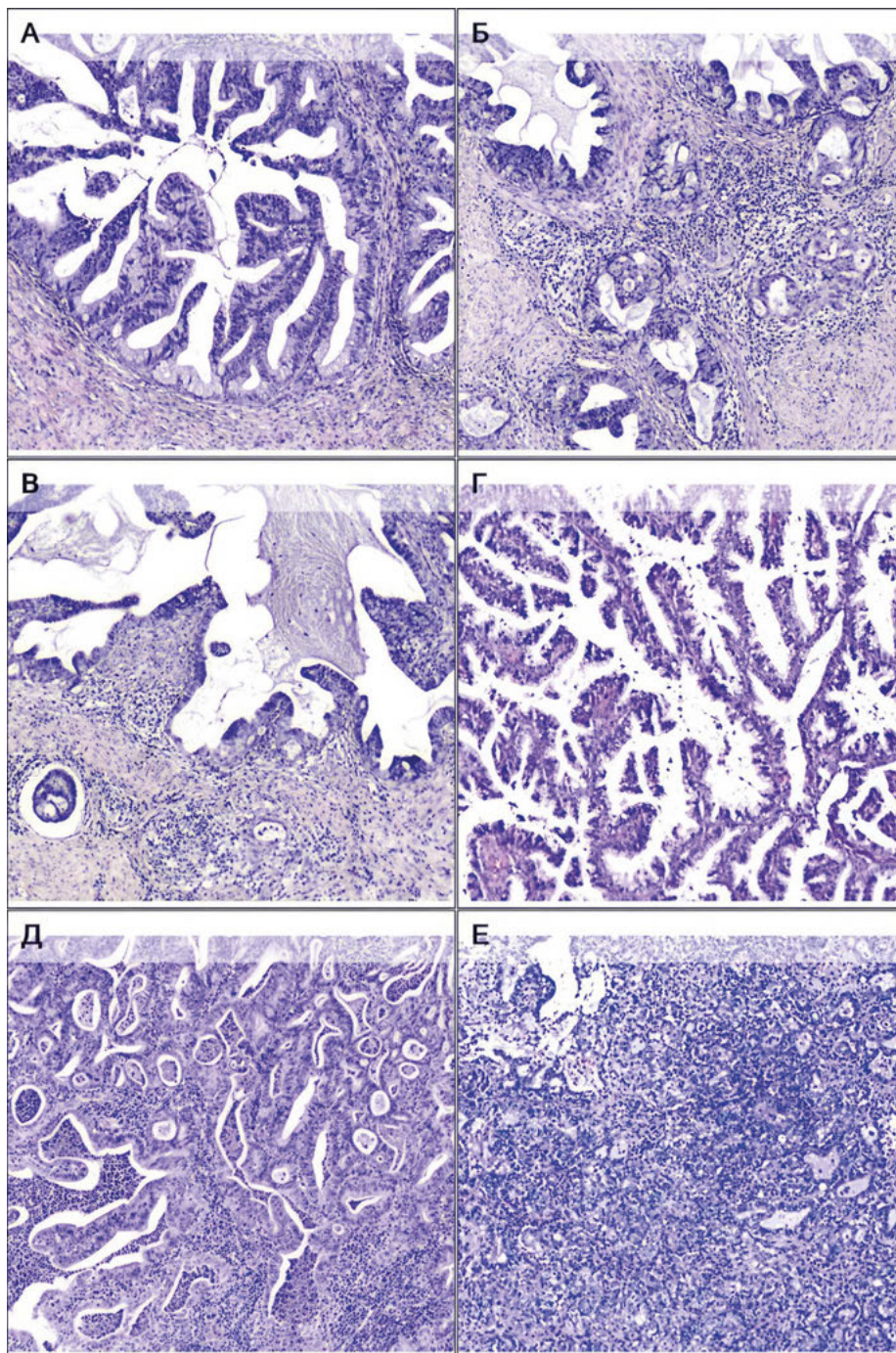
Хистологичното изследване на целия тумор е задължителна предпоставка за прилагане на *Silva* класификация. Доказано е, че моделът на инвазия в материал от конизация или бримкова електроексизия е показателен за общия модел на остатъчния тумор при последваща хистеректомия.⁴⁰

В систематичен преглед и метаанализ на 19 проучвания, включващи 3122 случая, *Chen et al.* изследват връзката между *Silva* моделите и онкологичната прогноза на пациенти с ЕА.⁴¹ Изчисленият процент на смъртни случаи при *Silva* А, *Silva* В и *Silva* С е съответно 0% (95% CI 0.0-0.4), 2.6% (95% CI 0.4-5.9) и 14.0% (95% CI 9.4-19.2); комбинираният процент на рецидиви за *Silva* А, *Silva* В и *Silva* С – респективно 0.1% (95% CI 0.0-1.2), 5.1% (95% CI 1.6-10.0) и 19.4% (95% CI 14.7-24.4). Наличните доказателства, макар и ретроспективни, подкрепят използването на *Silva* класификация при избор на клинична стратегия: пациенти с ЕА тип А могат да бъдат лекувани консервативно с конизация с негативни граници и без дисекция на лимфни възли, подобно на пациентите с AIS. Проследяването на тези пациенти все още е необходимо, тъй като в много редки случаи цервикални тумори с вид на AIS се асоциират с овариални метастази.⁴² На пациенти с тумори модел В с лимфоваскуларна инвазия може да се препоръча картографиране на сентинелни лимфни възли или лимфна дисекция. Пациентите с HPV-независими ЕА, обаче, нямат полза от *Silva* моделите при стратификация на риска, тъй като при тях преобладава модел С и прогнозата е лоша дори в ранен стадий.⁴³

Репродуцируемостта на *Silva* класификация е обект на независими мултиинституционални проучвания със сходни резултати.⁴⁴⁻⁴⁶ Най-високо ниво на съгласие между изследователите се наблюдава при AIS и модел А срещу обединените модел В и С; най-ниско – при разграничаване на AIS от модел А. На практика в ~20% от случаите на ранен ЕА тази разлика не може да бъде направена⁴⁷, тъй като нормалните ендцервикални „жлези“ представляват хаотично разпределени в цервикалната строма епителни възвания. Докато бъдат събрани нови доказателства, изясняващи връзката на ЕА с негеструктивен тип инвазия и синхронни или метасинхронни овариални тумори, експертите на ISGyP препоръчват следния подход³⁶:

Внимателно търсене на деструктивна стромална инвазия; ако тя е налице, диагнозата е инвазивен ЕА;

При липса на деструктивна инвазия – определяне дали лезията е в рамките на очаквания



Фигура 5. Оцветяване H&E. А: Silva модел А. Б, В: Silva модел В. Г, Д, Е: Silva модел С

обем и разпределение за *in situ* лезия; ако е така, диагнозата е AIS;

Ако лезията надвишава очаквания обем и разпределение за AIS или разграничаването на AIS от инвазивен ЕА е трудно, подходящата диагноза е ЕА тип А (с недеструктивна инвазия).

При наличие на реакция в мястото на предшестваща биопсия, изразено възпаление или улцерация преценката на модела на растеж и стромална инвазия трябва да се направи в други участъци. Диагностичните съмнения изискват консултация със специалист и консенсусно решение.

Заклучение

През последните години станахме свидетели на сигнификантна промяна в класификацията на ЕА. Двигател на тази промяна е познанието за молекулярно-генетичните механизми, отговорни за появата и биологичното поведение на тази хетерогенна група неоплазми. Ключов момент в новата класификация е морфологичното определяне на етиологична връзка с HPV-инфекция. *Silva* моделите са допълнителен инструмент при оценка на риска за метастази и рецидив при HPV-асоциираните ЕА, стратифициращ пациентите към различни терапевтични модалности.

Литература

1. Wu J, Jin Q, Zhang Y, et al. Global burden of cervical cancer: Current estimates, temporal trend and future projections based on the GLOBOCAN 2022. *J Natl Cancer Cent* 2025; 5 (3): 322-329. doi: 10.1016/j.jncc.2024.11.006. PMID: 40693230; PMCID: PMC12276544.
2. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *Am J Surg Pathol* 2018; 42 (2): 214-226. doi: 10.1097/PAS.0000000000000986. PMID: 29135516; PMCID: PMC5762258.
3. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
4. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. Diagnostic algorithmic proposal based on comprehensive immunohistochemical evaluation of 297 invasive endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2018; 42 (8): 989-1000. doi: 10.1097/PAS.0000000000001090. PMID: 29851704; PMCID: PMC6041133.
5. World Health Organization. WHO classification of tumours. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/34>
6. Hodgson A, Park KJ, Djordjevic B, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification: Validation and interobserver reproducibility. *Am J Surg Pathol* 2019; 43 (1): 75-83. doi: 10.1097/PAS.0000000000001095. PMID: 29877920; PMCID: PMC6281796.
7. Stolnicu S, Hoang L, Chiu D, et al. Clinical outcomes of HPV-associated and unassociated endocervical adenocarcinomas categorized by the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). *Am J Surg Pathol* 2019; 43 (4): 466-474. doi: 10.1097/PAS.0000000000001224. PMID: 30720532; PMCID: PMC6417947.
8. Hodgson A, Olkhov-Mitsel E, Howitt BE, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): Correlation with adverse clinicopathological features and patient outcome. *J Clin Pathol* 2019; 72 (5): 347-353. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205632. PMID: 30679193.
9. Ren H, Almadani N, Pors J, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): An independent cohort with clinical and molecular findings. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40 (6): 533-540. doi: 10.1097/PGP.0000000000000764. PMID: 34612210.
10. Friedell GH, McKay DG. Adenocarcinoma in situ of the endocervix. *Cancer* 1953; 6 (5): 887-897. doi: 10.1002/1097-0142(195309)6:5<887::aid-cnrcr2820060507>3.0.co;2-a. PMID: 13094637.
11. Leary J, Jaworski R, Houghton R. In-situ hybridization using biotinylated DNA probes to human papillomavirus in adenocarcinoma-in-situ and endocervical glandular dysplasia of the uterine cervix. *Pathology* 1991; 23 (2): 85-89. doi: 10.3109/00313029109060802. PMID: 1660591.
12. Stolnicu S, Talia KL, McCluggage WG. The evolving spectrum of precursor lesions of cervical adenocarcinomas. *Adv Anat Pathol* 2020; 27 (5): 278-293. doi: 10.1097/PAP.0000000000000266. PMID: 32482967.
13. Conrad RD, Liu AH, Wentzensen N, et al. Cytologic patterns of cervical adenocarcinomas with emphasis on factors associated with underdiagnosis. *Cancer Cytopathol* 2018; 126 (11): 950-958. doi: 10.1002/cncy.22055. PMID: 30351473; PMCID: PMC6231976.
14. Teoh D, Musa F, Salani R, et al. Diagnosis and management of adenocarcinoma in situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstet Gynecol* 2020; 135 (4): 869-878. doi: 10.1097/AOG.0000000000003761. PMID: 32168211; PMCID: PMC7098444.
15. Ostör AG, Duncan A, Quinn M, et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol* 2000; 79 (2): 207-210. doi: 10.1006/gyno.2000.5957. PMID: 11063645.
16. McCluggage WG, Shah R, Connolly LE, et al. Intestinal-type cervical adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma exhibit a partial enteric immunophenotype with consistent expression of CDX2. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27 (1): 92-100. doi: 10.1097/pgp.0b013e31815698e7. PMID: 18156982.

17. Asaka S, Nakajima T, Kugo K, et al. Immunophenotype analysis using CLDN18, CDH17, and PAX8 for the sub-categorization of endocervical adenocarcinomas in situ: gastric-type, intestinal-type, gastrointestinal-type, and Müllerian-type. *Virchows Arch* 2020; 476 (4): 499-510. doi: 10.1007/s00428-019-02739-x. PMID: 31932920.
18. Stolnicu S, McCluggage WG. The evolving spectrum of endocervical adenocarcinoma in situ (AIS). *Virchows Arch* 2020; 476 (4): 485-486. doi: 10.1007/s00428-020-02770-3. PMID: 32040619.
19. Marques T, Andrade LA, Vassallo J. Endocervical tubal metaplasia and adenocarcinoma in situ: role of immunohistochemistry for carcinoembryonic antigen and vimentin in differential diagnosis. *Histopathology* 1996; 28 (6): 549-550. doi: 10.1046/j.1365-2559.1996.d01-462.x. PMID: 8803599.
20. Cameron RI, Maxwell P, Jenkins D, et al. Immunohistochemical staining with MIB1, bcl2 and p16 assists in the distinction of cervical glandular intraepithelial neoplasia from tubo-endometrial metaplasia, endometriosis and microglandular hyperplasia. *Histopathology* 2002; 41 (4): 313-321. doi: 10.1046/j.1365-2559.2002.01465.x. PMID: 12383213.
21. Negri G, Bellisano G, Carico E, et al. Usefulness of p16ink4a, ProEX C, and Ki-67 for the diagnosis of glandular dysplasia and adenocarcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 30 (4): 407-413. doi: 10.1097/PGP.0b013e31820a79b0. PMID: 21623205.
22. McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. *Pathology* 2007; 39 (1): 97-111. doi: 10.1080/00313020601123961. PMID: 17365826.
23. McCluggage WG, Sumathi VP, McBride HA, et al. A panel of immunohistochemical stains, including carcinoembryonic antigen, vimentin, and estrogen receptor, aids the distinction between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21 (1): 11-15. doi: 10.1097/00004347-200201000-00003. PMID: 11781517.
24. Park JJ, Sun D, Quade BJ, et al. Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia? *Am J Surg Pathol* 2000; 24 (10): 1414-1419. doi: 10.1097/00000478-200010000-00012. PMID: 11023104.
25. Boyle DP, McCluggage WG. Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): report of a case series with associated pathological findings. *Histopathology* 2015; 66 (5): 658-663. doi: 10.1111/his.12498. PMID: 25039487.
26. Onishi J, Sato Y, Sawaguchi A, et al. Stratified mucin-producing intraepithelial lesion with invasive carcinoma: 12 cases with immunohistochemical and ultrastructural findings. *Hum Pathol* 2016; 55: 174-181. doi: 10.1016/j.humpath.2016.05.007. PMID: 27237368.
27. Baba SK, Alblooshi SSE, Yaqoob R, et al. Human papilloma virus (HPV) mediated cancers: an insightful update. *J Transl Med* 2025; 23 (1): 483. doi: 10.1186/s12967-025-06470-x. PMID: 40301924; PMCID: PMC12039116.
28. Lou H, Villagran G, Boland JF, et al. Genome analysis of latin american cervical cancer: frequent activation of the PIK3CA pathway. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (23): 5360-5370. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1837. PMID: 26080840; PMCID: PMC4668220.
29. Hodgson A, Amemiya Y, Seth A, et al. Genomic abnormalities in invasive endocervical adenocarcinoma correlate with pattern of invasion: biologic and clinical implications. *Mod Pathol* 2017; 30 (11): 1633-1641. doi: 10.1038/modpathol.2017.80. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28731050.
30. Hodgson A, Howitt BE, Park KJ, et al. Genomic characterization of HPV-related and gastric-type endocervical adenocarcinoma: Correlation with subtype and clinical behavior. *Int J Gynecol Pathol* 2020; 39 (6): 578-586. doi: 10.1097/PGP.0000000000000665. PMID: 31855952; PMCID: PMC8352068.
31. Stolnicu S, Park KJ, Kiyokawa T, et al. Tumor typing of endocervical adenocarcinoma: contemporary review and recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40 (Suppl 1): S75-S91. doi: 10.1097/PGP.0000000000000751. PMID: 33570865; PMCID: PMC7888380.
32. Lastra RR, Park KJ, Schoolmeester JK. Invasive stratified mucin-producing carcinoma and stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): 15 cases presenting a spectrum of cervical neoplasia with description of a distinctive variant of invasive adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (2): 262-269. doi: 10.1097/PAS.0000000000000543. PMID: 26523540.
33. Stolnicu S, Segura S, Parra-Herran C, et al. Invasive stratified mucin-producing carcinoma (ISMC) of the cervix: A study on morphologic diversity. *Am J Surg Pathol* 2020; 44 (7): 873-880. doi: 10.1097/PAS.0000000000001480. PMID: 32235154; PMCID: PMC7289664.
34. Stolnicu S, Boros M, Segura S, et al. Invasive stratified mucinous carcinoma (iSMC) of the cervix often presents with high-risk features that are determinants of poor outcome: An international multicenter study. *Am J Surg Pathol* 2020; 44 (10): 1374-1380. doi: 10.1097/PAS.0000000000001485. PMID: 32271191; PMCID: PMC7492372.
35. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145 (1): 129-135. doi: 10.1002/ijgo.12749. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 147(2):279-280. doi: 10.1002/ijgo.12969. PMID: 30656645.

36. Alvarado-Cabrero I, Parra-Herran C, Stolnicu S, et al. The Silva pattern-based classification for HPV-associated invasive endocervical adenocarcinoma and the distinction between in situ and invasive adenocarcinoma: Relevant issues and recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40 (Suppl 1): S48-S65. doi: 10.1097/PGP.0000000000000735. PMID: 33570863; PMCID: PMC7969170.
37. Roma AA, Mistretta TA, Diaz De Vivar A, et al. New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome. *Gynecol Oncol* 2016; 141 (1): 36-42. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.028. PMID: 27016227; PMCID: PMC5068220.
38. Diaz De Vivar A, Roma AA, Park KJ, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: A multi-institutional study. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32 (6): 592-601. doi: 10.1097/PGP.0b013e31829952c6. PMID: 24071876.
39. Roma AA, Diaz De Vivar A, Park KJ, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: a new pattern-based classification system with important clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2015; 39 (5): 667-672. doi: 10.1097/PAS.0000000000000402. PMID: 25724003.
40. Djordjevic B, Parra-Herran C. Application of a pattern-based classification system for invasive endocervical adenocarcinoma in cervical biopsy, cone and loop electrosurgical excision (LEEP) material: Pattern on cone and LEEP is predictive of pattern in the overall tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2016; 35 (5): 456-466. doi: 10.1097/PGP.0000000000000264. PMID: 26630232.
41. Chen M, Han L, Wang Y, et al. Association between Silva pattern-based classification and endocervical adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34 (11): 1704-1710. doi: 10.1136/ijgc-2024-005639. PMID: 39277184; PMCID: PMC11671969.
42. Ronnett BM, Yemelyanova AV, Vang R, et al. Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: Analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2008; 32 (12): 1835-1853. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181758831. PMID: 18813124.
43. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. Stromal invasion pattern identifies patients at lowest risk of lymph node metastasis in HPV-associated endocervical adenocarcinomas, but is irrelevant in adenocarcinomas unassociated with HPV. *Gynecol Oncol* 2018; 150 (1): 56-60. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.04.570. PMID: 29859673; PMCID: PMC6615482.
44. Paquette C, Jeffus SK, Quick CM, et al. Interobserver variability in the application of a proposed histologic subclassification of endocervical adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015; 39 (1): 93-100. doi: 10.1097/PAS.0000000000000316. PMID: 25188867.
45. Parra-Herran C, Taljaard M, Djordjevic B, et al. Pattern-based classification of invasive endocervical adenocarcinoma, depth of invasion measurement and distinction from adenocarcinoma in situ: Interobserver variation among gynecologic pathologists. *Mod Pathol* 2016; 29 (8): 879-892. doi: 10.1038/modpathol.2016.86. PMID: 27174588.
46. Rutgers JK, Roma AA, Park KJ, et al. Pattern classification of endocervical adenocarcinoma: Reproducibility and review of criteria. *Mod Pathol* 2016; 29 (9): 1083-1094. doi: 10.1038/modpathol.2016.94. PMID: 27255163; PMCID: PMC5506840.
47. Ostör AG. Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19 (1): 29-38. doi: 10.1097/00004347-200001000-00005. PMID: 10638451.

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

**ОТ ПРЕКУРСОРНА ЛЕЗИЯ ДО HPV-НЕЗАВИСИМ
ЕНДОЦЕРВИКАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ**

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

доц. д-р Весела Иванова, дм^{1, 2}
д-р Димитър Методиев^{1, 3, 4}

¹Медицински факултет, Медицински университет – София

²УМБАЛ *Александровска* – София

³МБАЛ *Надежда* – София

⁴УМБАЛ *Св. Иван Рилски* – София

ОТ ПРЕКУРСОРНА ЛЕЗИЯ ДО HPV-НЕЗАВИСИМ ЕНДОЦЕРВИКАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

доц. д-р Весела Иванова, дм^{1, 2}

д-р Димитър Методиев^{1, 3, 4}

¹Медицински факултет, Медицински университет – София

²УМБАЛ Александровска – София

³МБАЛ Надежда – София

⁴УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

ОБЗОР

В ерата на HPV-ваксинация и скрининг нараства абсолютната и относителна честота на ендоеервикалните аденокарциноми (ЕА), от които ~15% не са свързани с човешки папиломавирус (HPV). Морфологичната идентификация на етиологична връзка с HPV е в основата на дихотомно разделение на ЕА и техните прекурсори на HPV-асоциирани и HPV-независими. Към HPV-независимите се причисляват гастричният, светлоклетъчният, ендометриоидният и мезонефрнчният хистотип, с една прекурсорна лезия – гастричен тип аденокарцином *in situ*. Двигател за създаване на новата класификация са доказателства за сигнификантни клинични, молекулярни и прогностични различия между двата типа ЕА, с по-неблагоприятна прогноза за HPV-независимите неоплазми. Настоящият обзор представя в исторически и диференциално-диагностичен аспект познатието за хистологичните и молекулярни характеристики на HPV-независимите гландуларни цервикални лезии.

Увод

Карциномът на маточна шийка (КМШ) е четвърти по честота сред злокачествени заболявания при жени в световен мащаб и остава водеща причина за смърт в някои географски райони.¹ През последните години съществува тенденция за нарастване на абсолютната и относителна честота на ендоеервикалните аденокарциноми (ЕА) до 20-25% от КМШ, като ~15% от тях не са свързани с човешки папиломавирус

(HPV).² В резултат на усилията на работна група за ЕА към International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) е предложена и призната от World Health Organization (WHO) нова схема, която класифицира ЕА и техните прекурсори като HPV-асоциирани и HPV-независими.^{2, 3} Критериите за дихотомното разделение и последващо хистотипизиране са базирани на Hematoxylin&Eosin (H&E)-оцветени слайдове и са лесно приложими: идентифициране на апикални митотични фигури и базални апоптотични телца на сканиращо увеличение фаворизира ди-

агнозата HPV-асоцииран ЕА. Схемата е валидирана със съвременни имунохистохимични (ИХХ) и *in situ* хибридизационни (ISH) техники, като са доказани сигнификантни клинични, молекулярни и прогностични различия между двата типа ЕА с по-ниска обща преживяемост (ОП) и преживяемост без болест (ПББ) за пациентите с HPV-независими тумори^{2, 4-8} (Табл. 1).

HPV-независими прекурсорни лезии

Познанията ни за HPV-независимите цервикални глангуларни неоплазми нараснаха значително през последните две десетилетия до голяма степен благодарение на проучванията на аденокарцинома с гастричен фенотип, който е

най-честият HPV-независим хистотип ЕА. Патогенезата на прекурсорната лезия, означавана като gastric-type adenocarcinoma *in situ* (G-AIS) остава до голяма степен неясна. В маточната шийка съществува богат спектър от бенигнени, премалигнени и малигнени лезии с гастрична диференциация.⁹ Бенигнените са представени от: tunnel cluster type A, simple gastric (pyloric) metaplasia (SGM) и lobular endocervical glandular hyperplasia/complex gastric (pyloric) metaplasia (LEGH); премалигнените – от атипична LEGH и G-AIS. Чрез сравнителна геномна хибридизация е доказано, че атипичната LEGH показва допълнителен генетичен материал на дългото рамо на трета хромозома и загуба на материал на късото рамо на първа хромозома, наблюдавано и при някои случаи на гастричен ЕА (ГЕА), което

Таблица 1. HPV: човешки папиломавирус; AIS: adenocarcinoma *in situ*; SMILE: stratified mucin-producing intraepithelial lesion, NOS: not otherwise specified; ISMC: invasive stratified mucin-producing carcinoma; ИХХ: имунохистохимия; ISH: *in situ* hybridisation; LEGH: lobular endocervical glandular hyperplasia.

	HPV-асоциирани ЕА	HPV-независими ЕА
Релативна честота	80%	20%
Молекулярни характеристики	Мутации в <i>PIK3CA</i> , <i>KRAS</i>	Мутации в <i>TP53</i> , <i>KRAS</i> , <i>ERBB2</i> , <i>STK11</i>
Клинични характеристики	По-млади пациенти (4-та декада) По-малък тумор По-нисък стадий Негативни резекционни линии	По-възрастни пациенти (5-та и наг 5-та декада) По-голям тумор По-висок стадий Тенденция за позитивни резекционни линии
Хистологични характеристики	Апикални митози и базални апоптози, видими на малко увеличение Прекурсорни лезии: AIS, SMILE Хистотипове: Обичаен (варианти: вилоглангуларен, микропапиларен) Муцинозен (варианти: NOS, интестинален, пръстеновидноклетъчен, ISMC) <i>Silva</i> класификацията предсказва наличие на нодални метастази	Липсват апикални митози и базални апоптози на малко увеличение Прекурсорни лезии: Атипична LEGH, AIS-гастричен тип Хистотипове: Гастричен Светлоклетъчен Ендометриоиден Мезонефричен <i>Silva</i> класификацията не е приложима
HPV-статус	ИХХ: блок-тип имунопозитивност за p16 HPV-ISH позитивна	ИХХ: негативна или мозаечна реакция за p16 HPV-ISH негативна
Прогноза	По-добра прогноза	Лоша прогноза
Приложение	HPV-ваксинация HPV-базиран скрининг	Суспекция за синдром на <i>Peutz-Jegher</i> Синхронна муцинозна метаплазия и неоплазия на женски генитален тракт

подкрепя твърдението, че атипичната LEGH е форма на *in situ* аденокарцином.¹⁰ Освен това, взаимно изключващи се мутации в *GNAS*, *KRAS* и *STK11* са докладвани в 11 от 19 случая на LEGH, което предполага, че част от неатипичните LEGH имат неопластична природа.¹¹ Въпреки че тези ограничени проучвания подкрепят хипотезата за канцерогенеза от LEGH през атипична LEGH до ГЕА, подобни изследвания се очаква да бъдат направени и за G-AIS – рядко срещана лезия, особени при Западни популации. Мутация в *TP53* вероятно играе роля в туморогенезата, като мутантен тип p53-експресия е наблюдавана при 4 от 11 G-AIS в 2 проучвания, взети заедно, и при почти половината от ГЕА.¹²⁻¹⁵

По правило G-AIS се диагностицира в висока средна възраст от HPV-асоциирания AIS; възрастовият диапазон на докладваните случаи на G-AIS е от 25 до 74 години (средно 54 години).¹⁶ Повечето случаи са диагностицирани след идентифициране на атипични ендоцервикални клетки в цервикална намазка, по-малък брой са случайно открити при хистеректомия, извършена по други причини. Макроскопски невидима, G-AIS обикновено се локализира проксимално на зоната на трансформация, като в някои случаи се разпространява върху долен маточен сегмент и дори ендометриум. Микроскопски се характеризира с богат на муцин цилиндричен епител, показващ изобилие от бледорозова, прозрачна, дори пенеста цитоплазма и отчетливи клетъчни граници; понякога се наблюдава интестинална диференциация под формата на вариращ брой бокаловидни (гоблетови) клетки.^{12, 13, 16, 17} Засегнатите жлези запазват своята архитектура, но могат да демонстрират интрагландуларен комплекситет с микропапиларен и крибриформен вид (Фиг. 1 А). Сравнена с HPV-асоциирания AIS, G-AIS показва по-ниска степен на цитологичен атипизъм, по-леко изразена ядрена стратификация, както и по-малко митотични фигури и апоптотични телца, които не се забелязват на малко увеличение.

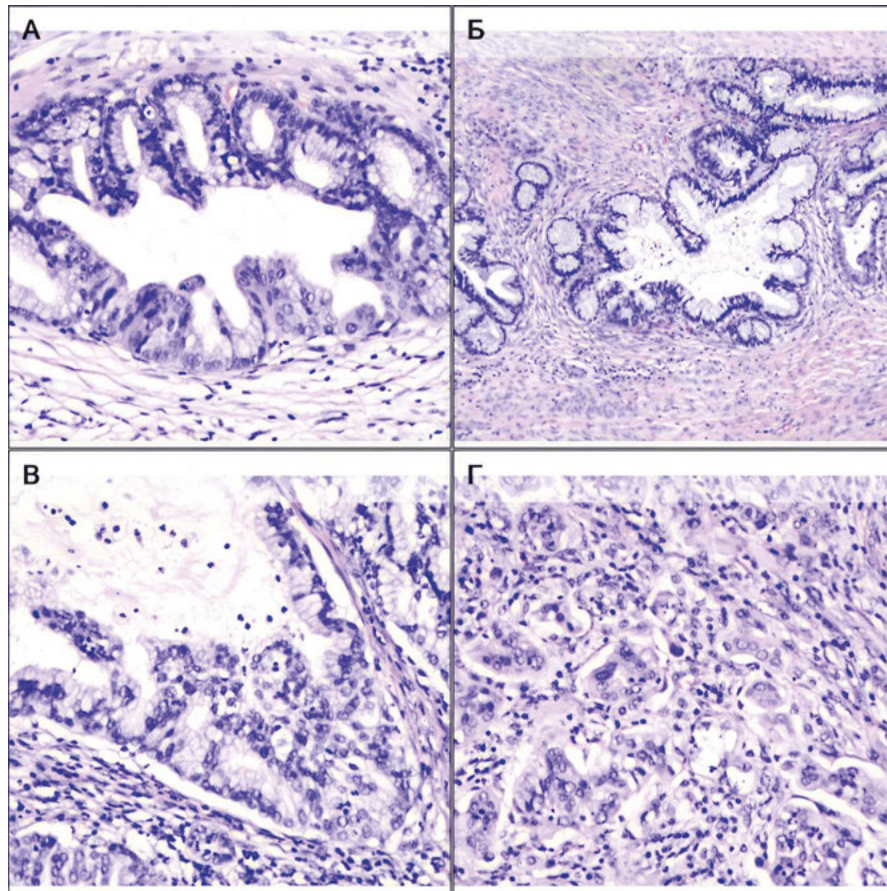
За разлика от G-AIS, LEGH и атипичната LEGH могат да образуват макроскопски видими кистични формации, разположени в горната част на ендоцервикса.^{12, 18, 19} Тези лезии се характеризират с лобуларни агрегати от жлези око-

ло централен дилатиран канал (Фиг. 1 Б). При LEGH дукталните и лобуларни елементи са тапицирани с ниски цилиндрични клетки с бледоеозинофилна цитоплазма и базално разположени малки ядра. При атипичната LEGH се откриват цитологични (кариомегалия, неравен ядрен контур, груб хроматин, загуба на полярност) и/или архитектурни абнормности, главно под формата на къси папиларни проекции.

При ИХХ-изследване G-AIS демонстрира поне фокална позитивност за MUC6 и много по-специфичния маркер за доказване на стомашен/пилорен тип муцин НIK1083.^{12, 13} Експресират се CK7, понякога PAX8 и CDX2. Хормоналните рецептори (ER/PgR) обикновено са отрицателни; p16 показва липсващо или мозаично оцветяване; в някои случаи се наблюдава мутантен тип експресия на p53. Молекулярните тестове за HPV са отрицателни.

Понякога едва забележимият ядрен атипизъм на G-AIS може да породи диагностични съмнения за SGM, при която жлези с обичайна архитектура са тапицирани с униформен цилиндричен епител с бледорозова цитоплазма с гастричен имунофенотип.^{16, 19} При SGM липсва лобуларна архитектура, като по този начин се разграничава от LEGH, наричана още „комплексна гастрична/пилорна метаплазия“. Разгът между SGM и G-AIS все още не е определен и е субективен; диагнозата G-AIS изисква поне лек цитологичен атипизъм, липсващ при SGM. Наличието на вътрежлезен архитектурен комплекситет, ядрена стратификация и митотична активност също фаворизират G-AIS. Лесно могат да се изключат HPV-асоциираните AIS въз основа на характерната морфология: клетки с намалено съдържание на муцин, стратифицирани хиперхромни ядра с лесно разпознаваеми апикални митози и базален кариорексис; при необходимост блок-тип имунопозитивност за p16 подкрепя диагнозата HPV-асоцииран AIS.

През последните години в научната литература се заражда концепция за “Synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract (SMMN-FGT)” – термин, предложен от *Mikami et al.* през 2009 г.²⁰ Тя представлява спектър от бенигнени, премалигнени и малигнени муцинозни лезии от стомашен тип, аналогич-



Фигура 1. Оцветяване H&E. А: гастричен тип аденокарцином in situ. Б: lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH). В, Г: гастричен тип ендоцервикален аденокарцином

но на цервикалния спектър, но в други отдели на гениталния тракт, понякога асоциирани със синдрома на *Peutz-Jeghers*.^{21, 22} В ендометриума тези лезии включват муциозна метаплазия, атипична муциозна пролиферация и аденокарцином от стомашен тип; във влагалището са описани гастрична аденоза, атипична аденоза и аденокарцином. Има и отделни съобщения за лезии от стомашен тип, позитивни за НIK1083 и/или MUC6, засягащи яйчници и Фалопиеви тръби.²⁰

С изключение на G-AIS, прекурсорните лезии на другите HPV-независими ЕА не са добре дефинирани. Смята се, че мезонефрничият ЕА възниква от нормални или хиперпластични резидууми от мезонефросните канали, но премалигнена морфология не е идентифицирана. В исторически план в научната литература съществуват описания на ендометриоиден и цилииран/тубарен тип AIS. „Ендометриоидният“ вид, обаче, е отражение на намалената муциноз-

на продукция в епитела на AIS. Ендометриоидните маточни аденокарциноми могат да се разпространят по хода на ендоцервикални жлези и да бъдат погрешно диагностицирани като ендометриоиден тип AIS или HPV-асоцииран AIS. В такива случаи анамнезата за наличие на ендометриоиден аденокарцином и подходящият имунофенотип (положителна експресия на ER/PgR и vimentin и отрицателна/неблоков тип имунореактивност с p16) улесняват диагнозата.²³ Друга потенциална лезия, която може да доведе до диагноза ендометриоиден тип AIS, е цервикалната ендометриоза, особено при незабележима или липсваща строма. Счита се, че тя дава начало на изключително редкия ендометриоиден ЕА. В литературата се срещат и описания на AIS от цилииран/тубарен тип, като първото е направено от *Schlesinger & Silverberg* през 1999 г.²⁴ Те докладват 11 случая на AIS в комбинация с атипична тубо-ендометриална метаплазия (TEM),

описвайки прехода от ТЕМ през атипична ТЕМ към HPV-асоцииран AIS. Авторите заключават, че наличието на реснички в ендоцервикалния епител не винаги трябва да се приема като доказателство за бенигненост.

HPV-независими инвазивни ЕА

Гастричен ЕА (ГЕА). Той е втори по честота сред всички ЕА, като специално в Япония представлява повече от 20%.²⁵ Има дълга история в лицето на своя най-диференциран вариант. През 1870 г. гинекологът *von Gusserow* използва за пръв път парадоксалния термин „adenoma malignum“²⁶ за цервикална лезия, чиято агресивна природа е описана в англоезичната литература от *McKelvey & Goodlin*, 1963²⁷, а *Silverberg & Hurt*, 1975²⁸, предлагат наименованието „minimal deviation adenocarcinoma of the cervix“ (MDA). Синонимните термини „adenoma malignum“ и MDA са включени като вариант на муцинозния ЕА във второ издание на WHO-класификацията от 1994 г.; трета редакция от 2003 г. запазва само MDA.¹⁹

През 1998 г. *Ishii et al.*²⁹ демонстрират стомашния фенотип на MDA чрез имунореактивност за НIK1083 – моноклонално антитяло, разпознаващо муцин, произведен от пилорните жлези³⁰; *Hayashi et al.*³¹ използват класическа хистохимия (periodic acid-Schiff, PAS), показваща наличие на неутрален интрацитоплазмен муцин с цвят маджента като доказателство за гастричен фенотип. Широкото приложение на тези методи в отсъствие на стриктни диагностични критерии, обаче, води до свръхдиагноза MDA на голям брой бенигнени и премалигнени цервикални лезии с подобен фенотип като LEGH и атипична LEGH. След преоценка на такива случаи става ясно, че наличието на мултиплени, конюгиращи кисти в горната част на ендоцервикса, откривани чрез различни образни методи, е белег на LEGH, но не и на MDA.³² Познатият от историята акцент върху „бенигнения“ хистологичен вид на MDA е отхвърлен, като се намират отчетливи доказателства за злокачествено заболяване, понякога с минимално присъствие, включително ядрен и архитектурен атипизъм, сливане на жлези или “claw-like” визия, стромална дезмоплазия.¹⁹

Освен това, случаи на LEGH при пациенти със синдром на *Peutz-Jeghers* е възможно погрешно да са били квалифицирани като MDA.

През 2007 г. *Kojima et al.*³³ предлагат обособяване на муцинозен ЕА с гастричен имунофенотип като отделен морфологичен вариант, хистологично дефиниран от наличието на клетки с обилна светла или бледоеозинофилна цитоплазма и отчетливи клетъчни граници. Авторите доказват, че отговарящите на това описание ЕА демонстрират стомашен имунофенотип, агресивен клиничен ход и HPV-независимост, по-късно потвърдени и от други изследователи. Така ГЕА представляват хистологичен спектър от MDA до нискодиференциран аденокарцином със съответния имунофенотип. Клоналната връзка между MDA и гастричния ЕА е потвърдена от *McCluggage et al.* при пациент със синдром на *Peutz-Jeghers*, който е имал комбинация от MDA и ГЕА, като и двата компонента показват една и съща молекулярна алтерация на допълнително копие на хромозома 7.³⁴ В до 10% от случаите ГЕА е свързан със синдром на *Peutz-Jegher*, но може да се появи и спорадично. Интересен е фактът, че някои спорадични случаи съдържат соматични мутации в *STK11* (тумор-супресорен ген, отговорен за синдрома на *Peutz-Jeghers*).³⁵ Спорадичните тумори имат хетерогенен генетичен профил, в който *TP53* е най-често мутираният ген.^{15, 36} Други молекулярни промени, наблюдавани при гастричния ЕА, включват мутации в *KRAS*, *MSH6*, *CDKN2A/B*, *POLE*, *SLX4*, *ARID1A*, *BRCA2*, *ATM*, *NTRK3* и *MSH2*, като се съобщава и за амплификация на *MDM2* и *HER2*.³⁷

Хистологичните критерии, на които се базира диагнозата ГЕА, са семпли^{2, 25}: към обилната светла или бледорозова цитоплазма и добре очертани клетъчни граници се добавят базално разположени окръглени ядра, понякога с видими нуклеоли (Фиг. 1 В, Г). Митотични фигури и апоптотични телца липсват или са редки, но понякога туморите демонстрират хибридна морфология с наличие на лесно разпознаваеми митотични фигури, което затруднява разграничаването им от муцинозен HPV-асоцииран ЕА. Имунопозитивност за p16 не изключва диагнозата HPV-независим тумор, като РНК-базираните *in situ* хибридизационни техники са най-чувстви-

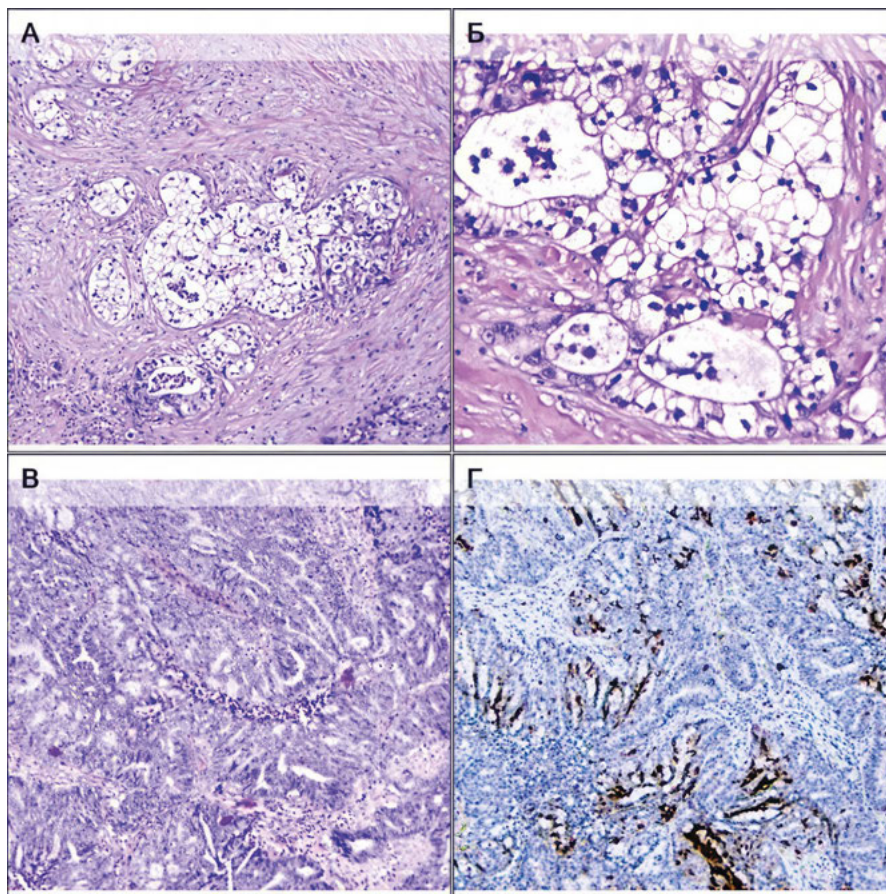
телни по отношение детекция и визуализация на HPV.² Характерните за ГЕА имунохистохимични маркери НIK1083 и TFF2, както и Claudin 18, се експресират в 65-80% от случаите.^{4, 14, 33, 38} Мутантен тип p53-експресия се наблюдава при 40-50%, а позитивност за PAX8 – в 68-80%, което е полезно за диференциране на карциноми с панкреатобилиарен произход. Гастричният ЕА е позитивен за CK7, CEA и в до 50% за CK20 и CDX2. Липсващата експресия на ER/PgR служи за диференциална диагноза с обичайно ER/PgR-позитивните бенигнни glandularни лезии с изключение на LEGH и резидууми от мезонефросни канали.³⁹ В полза на диагнозата ГЕА срещу атипична LEGH са: PAX2-негативна експресия, наличие на дълбоко разположени атипични жлези с различни размери и форма, както и асоциирана с тях стромална дезмоплазия.

Агресивната природа на ГЕА е доказана от Karamurzin *et al.* в серия от 40 случая.⁴⁰ Те установяват, че той се диагностицира в напреднал стадий, като 59% от случаите са в стадий II или по-висок, 50% имат метастази в лимфни възли, 35% – овариално ангажиране, а 20% – интраабдоминално разпространение. Рентгенологично и макроскопски доминира инфилтративен и ендофитен растеж и е възможно клиничният стадий да бъде подценен. Лошата прогноза до известна степен се дължи на напреднал стадий към момента на диагностициране, но пациенти в стадий I показват по-ниска 5-годишна ОП в сравнение с пациентите с обичаен тип ЕА: 62% срещу 93%. Освен това Kojima *et al.* съобщават, че ГЕА е резистентен на неоагловантна химиотерапия в сравнение с обичайния, което потвърждава агресивния му характер.⁴¹

Светлокалетъчен ЕА (СЕА). Представлява ~3-4% от цервикалните аденокарциноми, нареждайки се втори по честота след гастричния сред HPV-независимите ЕА.²⁵ Развитието на светлокалетъчен карцином във влагалище и цервикс се свързва с интраутробна експозиция на действието на синтетични естрогени, основно *diethylstilbestrol* (DES). Медикаментът е предписван на милиони бременни жени със заплашващ аборт от 40-те до 70-те години на 20-и век, като връзката между него и светлокалетъчния карцином е докладвана за пръв път

от Herbst & Scully през 1970 г.⁴² Възрастовото разпределение на пациентите със светлокалетъчен карцином е бимодално, с два пика – един в млада (средно 26 години) и втори – в напреднала възраст (средно 71 години)⁴³, но при DES-експозирани пациенти пикът е 19 години, а изчисленият абсолютен риск е 1.9 до 2.3/1000⁴⁴. Вероятно DES е непълен канцероген и други генетични и екологични фактори играят роля за развитие на този карцином, но молекулярните изследвания все още са недостатъчни. Boyd *et al.* докладват наличие на микросателитна нестабилност във всички 16 DES-експозирани СЕА, изследвани от тях, както и в 4 от 8 несвързани с DES, без да установят мутации в *KRAS*, *HRAS*, *WT1*, *ER* или *TP53*.⁴⁵ В базирано на ИХХ проучване Mills *et al.* не намират връзка между ЕА и синдрома на Lynch.⁴⁶ Въпреки че някои автори считат атипичната тубо-ендометриална метаплазия за прекурсорна лезия на СЕА⁴⁷ и е логично да се подозира етиопатогенетична връзка между цервикална ендометриоза и този хистологичен тип, в литературата има описан един доказан случай на СЕА на фона на ендометриоза⁴⁸.

Морфологично СЕА се характеризира със солидна, папиларна или тубуло-кистична архитектура и полигонални туморни клетки със светла (богата на гликоген) цитоплазма и атипични, но мономорфни ядра, понякога с „hornail“ bug^{2, 25} (Фиг. 2 А, Б). Митотичните фигури и апоптотичните телца липсват или трудно се идентифицират, HPV-тестовете са отрицателни. Рядко туморните клетки имат еозинофилна или пенеста цитоплазма, наподобяват клетки тип „пръстен с камък“ (signet-ring), а в стромата могат да се наблюдават хиалинни депозити.⁴⁹ Както в хистологично, така и в ИХХ-отношение СЕА не се отличава от светлокалетъчните типове ендометриален или овариален карцином: негативен за ER/PgR и позитивен за PAX8; HNF1beta и Napsin-A са позитивни в 40% до 70% от случаите; експресията на p53 варира в широки граници, p16 може да бъде позитивен в до 20% от случаите.⁴ Диференциалната диагноза с ГЕА, който също експресира HNF1beta и Napsin-A, се базира на НIK1083, TFF2 и Claudin 18. Въз-



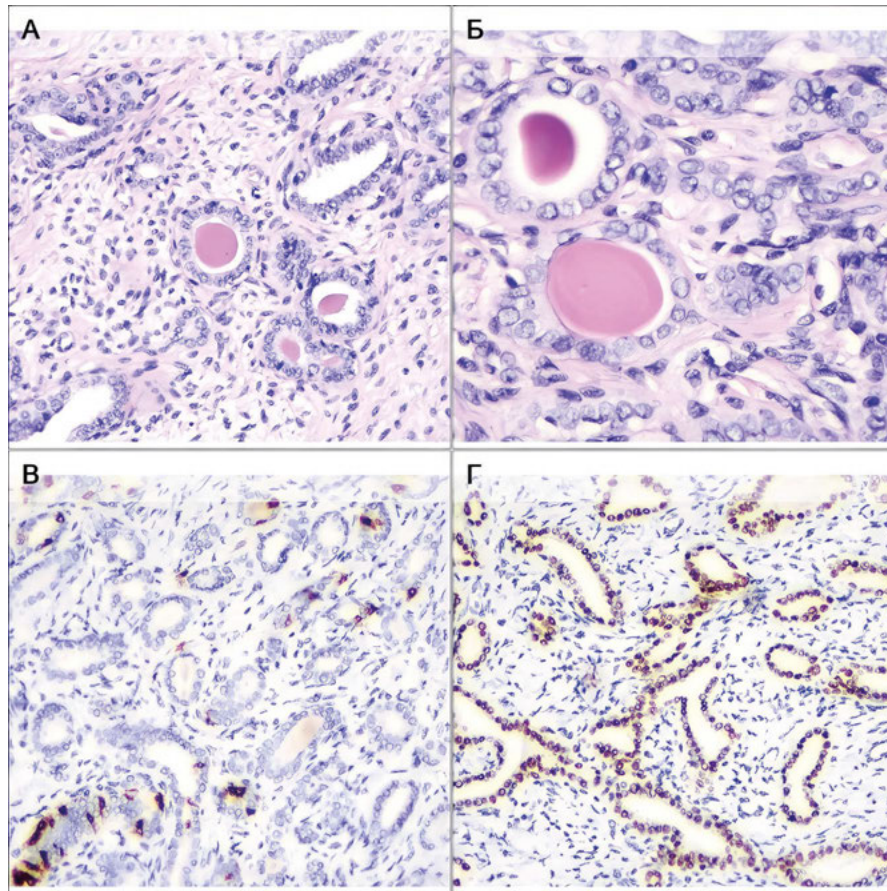
Фигура 2. А, Б: светлоклетъчен ендоцервикален аденокарцином (ЕА), оцветяване Н&Е. В: ендометриоиден ЕА, оцветяване Н&Е. Г: ендометриоиден ЕА, имунохистохимична реакция с p16

можно е СЕА да наподобява бенигнени лезии като микроглангуларна хиперплазия или реакция на *Arias-Stella*, от които ги разграничава наличието на туморна маса, ядрен атипизъм и стромална дезмоплазия.^{25, 39}

Изследвайки най-голямата до момента серия от 58 СЕА, *Stolnicu et al.* намират лимфоваскуларна инвазия в 31% и метастази в лимфните възли в 24%.⁵⁰ Допълнително в 10.3% от пациентите се установяват абдомино-пелвични метастази, 32.8% рецидивират и 19% умират от болестта. Местата на рецидивите са подобни на описаните при гастричния и мезонефрния ЕА: бял дроб, черен дроб, кости, мозък, перитонеум, ретроперитонеум, мегастинални лимфни възли, вагина, сигмоидно черво. Авторите сравняват светлоклетъчен, гастричен и обичаен хистотип ЕА, като намират сигнификантна разлика в ОП и ПББ на 5-а и 10-а година между светлоклетъчния и обичайния ЕА, но не и меж-

ду светлоклетъчния и гастричния тип. До 10-а година всички пациенти със СЕА в стадий II-IV умират от болестта.

Ендометриоиден ЕА (ЕЕА). Терминът традиционно се е използвал за обозначаване на обичаен HPV-асоцииран ЕА с намалено съдържание на муцин.² Днес е известно, че истинските ЕЕА са изключително редки, представлявайки по-малко от 1%. Етиологично несвързани с HPV, те най-вероятно се развиват от цервикална ендометриоза, подобно на ендометриоидните карциноми с извънматочна локализация. Освен изключване на първичен ендометриален и/или овариален карцином, диагнозата ЕЕА изисква поне фокално наличие на нискостепенни ендометриоидни жлези, тапицирани от цилиндрични клетки с ниско съдържание на муцин, псевдостратифицирани ядра с не повече от умерен ядрен атипизъм, със или без сквамозна диференциация^{2, 25} (Фиг. 2 В).



Фигура 3. А, Б: мезонефрична хиперплазия, имитираща мезонефричен ендоцервикален аденокарцином, оцветяване *Hematoxylin&Eosin*. В: мезонефрична хиперплазия, имунохистохимична реакция с *p16*. Г: мезонефрична хиперплазия, имунохистохимична реакция с *GATA3*

По правило ЕЕА е винаги HPV-ISH-негативен, обикновено е *p16*-негативен или показва нехарактерна/мозаечна експресия на *p16* (Фиг. 2 Г). На ИХХ е идентичен с ендометриоидните маточни и овариални карциноми. Винаги ER/PgR, vimentin, CK7 и PAX8 са позитивни; аберантна/мутантна експресия на *p53* и позитивност за MUC 6 и SATB2 се наблюдава в една трета от случаите; *p63*, *p40*, HER2, AR, GATA3, HIK1083, HNF1beta, Napsin-A, CK20 и TTF1 са негативни.⁴

Основните диференциални диагнози са обичаен тип ЕА и ендометриоиден карцином на маточното тяло с цервикално разпространение. Внимателното макроскопско изследване на хирургичния материал в комбинация с клинични и образни находки осигуряват коректна идентификация на първичната локализация.

Мезонефричен ЕА (МЕА). Представлява по-малко от 1% от ЕА.² Произхожда от перистиратици резидууми на мезонефросните (Wolff-

ови) канали. Още в ранните етапи на ембриогенезата, в отсъствие на анти-*Muller*-ов хормон, секретирани от *Sertoli*-евите клетки на ембрионалния тестис, мезонефросните канали инволюират, но останки от тях се откриват в почти една трета от маточните шийки в норма.⁵¹ Локализират се обикновено дълбоко, в латерална позиция (на 3 и 9 часа), като МЕА също се разполагат дълбоко в стената на шийката без задължително да ангажират мукозната повърхност, придавайки бъчвовидна форма на цервикса и разпространявайки се към параметрите.

В 81% от изследваните МЕА са установени канонични KRAS/NRAS-мутации (в 12/16 KRAS и в 1/16 NRAS), придружени от амплификация на 1q (75%) и мутации в хроматин ремоделиращите гени ARID1A/B или SMARCA4 (62%).⁵² Мезонефричният хистотип се отличава с изключително архитектурно многообразие, което включва тубуларни, дуктални, солидни, папи-

ларни и ретиформени структури; всеки от тях може да бъде асоцииран с вретеновидноклетъчен компонент.⁵³ При наличие на хетероложни елементи се предпочита диагнозата карциносарком.²⁵ Тубуларният модел демонстрира плътни пакетиранни каналчета, тапицирани с кубични клетки с оскъдна цитоплазма и еозинофилен, колоидноподобен секрет в лумена. Ядрата са овални, често с надлъжна бразда и псевдоинклузии, напомнящи папиларен карцином на щитовидната жлеза. Няма установена схема за градиране на тези карциноми. Флоридната мезонефрлична хиперплазия при тежава същите цитологични характеристики и имитира аденокарцином (Фиг. 3 А, Б, В, Г), но без да формира туморна маса.³⁹ Наличието на ядрен атипизъм, митотична активност, различни морфологични модели, стромна реакция, лимфоваскуларна инвазия и разпространение извън шийката на матката фаворизират диагнозата МЕА.

Имунохистохимичният профил на МЕА включва негативност за ER/PgR; негативна или нехарактерна експресия на p16 при негативен резултат от HPV-ISH; giv тип p53-експресия; позитивност за PAX8 и GATA3; HNF1beta, calretinin и CD10 са по-често, но не винаги позитивни.^{4, 54} Експресията на TTF-1, макар и отличителна характеристика на подобните на мезонефрличните ендометриални или овариални карциноми, при цервикална локализация е по-скоро негативна.

Клинико-патологичният анализ на серия от 30 случая на МЕА доказва неблагоприятната прогноза на този хистологичен вариант⁵⁵: 60% от случаите са диагностицирани в стадий II-IV, 50% развиват рецидиви, най-често далечни; 5-годишната болест-специфична преживяемост е 74%.

Заклучение

Гастричният, светлоклетъчният, ендометриоидният и мезонефрличният хистологичен тип ЕА са HPV-независими неоплазми с агресивно биологично поведение. Относителната им рядкост създава диагностични трудности и понякога те остават неразпознати. В ерата на HPV-ваксинация и HPV-базиран скрининг се очаква релативната им честота да продължи да расте, като проучванията на техните клинични, хистологични и молекулярни характеристики са от решаващо значение за оптимизиране на диагностичните и терапевтични алгоритми.

Литература

1. Wu J, Jin Q, Zhang Y, et al. Global burden of cervical cancer: Current estimates, temporal trend and future projections based on the GLOBOCAN 2022. *J Natl Cancer Cent* 2025; 5 (3): 322-329. doi: 10.1016/j.jncc.2024.11.006. PMID: 40693230; PMCID: PMC12276544.
2. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *Am J Surg Pathol* 2018; 42 (2): 214-226. doi: 10.1097/PAS.0000000000000986. PMID: 29135516; PMCID: PMC5762258.
3. World Health Organization. WHO classification of tumours. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/34>.
4. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. Diagnostic algorithmic proposal based on comprehensive immunohistochemical evaluation of 297 invasive endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2018; 42 (8): 989-1000. doi: 10.1097/PAS.0000000000001090. PMID: 29851704; PMCID: PMC6041133.
5. Hodgson A, Park KJ, Djordjevic B, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification: Validation and Interobserver Reproducibility. *Am J Surg Pathol* 2019; 43 (1): 75-83. doi: 10.1097/PAS.0000000000001095. PMID: 29877920; PMCID: PMC6281796.
6. Stolnicu S, Hoang L, Chiu D, et al. Clinical outcomes of HPV-associated and unassociated endocervical adenocarcinomas categorized by the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). *Am J Surg Pathol* 2019; 43 (4): 466-474. doi: 10.1097/PAS.0000000000001224. PMID: 30720532; PMCID: PMC6417947.
7. Hodgson A, Olkhov-Mitsel E, Howitt BE, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): Correlation with adverse clinicopathological features and patient outcome. *J Clin Pathol* 2019; 72 (5): 347-353. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205632. PMID: 30679193.
8. Ren H, Almadani N, Pors J, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): An independent cohort with clinical and molecular findings. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40 (6): 533-540. doi: 10.1097/PGP.0000000000000764. PMID: 34612210.
9. Stolnicu S, McCluggage WG. The evolving spectrum of endocervical adenocarcinoma in situ (AIS). *Virchows Arch* 2020; 476 (4): 485-486. doi: 10.1007/s00428-020-02770-3. PMID: 32040619.

10. Kawauchi S, Kusuda T, Liu XP, et al. Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma?: A comparative molecular-genetic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2008; 32 (12):1807-15. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181883722. PMID: 18779726.
11. Matsubara A, Sekine S, Ogawa R, et al. Lobular endocervical glandular hyperplasia is a neoplastic entity with frequent activating GNAS mutations. *Am J Surg Pathol* 2014; 38 (3): 370-376. doi: 10.1097/PAS.0000000000000093. PMID: 24145653.
12. Yuan CT, Lin MC, Kuo KT, et al. Gastric-type adenocarcinoma in situ of uterine cervix: cytological and histopathological features of two cases. *Virchows Arch* 2016; 469 (3): 351-356. doi: 10.1007/s00428-016-1978-x. PMID: 27334141.
13. Talia KL, Stewart CJR, Howitt BE, et al. HPV-negative gastric type adenocarcinoma in situ of the cervix: a spectrum of rare lesions exhibiting gastric and intestinal differentiation. *Am J Surg Pathol* 2017; 41 (8): 1023-1033. doi: 10.1097/PAS.0000000000000855. PMID: 28394803.
14. Carleton C, Hoang L, Sah S, et al. A detailed immunohistochemical analysis of a large series of cervical and vaginal gastric-type adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (5): 636-644. doi: 10.1097/PAS.0000000000000578. PMID: 26685087; PMCID: PMC5564425.
15. Garg S, Nagaria TS, Clarke B, et al. Molecular characterization of gastric-type endocervical adenocarcinoma using next-generation sequencing. *Mod Pathol* 2019; 32 (12):1823-1833. doi: 10.1038/s41379-019-0305-x. PMID: 31308508.
16. Stolnicu S, Talia KL, McCluggage WG. The evolving spectrum of precursor lesions of cervical adenocarcinomas. *Adv Anat Pathol* 2020; 27 (5):278-293. doi: 10.1097/PAP.0000000000000266. PMID: 32482967.
17. Stewart CJ, Frost F, Leake R, et al. Foamy gland changes in gastric-type endocervical neoplasia. *Pathology* 2015; 47 (7): 653-658. doi: 10.1097/PAT.0000000000000329. PMID: 26517626.
18. Mikami Y, McCluggage WG. Endocervical glandular lesions exhibiting gastric differentiation: an emerging spectrum of benign, premalignant, and malignant lesions. *Adv Anat Pathol* 2013; 20 (4): 227-237. doi: 10.1097/PAP.0b013e31829c2d66. PMID: 23752085.
19. Mikami Y. Gastric-type mucinous carcinoma of the cervix and its precursors – historical overview. *Histopathology* 2020; 76 (1): 102-111. doi: 10.1111/his.13993. PMID: 31846534.
20. Mikami Y, Kiyokawa T, Sasajima Y, et al. Reappraisal of synchronous and multifocal mucinous lesions of the female genital tract: A close association with gastric metaplasia. *Histopathology* 2009; 54 (2): 184-191. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03202.x. PMID: 19207943.
21. Nagahama K, Yamanaka S, Nakayama T, et al. A case of synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract without an STK11 or KRAS mutation. *Gynecol Oncol Case Rep* 2013; 5: 4-5. doi: 10.1016/j.gynor.2013.02.005. PMID: 24371681; PMCID: PMC3862322.
22. Wong RWC, Talia KL, McCluggage WG. Gastric-type glandular lesions of the female genital tract excluding the cervix: emerging pathological entities. *Histopathology* 2024; 85 (1): 24-39. <https://doi.org/10.1111/his.15174>.
23. McCluggage WG, Sumathi VP, McBride HA, et al. A panel of immunohistochemical stains, including carcinoembryonic antigen, vimentin, and estrogen receptor, aids the distinction between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21 (1): 11-15. doi: 10.1097/00004347-200201000-00003. PMID: 11781517.
24. Schlesinger C, Silverberg SG. Endocervical adenocarcinoma in situ of tubal type and its relation to atypical tubal metaplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18 (1): 1-4. doi: 10.1097/00004347-199901000-00001. PMID: 9891235.
25. Stolnicu S, Park KJ, Kiyokawa T, et al. Tumor typing of endocervical adenocarcinoma: Contemporary review and recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40 (Suppl 1): S75-S91. doi: 10.1097/PGP.0000000000000751. PMID: 33570865; PMCID: PMC7888380.
26. Gusserow ALS. Ueber sarcoma des uterus. *Arch Gynakol* 1870; 1: 240-251.
27. McKelvey JL, Goodlin RR. Adenoma malignum of the cervix; a cancer of deceptively innocent histological pattern. *Cancer* 1963; 16: 549-557. doi.org/10.1002/1097-0142(196305)16:5<549.
28. Silverberg SG, Hurt WG. Minimal deviation adenocarcinoma ("adenoma malignum") of the cervix: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121 (7): 971-975. doi: 10.1016/0002-9378(75)90920-5. PMID: 1115185.
29. Ishii K, Hosaka N, Toki T, et al. A new view of the so-called adenoma malignum of the uterine cervix. *Virchows Arch* 1998; 432 (4): 315-322. doi: 10.1007/s004280050172. PMID: 9565340.

30. Ishihara K, Kurihara M, Goso Y, et al. Peripheral alpha-linked N-acetylglucosamine on the carbohydrate moiety of mucin derived from mammalian gastric gland mucous cells: epitope recognized by a newly characterized monoclonal antibody. *Biochem J* 1996; 318 (Pt 2)(Pt 2): 409-416. doi: 10.1042/bj3180409. PMID: 8809027; PMCID: PMC1217637.
31. Hayashi I, Tsuda H, Shimoda T. Reappraisal of orthodox histochemistry for the diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma of the cervix. *Am J Surg Pathol* 2000; 24 (4): 559-562. doi: 10.1097/00000478-200004000-00010. PMID: 10757403.
32. Yoden E, Mikami Y, Fujiwara K, et al. Florid endocervical glandular hyperplasia with pyloric gland metaplasia: A radiologic pitfall. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25 (1): 94-97. doi: 10.1097/00004728-200101000-00017. PMID: 11176301.
33. Kojima A, Mikami Y, Sudo T, et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 2007; 31 (5): 664-672. doi: 10.1097/01.pas.0000213434.91868.b0. PMID: 17460448.
34. McCluggage WG, Harley I, Houghton JP, et al. Composite cervical adenocarcinoma composed of adenoma malignum and gastric type adenocarcinoma (dedifferentiated adenoma malignum) in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *J Clin Pathol* 2010; 63 (10): 935-941. doi: 10.1136/jcp.2010.080150. PMID: 20876329.
35. Kuragaki C, Enomoto T, Ueno Y, et al. Mutations in the STK11 gene characterize minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix. *Lab Invest* 2003; 83 (1): 35-45. doi: 10.1097/01.lab.0000049821.16698.d0. PMID: 12533684.
36. Hodgson A, Howitt BE, Park KJ, et al. Genomic characterization of HPV-related and gastric-type endocervical adenocarcinoma: Correlation with subtype and clinical behavior. *Int J Gynecol Pathol* 2020; 39 (6): 578-586. doi: 10.1097/PGP.0000000000000665. PMID: 31855952; PMCID: PMC8352068.
37. Shi H, Shao Y, Lu W, et al. An analysis of HER2 amplification in cervical adenocarcinoma: Correlation with clinical outcomes and the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification. *J Pathol Clin Res* 2021; 7 (1): 86-95. doi: 10.1002/cjp2.184. PMID: 33089969; PMCID: PMC7737776.
38. Takako K, Hoang L, Terinte C, et al. Trefoil factor 2 (TFF2) as a surrogate marker for endocervical gastric-type carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2021; 40 (1): 65-72. doi: 10.1097/PGP.0000000000000680. PMID: 32897966; PMCID: PMC7725933.
39. Stolnicu S. Cervical cancer: What's new in classification, morphology, molecular findings and prognosis of glandular precursor and invasive lesions. *Diagnostic Histopathology* 2021; 27 (12): 483-492. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2021.09.002>.
40. Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, et al. Gastric-type endocervical adenocarcinoma: An aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 2015; 39 (11): 1449-1457. doi: 10.1097/PAS.0000000000000532. PMID: 26457350; PMCID: PMC4976691.
41. Kojima A, Shimada M, Mikami Y, et al. Chemoresistance of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix: a study of the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28 (1): 99-106. doi: 10.1097/IGC.0000000000001145. PMID: 29206664.
42. Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer* 1970; 25 (4): 745-757. doi: 10.1002/1097-0142(197004)25:4<745::aid-cncr2820250402>3.0.co;2-2. PMID: 5443099.
43. Hanselaar A, van Loosbroek M, Schuurbijs O, et al. An update of the central Netherlands registry showing twin age incidence peaks. *Cancer* 1997; 79 (11): 2229-2236. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970601)79:11<2229::aid-cncr22>3.0.co;2-x. PMID: 9179071.
44. Huo D, Anderson D, Palmer JR, et al. Incidence rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix: Update after 40-year follow-up. *Gynecol Oncol* 2017; 146 (3): 566-571. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.06.028. PMID: 28689666.
45. Boyd J, Takahashi H, Waggoner SE, et al. Molecular genetic analysis of clear cell adenocarcinomas of the vagina and cervix associated and unassociated with diethylstilbestrol exposure in utero. *Cancer* 1996; 77 (3): 507-513. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960201)77:3<507::AID-CNCR12>3.0.CO;2-8. PMID: 8630958.
46. Mills AM, Liou S, Kong CS, et al. Are women with endocervical adenocarcinoma at risk for lynch syndrome? Evaluation of 101 cases including unusual subtypes and lower uterine segment tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31 (5): 463-469. doi: 10.1097/PGP.0b013e31824a1dad. PMID: 22833088.
47. Talia KL, Arora R, McCluggage WG. Precursor lesions of cervical clear cell carcinoma: Evidence for origin from tubo-endometrial metaplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2022; 41 (2): 105-112. doi: 10.1097/PGP.0000000000000785. PMID: 33770055.
48. Hashiguchi M, Kai K, Nishiyama S, et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix presented as a submucosal tumor arising in a background of cervical endometriosis. *Int J Gynecol Pathol* 2018; 37 (1): 88-92. doi: 10.1097/PGP.0000000000000386. PMID: 28277315.
49. Park KJ. Cervical adenocarcinoma: Integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification. *Histopathology* 2020; 76 (1): 112-127. doi: 10.1111/his.13995. PMID: 31846527.

50. Stolnicu S, Karpathiou G, Guerra E, et al. Clear cell carcinoma (CCC) of the cervix is a human papilloma-virus (HPV)-independent tumor associated with poor outcome: A comprehensive analysis of 58 cases. *Am J Surg Pathol* 2022; 46 (6): 765-773. doi: 10.1097/PAS.0000000000001863.
51. Sneed VD. Mesonephric lesions of the cervix; a practical means of demonstration and a suggestion of incidence. *Cancer* 1958; 11 (2): 334-336. doi: 10.1002/1097-0142(195803/04)11:2<334::aid-cncr2820110217>3.0.co;2-c. PMID: 13511354.
52. Mirkovic J, Sholl LM, Garcia E, et al. Targeted genomic profiling reveals recurrent KRAS mutations and gain of chromosome 1q in mesonephric carcinomas of the female genital tract. *Mod Pathol* 2015; 28 (11): 1504-1514. doi: 10.1038/modpathol.2015.103. PMID: 26336887.
53. Clement PB, Young RH, Keh P, et al. Malignant mesonephric neoplasms of the uterine cervix. A report of eight cases, including four with a malignant spindle cell component. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (10): 1158-1171. doi: 10.1097/00000478-199510000-00006. PMID: 7573674.
54. Pors J, Cheng A, Leo JM, et al. A comparison of GATA3, TTF1, CD10, and calretinin in identifying mesonephric and mesonephric-like carcinomas of the gynecologic tract. *Am J Surg Pathol* 2018; 42 (12): 1596-1606. doi: 10.1097/PAS.0000000000001142. PMID: 30148742.
55. Pors J, Segura S, Chiu DS, et al. Clinicopathologic characteristics of mesonephric adenocarcinomas and mesonephric-like adenocarcinomas in the gynecologic tract: A multi-institutional study. *Am J Surg Pathol* 2021; 45 (4): 498-506. doi: 10.1097/PAS.0000000000001612. PMID: 33165093; PMCID: PMC7954854.

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

**ПАТОЛОГИЧНО СТАДИРАНЕ С FIGO 2018 И AJCC 2021 –
ПАРАЛЕЛИ И ПРЕКЛАСИФИКАЦИИ**

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

доц. д-р Иван ИВАНОВ

УМБАЛ Д-р Георги Странски – Плевен

ПАТОЛОГИЧНО СТАДИРАНЕ С FIGO 2018 И AJCC 2021 – ПАРАЛЕЛИ И ПРЕКЛАСИФИКАЦИИ

доц. д-р Иван ИВАНОВ

УМБАЛ Д-р Георги Странски – Плевен

ОБЗОР

Стадирането при карцином на маточна шийка (КМШ) търпи еволюция, свързана с прецизиране спрямо показатели като изход от заболяването и преживяемост. Цел на настоящия обзор е да разгледа накратко някои аспекти от патологичното стадиране по FIGO 2018 и AJCC 2021, като обсъди паралели и прекласификации, свързани с двете системи. Сред най-съществените промени в двете системи са отпадане на ролята на вертикалния размер на туморната инфилтрация при ранни инвазивни карциноми, въвеждане на категории, свързани с нодалния статус, и разширяване на свободата на избор при методи, използвани за стадиране. Обръща се внимание и на ролята на HPV свързаността на туморите. След направените промени последните ревизии на FIGO 2018 и AJCC 2021 са съгласувани до голяма степен по своите критерии и съдържание, както и по оформяне на прогностични категории. Новите категории описват достоверно прогнозата при значителна част от пациентите с КМШ.

Увод

Както отбелязват *Bhatla N, et al.*, стадирането при карциноми на маточна шийка (КМШ) търпи еволюция, свързана с прецизиране спрямо показатели като изход от заболяването и преживяемост. Авторите отбелязват, че от една страна, терапевтичното поведение се осъществява до голяма степен на съответния стадий на дадено онкологично заболяване, но същевременно с това, от друга страна, терапевтичният подход при пациентите е персонализиран.¹

Патологично стадиране на КМШ по FIGO 2018 и AJCC 2021 може да бъде видяно представено по отделно или паралелно в редица ръководства и публикации.¹⁻³

Прави впечатление наличието на синхронизираност в двете системи, като са на лице някои минимални различия при FIGO спрямо TNM, като например липса на нулев стадий на заболяването (Tis) и липса на отделна категория за нодално засягане при FIGO.⁴ Същевременно появата на ПС1 и ПС2 стадий практически синхронизира двете класификации, като нодалният статус се взема под внимание.⁴

Цел на настоящия обзор е да разгледа накратко някои аспекти от патологичното стадиране по FIGO 2018 и AJCC 2021, като обсъди паралели и прекласификации, свързани с двете системи. За целта са разгледани обзорно статии и ръководства, свързани с настоящите и пре-

дходните издания на класификациите на КМШ на FIGO и AJCC и някои ръководства и статии, свързани със стадирането и неговото клинично значение.

Промени при FIGO 2009 и FIGO 2018

При работа с FIGO 2018 стадият може да се определя както на база образни данни (означавани с *r*), така и на база морфологични изследвания (означавани с *p*).⁵

Основните промени, включени в ревизията на FIGO от 2018 г., засягат няколко съществени аспекта. На първо място се дава свобода в избора на образен метод или морфологична оценка за нуждите на стадирането.^{1,6} Конкретно, що се отнася до стадий I, ревизията засяга хистологичната оценка и означенията на размерите, като се използват образни методи или хистологична оценка на размера на първичния тумор (карцином) в маточната шийка. Ширината на инвазивния тумор при IA1 и IA2 (тумор с дълбочина на инвазия до 5 mm включително) отпада като критерий в редакцията на препоръките на FIGO 2018. Така при дълбочина по-малка от 3 mm включително се приема IA1, а при дълбочина над 3 mm и до 5 mm включително – IA2. За тумори с дълбочина на инвазия над 5 mm (категория IB) е въведена тристепенна скала, вместо използваната до тогава двустепенна. По този начин настоящата категория IB се разделя на IB1 (тумор с размери до 20 mm в диаметър), IB2 (тумор с размери от 20 mm до 40 mm в диаметър включително) и нововъведената IB3 категория (включваща тумори над 40 mm в диаметър).^{1,6,7}

За стадий II се допуска използване на клинични и образни методи и/или хистопатологична оценка на размера и степента на разпространение на КМШ. Що се отнася до категориите в стадий II, те не търпят промени, като лимитиращи в тази група са размерите на тумора заедно с ангажирането на структури отвъд матката, в това число влагалище (горна трета и две трети), тазова стена и параметри.^{1,6,7}

Съществена промяна при стадии I-III се отнася възможността за оценка на статуса на

лимфните възли, в това число тазови и ретроперитонеални, с помощта на образни методи и/или на база хистопатологично изследване. В случаите, в които се приема наличие на метастази в тазови и парааортални лимфни възли, стадият е нововъведеният IIIc, като съответно IIIc1 се отнася до ангажиране на тазови възли, а IIIc2 – до ангажиране на парааортални лимфни възли. Прието е да се отбелязва метода, по който те са оценени.¹ Що се отнася до стадий IIIa и IIIb, те остават непроменени, съответно със засягане на долна трета на влагалище и странична тазова стена.^{1,6,7}

Много важно уточнение е свободата на избор на методи (касаещи стадирането), като водещи са клиничната находка (при конкретния случай) и медицинските стандарти (при които се практикува).^{1,6,7}

Стадий IV се отнася до засягане на съседни и далечни органи и не търпи промени (съответно засягане на ректум и пикочен мехур за стадий IVA и засягане на органи извън таза за стадий IVB).^{1,6,7} Важно е да се има предвид, че засягане на маточно тяло и аднексиални структури (маточни тръби и яйчници) няма съществено значение за стадирането.⁷

Промени в AJCC TNM 8-издание и AJCC TNM 9-издание

Най-общо промените включват въвеждането на образни и клинични данни (интраоперативна находка); премахване на необходимостта от отчитане на ширина на туморната инвазия при тумори от групата T1a; въвеждане на подкатегория T1b и въвеждане на хистологичен тип (и HPV статус).^{2,3}

По отношение на T-категорията в 9-то издание на AJCC не са внасяни промени за TX, T0 и Tis. По отношение на T1-категорията промените засягат T1a групата, при която е налице максимална дълбочина на инвазия до 5 mm (като отпада ограничението за хоризонтално разпространение). Това важи за подкатегиите T1a1 (с инвазия в дълбочина 3 mm и по-малко) и T1a2 (с инвазия над 3 mm, но не повече от 5 mm). При T1b отпада изискването лезията да е клинично

видима, като тя трябва да е в рамките на цервикса и дълбочината на инвазия да надхвърля 5 mm. Предефинирани са категориите T1b1 (лезия с диаметър до 20 mm включително) и T1b2 (лезия с диаметър над 20 mm, но не надхвърляща 40 mm в диаметър) като е добавена категория T1b3 (лезия над 40 mm в диаметър).^{2,3}

В T2-категорията попадат тумори, инфилтриращи отвъд пределите на матката, но неангажиращи долна една трета на влагалище и тазови стени. За T2a-категорията (тумори без параметрално ангажиране) отпада изискването да са клинично видими, като за T2a1 е необходимо да е налице размер 40 mm и по-малко, а за T2a2 – съответно над 40 mm. В T2b попадат тумори с параметрално ангажиране. T3-категорията и нейните подкатегории са непроменени.^{2,3}

В T3 попадат тумори, ангажиращи долна една трета от влагалище или тазови стени, или предизвикващи бъбречна афункция или хидронефроза. T4-категорията е също непроменена, като в нея попадат тумори, ангажиращи мукоза на пикочен мехур или ректум или ангажиращи структури извън таза.^{2,3}

Промените в N-категорията не засягат Nx- и N0-категиите. В N1-категорията се включва наличие на метастази само в пелвични лимфни възли. Създадена е N2-категория, в която се включват случаи с метастази в парааортални лимфни възли, със или без наличие на метастази в тазови лимфни възли. За метастази с размери над 0.2 mm но ≤ 2.0 mm в най-голям размер се използва означението *mi* (микро). Когато оцененият N-статус е от стражеви възел, статусът се отбелязва като *sn*.^{2,3}

M0- и M1-категорията са непроменени. В M1 се отнасят случаи с далечни метастази (с изключение на аднексиални структури, влагалище и тазова сероза).^{2,3} Обобщените TNM-показатели се интерполират в стадий, сходен с групите по FIGO.^{1,4}

Директна съпоставка между FIGO 2018 и AJCC 2021

След направените промени последните издания на FIGO 2018 и AJCC 2021 са съгласувани до голяма степен по своите критерии и съдър-

жание, както и по оформяне на прогностични категории.¹⁻³ Разбира се, налични са някои малки различия между FIGO 2018 и AJCC 2021. FIGO 2018 не отличава категория Tis, както и категории като T0 и Tx.¹⁻³ Използване само на FIGO при пациенти след неоадювантна терапия и пълен патологичен отговор би довело до известни трудности (невъзможност за стадиране). FIGO 2018 не разглежда отделно нодалния статус и наличието на далечни метастази; те са инкорпорирани в контекста на една система от категории.¹⁻⁷

Противно на това, както беше отбелязано, TNM-системата възприема детайлно разглеждане на N-категорията (като микрометастази (> 0.2 и ≤ 2 mm) и макрометастази (> 2 mm) в тазови и парааортални лимфни възли, а FIGO инкорпорира нодалния статус като алтернатива, определяща стадия (в случая клиничен стадий ПС1 за TX, T0-T3, N1 (M0) и стадий ПС2 за TX, T0-T3, N2 (M0)). Важно е да се спомене, че случаите с до 200 туморни клетки или метастази с размер ≤ 0.2 mm се отчитат като N0i+. Когато статусът на лимфните възли е установен с тънкоиглена биопсия, се използва означението *Nf*, а когато се касае за сентинелна биопсия – *Nsn*.²

По отношение на T3b (AJCC 2021) – тумор, засягащ тазова стена или предизвикващ бъбречна афункция или хидронефроза, FIGO 2018 се ограничава до засягане на странична тазова стена (ПВ). Това може да бъде причина за разминавания в стадияте в единични случаи.¹⁻³

Като цяло обаче, разглеждани като обобщени прогностични категории, двете системи са в значителна част синхронизирани в последните си издания.¹⁻³

Резултати от промените в стадирането

Какво се подобри с направените актуализации и може ли да се персонализира стадирането на КМШ? Смята се, че последната ревизия FIGO 2018 дава по ясна представа за прогнозата при пациенти с карцином в ранен стадий спрямо FIGO 2009. В този контекст се коментира и възможността разграничаването

между IA1 и IA2 да се базира не на дълбочина на инвазия, а респективно на отсъствие или наличие на (лимфно) съдова инвазия. Нещо повече, авторите отбелязват, че липсата на лимфно-съдова инвазия при пациенти в стадий IA1 или IA2 не налага изследване на нодалния статус, докато наличието на съдова инвазия налага неговото уточняване.⁶

При анализ на промените в стадирането прави впечатление, че наличието на метастази в лимфните възли при карциноми с малък размер и ограничено локално разпространение (екстензия) би променило значително техния стадий и респективно спектъра от терапевтични възможности. В тази насока е важно е да се отбележи, че стадий ПС1, въпреки отчетливо по-лошата прогноза, е хетерогенна категория, която не взема под внимание туморния размер.⁸

Използвайки клинично стадиране посредством FDG PET/CT и магнитнорезонансна томография (МРТ), *Holm J, et al.* изследват общо 488 случая, стадираны по FIGO 2009, като установяват позитивни лимфни възли в 30%. Метастази в лимфни възли не са открити в стадий IA; метастатични лимфни възли са открити в 11% от пациентите в стадий IB1 и в 47% от пациентите в стадий IB2. В стадий II метастази в лимфни възли са открити при 43% от пациентите, а в стадий III – при 63%.⁹ Проучването ясно показва, че нодалните метастази при малки по размери тумори ще доведат до промяна в категорията на стадия при прилагане на критерии на FIGO 2018.

Проучване на *Osaku D, et al.* върху 154 пациенти с КМШ, лекувани с радикална хистеректомия, показва, че при рестадиране от FIGO 2009 към FIGO 2018 не малка част от случаите променят своя стадий. Установява се, че 11% от IB1, 26% от IB2 и 31% от стадий II попадат в стадий ПС1. Авторите отбелязват, че компютър-томографско (КТ) изследване показва чувствителност от 37% и специфичност от 93% при откриването на метастатични лимфни възли.¹⁰

Според *Sponholtz SE, et al.* при пациенти, стадираны по FIGO 2018 в стадий IA метастазите в лимфни възли са необичайни. Нодалното засягане е свързано с дълбочината на тумор-

на инвазия и рестадиране на случаи от FIGO 2009 към FIGO 2018 води до преместване в по висок стадий при 49.8% (122 от 245 пациенти от изследваната популация) и преход от по-висок стадий към IA стадий при 4.9% (12 от 245 изследвани пациенти). Според проучването е уместно нодалните метастази, установени с образни изследвания, да бъдат потвърдени морфологично.¹¹

Проучване на *Ten Eikelder MLG, et al.* върху 2264 пациенти, диагностицирани за периода 2007-2017 г. с КМШ, определен неоперативно по FIGO 2009 като стадий IA1, IA2 и IB1, представя различна перспектива на проблема. Авторите установяват промяна в стадия в 48% от изследваните случаи: при 22% е наблюдавана промяна към по-нисък стадий, а в 26% – към по-висок. При пациенти, при които стадият е понижен от IB към IA1 или IA2, е установена прогноза, сходна с тази за стадий IA1 или IA2 по FIGO 2009. Също така прогнозата при рестадираны пациенти е по-добра от тази при пациенти от стадий IB1. В допълнение проучването отбелязва, че дълбочината на инвазия, лимфно-съдовата инвазия и параметралното ангажиране са рискови фактори за наличие на метастази в лимфните възли.⁶ Според *Kaur S, et al.* промените в класификацията на FIGO от 2018 г. водят до промени в преживяемостта и прогнозата в отделните новодефинирани категории.¹² Според *Mohamud A, et al.* стадиране по FIGO 2018 подчертава необходимост от изследване на нодалния статус при пациенти с плоскоклетъчен карцином с дълбочина от 3-5 mm (и повече).¹³ В проучване на *Zeng J, et al.* се констатира, че ревизията на стадирането на КМШ по FIGO 2018 показва тенденция за влошаване на преживяемостта с повишаване на стадия. Авторите споменават, че хистологичната степен на малигненост може да се обсъжда като потенциален критерий в бъдещи ревизии на класификацията.¹⁴ Проучване на *da Mata S, et al.* демонстрира, че само стадия по FIGO притежава независима прогностична роля при КМШ. Пациенти с тумори с p16-свърхекспресия демонстрират връзка с преживяемостта, но не и като независим прогностичен фактор.¹⁵

Стадирането в контекста на терапевтичен избор

Най-същественият клиничен смисъл на стадирането е неговата непосредствена връзка с избор на терапевтичен подход и произтичащите преживяемост и прогноза. В текста на препоръките на ESGO/ESTRO/ESP от 2023 г. за поведение при КМШ е отбелязано, че пациентите трябва да се стадират съгласно TNM-класификацията и трябва също да се докоментира стадирането по FIGO.¹⁶ Освен това, морфологичният отговор трябва да включва следните допълнителни компоненти, отнасящи се до стадирането: обобщени мултидисциплинарни данни от клинични, морфологични и образни изследвания; изрично отбелязване на метода, по който са оценени всеки от компонентите на стадирането (Т-, N- и М-статус). Акцентира се, че оценката на статуса на лимфните възли следва да се извърши съгласно TNM-системата.¹⁶ Оценката на туморния риск включва хистологичен вариант, линеен размер, дълбочина на туморна инвазия, статус на лимфните възли, стадий на заболяването и наличие на лимфносъдова инвазия.¹⁷ От съществена важност е препоръката да се отбелязва наличие на лимфносъдова инвазия. За случаите с T1a1 наличието на туморни емболи в лимфни съдове предполага обсъждане на сентинелна биопсия, а за случаи с T1a2 наличието на туморни емболи в лимфни съдове предполага сентинелна биопсия. Подобна е и съдбата на пациенти със стадий T2a1. Изследването на лимфни възли е важно за пациенти със стадии T1a1 до T2a1.¹⁶ Сходни са и препоръките на ЕСМО, като се акцентира на важността на лимфносъдовата инвазия и нейната роля, определяща нуждата от рестадиране при микроинвазивни карциноми.¹⁷

Както беше отбелязано, в своята еволюция системите за стадиране възприемат нодалния статус като важен компонент от своята структура.¹⁻³ Статусът на лимфните възли е изключително важен компонент при стадиране на КМШ и планиране на терапията.¹⁷ На база позитивен N-статус от образни изследвания може да се вземе решение за дефинитивно лъчехимиолечение и брахитерапия под образен контрол. В случаи на негативен нодален статус от образни

изследвания се предприема хирургично отстраняване на възлите и при налични метастази, включително в сентинелни лимфни възли, трябва да се получи значителна промяна в поведението – пациентите с позитивен нодален статус подлежат на дефинитивно лъчехимиолечение и брахитерапия под образен контрол, а при пациенти с негативен пелвичен нодален статус се обсъжда оценка на парааортални лимфни възли. Позитивност в последните може сериозно да промени стадия на заболяването и терапевтичния подход. Други важни фактори при туморите от стадии T1a1 до T2a1 са засягане на влагалищна граница и параметри, които насочват пациентите към дефинитивно лъчехимиолечение и брахитерапия под образен контрол.¹⁶

При локално авансирала болест от T1b3 и T2a2 с позитивен нодален статус на база образни (радиологични) изследвания и T2b/T3a-b/T4a се предприема дефинитивно лъчехимиолечение и перкутанно лъчелечение. Негативния нодален статус оставя няколко възможности като дефинитивно лъчехимиолечение с брахитерапия под образен контрол или радикална хирургия с допълнителна нодална оценка (дисекция на лимфни възли – парааортални и/или тазови).¹⁶ При далечни рецидиви и метастатична болест се прибягва към първа или втора линия системна терапия в зависимост от конкретни нужди и възможности при пациента.¹⁶

Заклучение и акценти

В заключение може да се обобщи, че актуалните системи за стадиране FIGO 2018 и AJCC 2021 са прецизирани спрямо прогнозата при съответните размери и разпространение на ранния и метастатичен КМШ. Съществена роля имат, освен линейните размери на първичния тумор, и засягането на съседни структури и нодални метастази, както и наличието на далечни метастази. Наличието на съдова инвазия, дори при малки по размери първични тумори, налага внимателно стадиране на база нодален статус (пелвични и парааортални лимфни възли). Може да се коментира нуждата от сентинелна лимфна биопсия или морфологична верификация на лимфни възли, определени като позитивни на

база образни изследвания. Важен е също хистологичният вариант (агресивността) на тумора и HPV-статусът.

Уместно е стадирането по двете налични системи, въпреки тяхната значителна схождност. Случаите на TX, Tis, T0, както и на NX, N0i+ (с изолирани туморни клетки), трябва да се отразяват в хистологичния отговор.

Случаите с хидронефроза при КМШ е уместно да се разглеждат внимателно в контекста на туморното стадиране.

Съществено внимание следва да се обърне при използване на образни методи и избор на оптимален подход и метод за стадиране, предоставящ най-добра обективност.

Литература

1. Bhatla N, Berek JS, Cuellar-Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145 (1): 129-135. doi: 10.1002/ijgo.12749. Epub 2019 Jan.
2. Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (4): 287-298. doi: 10.3322/caac.21663. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33784415.
3. Olawaiye AB, Hagemann I, Otis C, et al. AJCC Cancer Staging System for Cervix Uteri. Version 9. American College of Surgeons; 2020.
4. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours Editorial Board, eds. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed. Volume 4. International Agency for Research on Cancer; 2020.
5. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143 (Suppl 2): 22-36. doi: 10.1002/ijgo.12611. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2024 Mar;164(3):1229-1230. doi: 10.1002/ijgo.15395. PMID: 30306584.
6. Ten Eikelder MLG, Hinten F, Smits A, et al. Does the new FIGO 2018 staging system allow better prognostic differentiation in early stage cervical cancer? A Dutch Nationwide Cohort Study. *Cancers* 2022; 14 (13): 3140. <https://doi.org/10.3390/cancers14133140>.
7. Horn LC, Brambs CE, Opitz S, et al. FIGO-Klassifikation für das Zervixkarzinom 2019 – was ist neu? [The 2019 FIGO classification for cervical carcinoma-what's new?]. *Pathologe* 2019; 40 (6): 629-635. German. doi: 10.1007/s00292-019-00675-w. PMID: 31612260.
8. Bhatla N, Singhal S, Dhamija E, et al. Implications of the revised cervical cancer FIGO staging system. *Indian J Med Res* 2021; 154 (2): 273-283. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_4225_20. PMID: 35295012; PMCID: PMC9131753.
9. Holm J, Gerke O, Vilstrup MH, et al. Improved stratification of stage-specific survival for cervical uterine cancer by integrating FDG-PET/CT and MRI for lymph node staging in 2018 FIGO classification. *Gynecol Oncol* 2022; 167 (2): 152-158. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.09.021.
10. Osaku D, Komatsu H, Okawa M, et al. Re-classification of uterine cervical cancer cases treated with radical hysterectomy based on the 2018 FIGO staging system. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2021; 60 (6): 1054-1058. doi: 10.1016/j.tjog.2021.09.016. PMID: 34794737.
11. Sponholtz SE, Mogensen O, Hildebrandt MG, et al. From FIGO-2009 to FIGO-2018 in women with early-stage cervical cancer; Does the revised staging reflect risk groups? *Gynecol Oncol* 2021; 163 (2): 281-288. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.08.026. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34503847.
12. Kaur S, Garg H, Nadwani M, et al. Influence of New FIGO 2018 staging on treatment outcomes in early-stage cervical cancer: A single-center study. *South Asian J Cancer* 2022; 11 (3): 213-217. doi: 10.1055/s-0042-1743422.
13. Mohamud A, Høgdall C, Schnack T. Prognostic value of the 2018 FIGO staging system for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2022; 165 (3): 506-513. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.02.017. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35346512.
14. Zeng J, Qu P, Hu Y, et al. Clinicopathological risk factors in the light of the revised 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for early cervical cancer with staging IB: A single center retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (16): e19714. doi: 10.1097/MD.00000000000019714. PMID: 32311956; PMCID: PMC7440235.
15. da Mata S, Ferreira J, Nicolás I, et al. P16 and HPV genotype significance in HPV-associated cervical cancer-a large cohort of two tertiary referral centers. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (5): 2294. doi: 10.3390/ijms22052294. PMID: 33669021; PMCID: PMC7956391.
16. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. *Virchows Arch* 2023; 482 (6): 935-966. doi: 10.1007/s00428-023-03552-3. Epub 2023 May 5. PMID: 37145263; PMCID: PMC10247855.
17. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl_4): iv72-iv83. doi: 10.1093/annonc/mdx220. Erratum in: *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv262. doi: 10.1093/annonc/mdy160. PMID: 28881916.

ЦЕРВИКАЛНА ЦИТОПАТОЛОГИЯ – ПОЛУСТАРО, ПОЛУНОВО

д-р Феодор Оджаков, дм¹
доц. д-р Свитлана Бачурска, дм^{1, 2}

¹Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ *Токуда* – София

²Катедра по здравни грижи, НСА *Васил Левски*

ЦЕРВИКАЛНА ЦИТОПАТОЛОГИЯ – ПОЛ УСТАРО, ПОЛ УНОВО

д-р Феодор Оджаков, дм¹
доц. д-р Свиглана Бачурска, дм^{1, 2}

¹Агжибадем Сити Клиник УМБАЛ *Токуда* – София

²Катедра по здравни грижи, НСА *Васил Левски*

ОБЗОР

Цервикалната цитология остава ключов елемент в превенцията на карцинома на маточна шийка (КМШ), предоставяйки минимално инвазивен метод за ранно откриване на преканцерозни изменения и инвазивен карцином. Конвенционалната цитонамазка, въведена от *Papanicolaou* през 40-те години на 20. век, преобразява женското здравеопазване чрез масови скринингови програми, които драстично намаляват заболяемостта и смъртността в икономически развитите страни. През последните пет години напредъкът в течнобазирана цитология, тестовете за човешки папиломавирус (HPV) и цифровия анализ на изображения допълнително усъвършенстват диагностичната точност, намаляват процента на неудовлетворителни проби и улесняват стратегиите за управление. С оглед на глобалните здравни инициативи за постигане на целта на Световната здравна организация за елиминиране на КМШ до 2030 г. интегрирането на модерни цитологични техники с молекулярни маркери и изкуствен интелект (AI) в рутинната патология става наложително.

Увод

Началото на цервикалната цитология могат да бъдат проследени още в началото на 20. век, когато *Aurel Babes* и *George Papanicolaou* независимо един от друг описват атипични клетки във вагинални натривки, полагайки основите на цитологичния скрининг за рак.¹⁻⁸ През 1943 г. *Papanicolaou* публикува първите си наблюдения за цитоморфологичните характеристики на дисплазия и КМШ, което дава тласък за масовото прилагане на конвенционалната цитонамазка през 50-те години.⁹ Националните скринингови програми в САЩ и Европа отбелязват до 90%

намаляване на смъртността от КМШ през следващите десетилетия.¹⁰ Въпреки това при класическите натривки често се наблюдават артефакти при изсушаване, многослойни участъци и неравномерно разпределение на клетки, което през 90-те години на миналия век поражда нуждата от течнобазирана цитология (ТБЦ).¹¹ Технологии като ThinPrep и SurePath оптимизират запазването на клетките, осигуряват монослойни препарати и намаляват кръвта и възпалителните остатъци, понижавайки процента на неудовлетворителни проби и подобрявайки откриването на лезии.^{12, 13} Паралелно е разработена и система Bethesda за докладване на цервикалната цитология, която през 1988 г., 2001 г. и 2014

г. стандартизира терминологията, критериите за адекватност и диагностичните категории от липса на патологични промени (NILM) до карцином, позволявайки постоянство и възпроизводимост в резултатите на различни лаборатории.¹⁴
¹⁵ В началото на новото хилядолетие се появяват и компютърно подпомагани скринингови платформи, като ThinPrep Imaging System и BD FocalPoint, които автоматично сканират слайдовете и маркират подозрителни области за преглед и одобрение.^{16, 17}

Система Bethesda за докладване на цервикална цитология

Системата Bethesda е въведена през 1988 г. с цел стандартизиране на терминологията при докладване на цервикална цитология, замествайки разнообразни локални класификации. Основните ѝ задачи са да осигури ясна комуникация между лаборатории и клиницисти, да улесни клинични изследвания и да насочи диагностициране, основано на доказателства. Ревизии през 1991 г., 2001 г. и 2014 г. включват течнобазирана цитология, прецизирани критерии за адекватност и съвместяване на терминологията с напредъка в разбирането на човешкия папиломавирус (HPV) и съвременните скринингови технологии.

Елементи на цитологичния отговор:

1. Вид на пробата: конвенционална или течнобазирана (ThinPrep®, SurePath®).
2. Адекватност на пробата: подходяща за изследване с ≥ 5000 клетки при течнобазирана или 8000-12000 клетки при конвенционална, с индикатор за ендоцервикален/трансформационен компонент; несъответстваща с < 2000 -5000 клетки, прекомерно затрудняване от кръв или възпаление, лоша фиксация или липса на ключови компоненти.
3. Обща категоризация: негативно за интраепителна лезия или малигнитет (NILM); позитивно за епителноклетъчна абнормност; други (например ендометриални клетки при жени ≥ 45 години).
4. Интерпретация/резултат: конкретна диагностична категория.
5. Допълнителни елементи (по избор): рефлексно HPV-тестване и резултати; автоматизирано устройство за скрининг; образова-

телни бележки или препратки към ръководства.

6. Категории на интерпретация:

6.1. Негативно за интраепителна лезия или малигнитет (NILM): включва нормални плоскоклетъчни (Фиг. 1), метапластични и жлезисти клетки, както и доброкачествени промени: реактивни/възпалителни (инфекция, регенерация, лъчеви изменения); хормонални (атрофия, бременност) (Фиг. 2); микроорганизми (*Trichomonas*, *Candida*, *Actinomyces*, BV-флора, HSV, CMV); ендометриални клетки при жени ≥ 45 години.

6.2. Аномалии на епителни клетки:

6.2.1. Аномалии на плоскоклетъчния епител.

- ASC-US (атипични плоскоклетъчни клетки с неуточнено значение) (Фиг. 3).
- ASC-H (атипични плоскоклетъчни клетки, при които не може да се изключи HSIL).
- LSIL (нискостепенна плоскоклетъчна интраепителна лезия) (Фиг. 4).
- HSIL (високостепенна плоскоклетъчна интраепителна лезия).

- Плоскоклетъчен карцином.

6.2.2. Аномалии на жлезисти клетки:

- AGC-NOS (атипични жлезисти клетки, неопределени по друг начин).
- AGC-Favour Neoplastic (атипични жлезисти клетки с подозрение за неоплазия).
- AIS (аденокарцином *in situ*).
- Аденокарцином (ендоцервикален, ендометриален, извънутерен, неопределен по друг начин).

6.3. Други злокачествени новообразувания: редки тумори (лимфом, меланом, сарком) се уточняват при идентификация.

7. Стратегии за поведениепри аномални находки.

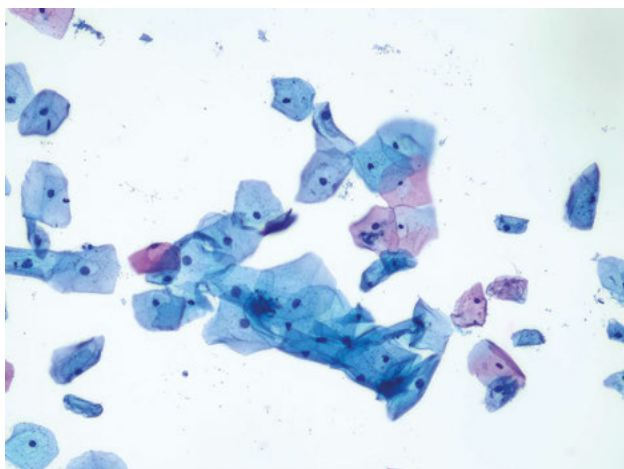
Общоприетите стратегии за поведение следват риск-базиран алгоритъм от консенсусните ръководства на ASCCP (2019), които адаптират последващи действия според цитологията, HPV-статуса и възрастта на пациентката (Табл. 1).

При провеждане на изследванията е важно да бъде съобразено и следното:

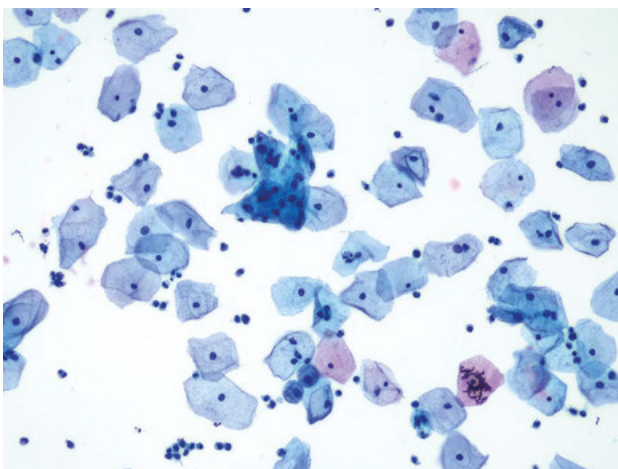
Рефлексното HPV-тестване при ASC-US намалява ненужните колпоскопии и открива пациентките с действителен висок риск.

HSIL и ASC-H изискват бърза колпоскопия

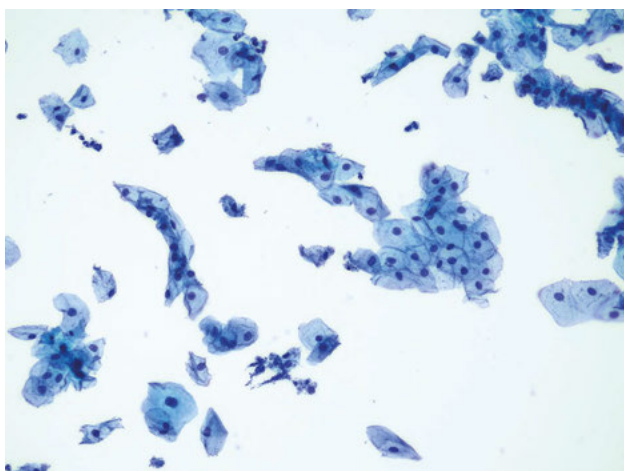
ЦЕРВИКАЛНА ЦИТОПАТОЛОГИЯ – ПОЛ УСТАРО, ПОЛУНОВО



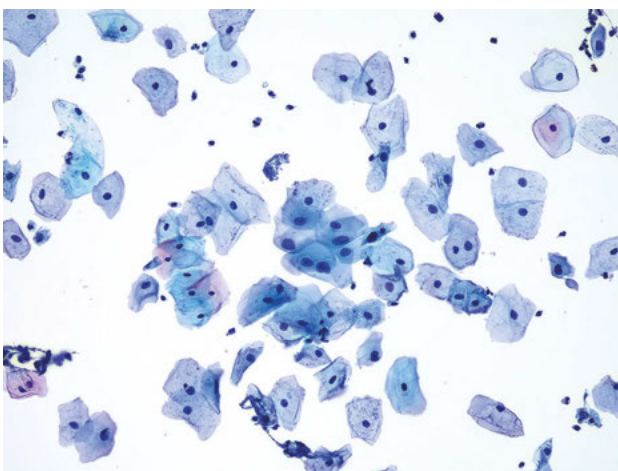
Фигура 1. Суперфициални и интермедиерни плоски епителни клетки без патологични промени и фон без възпалителни клетки – NILM



Фигура 2. Суперфициални и интермедиерни плоски епителни клетки с дискретни дегенеративни промени (просветляване на цитоплазма), групи от парабазални и базални клетки и умерено количество възпалителни клетки – NILM



Фигура 3. Предимно интермедиерни плоски епителни клетки с дискретна хиперхромазия на ядрата при нормално съотношение ядро/цитоплазма и фон без възпалителни клетки – ASCUS



Фигура 4. На фона на суперфициални и интермедиерни плоски епителни клетки без патологични промени – група от интермедиерни клетки със сигнификантна дискариоза – LSIL

Таблица 1. ASCCP риск-базиран алгоритъм за поведение според цитологичните категории

Категория	Характеристика	Поведение
NILM	Без неопителниални изменения	Рутинен скрининг: на 3 години с цитология или на 5 години с коместуване
ASC-US	Клетки с неуточнено значение	≥ 25 години: рефлексно HPV-тестване; ако е (+) → колпоскопия; ако е (-) → коместване след 3 години
ASC-H	Не може да се изключи HSIL	Колпоскопия

Категория	Характеристика	Поведение
LSIL	Нискостепенни промени (CIN 1/HPV)	≥ 25 години: колпоскопия; < 25 години: повторна цитология след 12 месеца
HSIL	Високостепенни промени (CIN 2-3)	Колпоскопия; при 25-29 години: опция за ексцизионна биопсия
Плоскоклетъчен карцином	Наличие на злокачествени клетки	Насока за клинична консултация
AGC (всички подтипове)	Атипични жлезисти клетки	Колпоскопия с вземане на ендоцервикален материал; ендометриална биопсия при ≥ 35 години или рискови фактори
AIS	Аденокарцином <i>in situ</i>	Ексцизионна биопсия (LEEP/CKC) или хистеректомия, според желанието за фертилитет
Аденокарцином	Инвазивен glandуларен карцином	Насока за клинична консултация

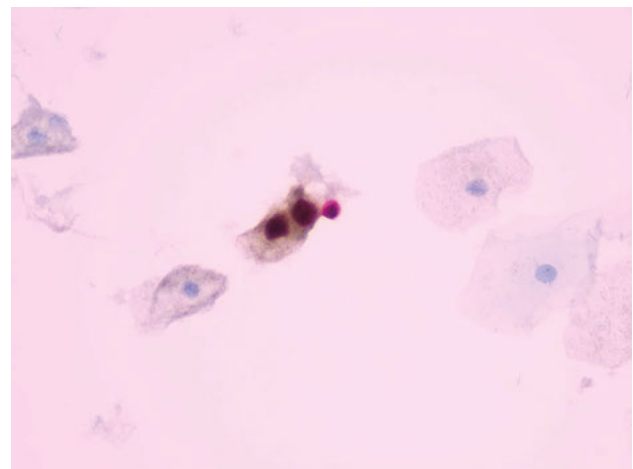
поради повишената вероятност за CIN2+.

При AGC е задължително и ендометриално вземане на проба при жени над 35 години поради риск от съпътстваща патология.

Съвременни концепции

През последните пет години препоръките за скрининг на КМШ промениха фокуса си от „единствено цитология“ към HPV-базирани и комбинирани стратегии, признавайки централната роля на високорисковите HPV-инфекции в карциногенезата.^{18, 19} Заслепенни проучвания и метаанализи доказват, че първичният HPV-тест има по-висока чувствителност за високостепенни лезии, позволявайки интервали от пет-седем години за следващо проследяване при жени на 30-65 години с отрицателен HPV-резултат срещу тригодишни интервали за цитологията.^{20, 21} Комбинираното тестване (co-testing) остава приемлива алтернатива в региони с развита цитология, тъй като съчетава висока негативна прогностична стойност на двата метода.²² Самопробонабирането за HPV, валидирано в множество изследвания, увеличава покритието сред трудно достижими популации и има потенциал за децентрализирани програми в нискоресурсни условия.^{23, 24} Триажът при съмнителни цитологични резултати (ASC-US, LSIL) все по-често включва двоен имуоцитохимичен маркер p16INK4a/Ki-67, който индикира трансформира-

щи HPV-инфекции, подобрявайки специфичността и намалявайки ненужните колпоскопии (Фиг. 5).^{25, 26} Молекулярни анализи за генотипизация на HPV, детекция на E6/E7 mRNA и ДНК-метилационни маркери навлизат като допълнителни методи за риск-стратификация и персонализирано управление.²⁷ Междувременно цифровите платформи с цялостно сканиране и дълбоки невронни мрежи постигат над 90% точност при класификацията на клетки и с обещаващи резултати за подпомагане на скрининга, оптимизация на работните потоци и подобряване на качествения контрол.²⁸⁻³⁰



Фигура 5. Двойно оцветяване p16/ki67 с наличие на коекспресия на кафяво цитоплазмено оцветяване на p16 и червено ядрено оцветяване на Ki-67 в двете клетки, демонстриращо наличие на вирус асоциирани клетъчни промени

Практика в патологията

Съвременните цитопатологични лаборатории интегрират тези достижения в структурирани работни процеси, балансиращи техническата прецизност, диагностичната точност и разходния подход. Проби се събират с четковидни апарати в консервираща течност за ТБЦ, осигурявайки адекватно представяне на клетки от трансформационната зона.³¹ Критериите за адекватност според системата Bethesda изискват минимум 5000 запазени плоскоклетъчни елементи и докладване на наличие на ендокервикални/трансформационни клетки като индикатори за качество на вземането.¹⁴ Автоматизирани ТБЦ процесори подготвят монослойни препарати, оцветени по *Papanicolaou*, след което първичният скрининг се извършва ръчно от цитотехнологи/биолози или чрез AI-подпомагани платформи, които маркират области за преглед.^{17,32} Цифровото сканиране на всички слайдове позволява отдалечени консултации, телецитология и обучение, подпомагайки колаборацията между патологичните звена.³³ Лабораториите следват национални и международни насоки – например на ASCCP или Европейската федерация по цитология, които предоставят алгоритми за проследяване на аномалии в зависимост от възраст, HPV-статус и цитологична категория.^{5, 18} Мерките за качествен контрол включват периодично повторно изследване на отрицателни резултати, мониторинг на процента на открити аномалии, одити на брой клетки и професионално тестване за скриниращите специалисти.³⁴

Дискусия

Постоянен проблем на цитологичния скрининг за КМШ е ниската чувствителност към glandularни лезии – аденокарцином *in situ* и инвазивен аденокарцином, при които цитологичните промени често са дискретни, а клетъчният материал е оскъден.^{35, 36} Интеграцията на HPV-тестове подобри откриването на плоскоклетъчни лезии, но поставя въпроса за оптималното управление на HPV-позитивни жени с нормална цитология – тук трябва да се балансира рискът от прекалено лечение срещу възможност за прогресия.³⁷

Внедряването на AI в рутинната практика среща препятствия, свързани с принципите на модела, регулаторните изисквания и защитата на данните.³⁸ За да се приложат модели, обучени върху обучителни сбирки в реални лабораторни условия, са нужни обширни валидационни проучвания и постоянен мониторинг на работата, за да се избегнат отклонения.³⁹ Регулаторните органи – FDA и EMA – започват да разработват рамки за медицински изделия с AI, но хармонизирано ръководство за цифрова цитология все още липсва.⁴⁰ Отдалечено обучение (*federated learning*), при което моделите се учат от децентрализирани данни без да се споделят лични данни, обещава сътрудничество между институции, но изисква инвестиции в сигурна инфраструктура и стандартизирани протоколи за аотиране.⁴¹ Лаборатории в нискоресурсни условия срещат логистични и финансови пречки – високата цена на ТБЦ оборудване, скенери и лицензиран софтуер ограничава широкото разпространение, а нестабилното електрозахранване и интернет затрудняват цифровите работни потоци.⁴² Иновативни решения, като смартфон-микроскопи с облачен анализ, отворен код AI модели и соларно захранвани устройства за пробоподготовка показват обещаващи първоначални резултати в пилотни програми и е възможно по-широко прилагане в бъдеще.^{43, 44} Самопробонабирането, особено в селски и културно разнообразни общности, изисква активно ангажиране на местни здравни работници, обучение на населението и ефективна логистика за транспорт на пробите с гарантиране на качеството и бързо връщане на резултатите.⁴⁵ Бъдещите насоки включват мултиомна интеграция – съчетаване на цитоморфология, генотипизация на HPV, ДНК-метилация, микроРНК-профили и протеинови маркери – за високо прецизирана риск-базирана стратификация.^{46, 47} Подходи с течна биопсия, детекция на циркулираща туморна ДНК или екзозомни микроРНК представляват нови фронтове с потенциал за мониторинг на остатъчно или рецидивизиращо заболяване.⁴⁸ Паралелно се развиват платформи за добавена и виртуална реалност като образователни инструменти за подготовка на цитотехнологи, осигурявайки имерсивни тренировки в разпознаване на клетки и симулация на редки случаи за повишаване на качеството на скрининга.⁴⁹

Заклучение

Цервикалната цитология се преобрази от рутинен микроскопски метод до мултидисциплинарен парадигма, включваща молекулярна диагностика, AI-подпомаган анализ на изображения и нови биомаркери. Патолозите стоят в центъра на тази трансформация, гарантирайки качество на пробите, интерпретирайки все по-сложни данни и ръководейки пациентското лечение. За да бъде постигната целта за елиминиране на КМШ, лабораториите трябва да приемат икономически ефективни иновации, да участват в съвместни валидационни проучвания и да застъпват равен достъп до модерни скринингови технологии по целия свят. Непрекъснатото усъвършенстване на алгоритмите за скрининг, рамките за качествен контрол и образователните програми ще бъде решаващо, докато навлизаме в нова ера на прецизирана цитопатология, която защитава женското здраве глобално.

Литература

- Jiang P, Li X, Shen H, et al. A systematic review of deep learning-based cervical cytology screening: From cell identification to whole slide image analysis. *Artif Intell Rev* 2023; 56 (4): 2687-2758.
- Ocampo-López-Escalera J, Ochoa-Díaz-López H, Sánchez-Chino X, et al. A low-cost platform for automated cervical cytology: Addressing health and socioeconomic challenges in low-resource settings. *Front Med Technol* 2025; 7: 1531817.
- Panta L, Prasai S, Malla Vaidya K, et al. AI assisted cervical cancer screening for cytology samples in developing countries. *arXiv* 2025; arXiv: 2504.20435.
- Wubineh BZ, Rusiecki A, Halawa K. Segmentation of cytology images to detect cervical cancer using deep learning techniques. *Lect Notes Comput Sci* 2024; 14835: 270-278.
- Schaberg K. Cervical cytology presentations. UCDavis; 2025.
- PathologyOutlines.com. Bethesda system. Last updated May 3, 2023. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixcytologybethesda.html>
- Reznicek J, Choy B. ASC-H (cytology). PathologyOutlines.com; 2023. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixASCH.html>
- ASCCP. 2023 Canadian Colposcopy Guideline: A risk-based approach to management and surveillance of cervical dysplasia. ASCCP; 2023.
- SCCPS. Cervical Cancer Screening Clinical Management Guidelines 2025. SCCPS; 2025. <https://sccps.org/guideline/>
- WHO. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Cibas ES. Cervical and vaginal cytology. Basicmedical Key; 2020. <https://basicmedicalkey.com/cervical-and-vaginal-cytology/>
- Dijkstra MG, van Noesel CJM, Maas J, et al. Liquid-based versus conventional Pap smear: a randomized trial. *Cancer Cytopathol* 2020; 128 (9): 655-662.
- Gómez MC, Freund D, Barge S, et al. Performance of p16/Ki-67 dual staining for cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Cytopathology* 2021; 32 (6): 741-751.
- Ghosh S, Rangarajan S, Gupta V, et al. Telecytology and remote pathological diagnosis: a review. *J Pathol Inform* 2022; 13: 42.
- Lee JH, Kang S, Heo H, et al. Self-sampling for HPV testing: A meta-analysis. *J Clin Virol* 2020; 128: 104465.
- Mirando C, Kitchener H, Leite C, et al. HPV-based screening versus cytology: A systematic review. *J Med Screen* 2021; 28 (2): 97-108.
- Smith RA, Johnson ML, Patel A, et al. Acceptance of AI-based tools in cytopathology laboratories: Survey results. *Cytopathology* 2024; 35 (4): 203-210.
- Brown C, Nguyen V, Tran K. IoMT-enabled cervical cytology: Security and privacy challenges. *Health Technol* 2023; 13: 789-798.
- Kim HJ, Park YS, Lee G, et al. Quality assurance in cervical cytology: cytoscreener proficiency and audit. *J Clin Pathol* 2021; 74 (5): 305-312.
- Patel SJ, Clarke M, Turner D, et al. Digital whole-slide imaging in cervical cytology: early adopter experiences. *Mod Pathol* 2022; 35 (7): 1082-1090.
- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 135 (3): 708-716.
- Nguyen GK, Smith B. Essentials of gynecologic cytology. *UBC Pathology* 2021.
- Xu XL, Liu QB, Zhang BM, et al. Deep learning for cervical cell classification: recent advances. *Artif Intell Med* 2022; 130: 102350.

24. Huang Y, Li Z, Wang P, et al. End-to-end convolutional neural network for WSI-based cervical screening. *IEEE Trans Med Imaging* 2023; 42 (1): 184-195.
25. García FC, López VM, Rodríguez JI, et al. Survey of open-source microscope hardware for automated cervical screening. *Med Eng Phys* 2024; 102: 70-79.
26. Zhao P, Peng HY, Lee YJ, et al. Annotation-efficient deep learning for cervical cytology. *IEEE J Biomed Health Inform* 2021; 25 (11): 4256-4264.
27. Chan JY, Lim WS, Wong TK. Virtual reality training for cytotechnologists: Feasibility study. *Cytotechnology* 2024; 76 (1): 1-10.
28. Garcia-Horchata B, Ibañez I, Martinez M, et al. Implementation of FocalPoint guided screening system: Audit outcomes. *Cytopathology* 2021; 32 (1): 52-60.
29. Limberg MJ, Reyes G, Sánchez L, et al. Integration of p17INK4a immunocytochemistry in Pap test screening. *Cancer Cytopathol* 2025; 133 (2): 108-115.
30. Wang W, Li Y, Zhang Q, et al. Future directions in cervical cytology: Liquid biopsy and molecular markers. *J Mol Diagn* 2023; 25 (4): 467-479.
31. Smith J, Garcia F, Jones L. Evaluation of specimen adequacy in liquid-based cervical cytology: A multicenter study. *Cancer Cytopathol* 2023; 131 (2): 102-110.
32. Lee S, Chen M, Patel R. Artificial intelligence-assisted primary screening in cervical cytology: implementation and outcomes. *J Clin Pathol* 2024; 77 (4): 245-252.
33. Lopez H, Ahmed Z, Singh P. Telecytology and digital scanning: improving access to remote cervical screening. *J Telemed Telecare* 2023; 29 (6): 395-402.
34. Park E, Kim K, Yu J. Proficiency testing and quality assurance in cervical cytology laboratories: 2022 update. *Cytopathology* 2025; 36 (1): 15-22.
35. Tanaka Y, Mori H, Wang X. Sensitivity of cervical cytology for glandular lesions: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2024; 163 (3): 567-574.
36. Diaz A, Fuentes P, Navarro R. Immunocytochemical detection of endocervical glandular neoplasia in Pap tests: p16 and MIB-1 staining patterns. *Mod Pathol* 2023; 36 (8): 1145-1153.
37. Harris T, McDonald M, Ellenberg J. Management of HPV-positive, cytology-negative women: balancing risk and overtreatment. *Int J Gynecol Cancer* 2025; 35 (2): 280-288.
38. Zhou L, Wu C, Nguyen H. Building diverse datasets for deep learning in cervical cytology: challenges and solutions. *Artif Intell Med* 2024; 145: 102622.
39. Smith AK, Brown J, Lee A. Monitoring model drift in AI-based cytology screening systems: a retrospective analysis. *IEEE J Biomed Health Inform* 2022; 26 (12): 5923-5931.
40. European Commission. Regulation (EU) 2021/2282 on AI medical devices. *Office J European Union* 2021; L 468: 1-20.
41. Hernández J, Alvarez M, Rossi G. Federated learning for distributed cervical cytology analysis: A pilot study. *Comput Methods Programs Biomed* 2023; 226: 107176.
42. Khan S, Rahman S, Lee Y. Overcoming infrastructure challenges in low-resource cytology laboratories: A systematic review. *Int J Health Plann Manage* 2024; 39 (1): e69-e83.
43. Wang Y, Xu K, Jong L. Smartphone-based microscopy for cervical cytology: performance evaluation. *PLoS One* 2023; 18 (4): e0283497.
44. Patel N, Li D, Chen Y. Cloud-based AI analysis with low-cost devices: a solution for remote cervical screening. *J Med Internet Res* 2025; 27: e39921.
45. O'Reilly K, Thompson R, Li X. Community-led self-sampling cervical screening in rural populations: Outcomes from a randomized trial. *BMC Public Health* 2023; 23 (1): 500.
46. Müller K, Schmidt B, Yang L. FAM19A4 methylation assay for detection of high-grade cervical lesions in HPV-positive women. *J Clin Pathol* 2022; 75 (5): 310-317.
47. Zhou J, Li Y, Zhang H. MicroRNA-124 as a biomarker for cervical intraepithelial neoplasia progression: A cohort study. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (6): 1560.
48. Chen D, Liu Y, Wang H. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy tool in cervical cancer follow-up. *J Mol Diagn* 2024; 26 (1): 15-24.
49. Robinson S, Peterson M, Xu Z. Virtual and augmented reality training modules for cytotechnologists: Feasibility and assessment. *Cytotechnology* 2025; 77 (2): 225-235.

доц. д-р Илия Карагъзов, дм^{1, 2}

²Медицински университет – Плевен, Научноизследователски институт

БЪЛГАРИЯ – МЕЖДУ HPV-ВАКСИНАЦИЯ И СКРИНИНГОВА ПРОГРАМА

доц. д-р Илия Карагьозов, дм^{1,2}

¹МБАЛ Вита – София, Оперативна гинекология и тазова хирургия, Вита Дисплазия-център

²Медицински университет – Плевен, Научноизследователски институт

ОБЗОР

Държите в ръцете си една различна и полезна книга. Различна, защото информацията в нея е плод на подхода GRADE – различен, мъчителен и трудоемък за практик като мен процес на търсене и качествена оценка на научните доказателства, подкрепящи ежедневните ни клиничните решения (понякога вземани *a posteriori*). И полезна, защото е консенсусен резултат от разпадените дебати между членовете на един отличен мултидисциплинарен екип с богат опит и аналитично мислене. *Est in media verum*.

Увод

В духа на модела за статия „по-различна от приетото“ си позволявам да ви предложа именно такава, защото съществена част от информацията по темата е включена в самото Ръководство, а аз съм дълбоко убеден, както и вие, предполагам, че историята, българският опит и пътят през времето от появата на профилактичната идея до днес си заслужава да се познава и помни и от гинеколозите и от представителите на всички свързани медицински специалности.

В тази история *Eduard Jenner, Hans Hinselmann, Georgius Papanicolaou, Aurel Babeş* (несправедливо позабравен), *Harald zur Hausen* и многобройните им предшественици и последователи поставят крайгълния камък в основите на профилактичната доктрина изобщо и в частност – за маточната шийка. Идеите им далеч не са били оценени и възприети бързо и лесно от тогавашните професионални колегии и обще-

ства, някои от тях са преживявали дори унижения, но в крайна сметка са предизвикали фундаментални промени в съвременната медицина. Примери много, помнете ли *Ignaz Filipp Semmelweis*?

И така, ако въобще е възможно да се направи кратка ретроспекция на над 120 години научни дирения и открития, очертали облика на съвременната ранна диагностика, в последствие и на скрининга на карцинома на маточната шийка (КМШ), то без претенции за хронологична и фактологична изчерпателност и вероятно изненадващо за мнозина бих започнал с патолозите.

Да, патолозите и после гинеколозите

Британският патолог *Sir John Williams* пръв описва клетки с необичайна морфология, разположени в съседни на инвазивен карцином привидно здрави епителни участъци още преди 125 години.¹ В началото на 20. век започват да

се натрупват все повече съобщения за клетки с разностепенна или междинна морфология, разположени в близост до инвазивни тумори. Възникналата сред патолозите идея за възможно постепенно, послойно или етапно развитие на някои епителни тумори привлича вниманието на още изследователи и постепенно придобива популярност.² Тук някъде, след 1925 г., се намесва гинеколог. Това е *Hans Hinselmann* с първото си научно съобщение за нов вид изследване на гениталните епителни покривки, наречено от него *колпоскопия*.³ Всъщност *Hinselmann*, провокиран от съобщаваните от немските патолози начални и невидими с невъоръжено око форми на КМШ, отстранени по неонкологични индикации (*punkt karzinoma*, точковиден карцином, нем.), започва да търси и успява да намери начин за откриването им *in vivo*. Колпоскопията първоначално е приета ограничено и предпазливо, предимно в немскоговорящите европейски страни. През годините с помощта на биопсичната техника и хистологичната диагностика става все по-ясна връзката между тези ранни предракови промени и инвазивния карцином; става ясно още, че онкогенната трансформация изисква време, което може да бъде оползотворено. *Hinselmann* съзира в това потенциал, разделя целите на колпоскопията на „матриксна“ (откриване на съмнителен участък, оригинален термин на *Hinselmann*) и „карциномна“ (откриване на карцином) и така стига до идеята за стадийна профилактика и ранна диагностика на КМШ чрез активно търсене на „матриксни“ участъци по шийките на здрави жени. На практика той е първият гинеколог, започнал прилагането на опортюнистичен скрининг при здрави жени в кабинета си в Altona, Hamburg, вероятно първи онкопрофилактичен кабинет в света. Тук е мястото да си припомним, и то с нескрита гордост, че само 20 години след публикуването на основния труд на *Hinselmann* (*Einführung in die Kolposkopie*, Hamburg, 1933) през 1953 г. проф. Божил Василев въвежда и утвърждава колпоскопията като рутинно онкопрофилактично изследване в България и създава колпоскопска школа в софийската университетска болница *Майчин дом*, която продължава развитието си и до днес, вече 72 години. Редно е да споменем още

българското участие в техническите подобрения на колпоскопското изследване (д-р Караев изобретява вградена ринг-светкавица и подобрява качеството на колпоскопските снимки за учебни цели в Altona, Hamburg през 1951 г.), българският опит с цитологичен скрининг през 80-те години на миналия век и многобройните опити на известни наши гинеколози за възраждането и модернизирването му, срещнали обаче отчайваща административна незаинтересованост.

След 1930 г. проучванията върху тумороподобните клетки в епителните пластове над базалната мембрана продължават и постепенно патолозите постигат съгласие за обособяване на отделен преинвазивен етап в туморната прогресия, който назовават *carcinoma in situ*.⁴ Терминът *дисплазия* е въведен 20 години по-късно от *Reagan* и *Hicks* (1953 г.) и тя бива категоризирана като лека, средна и тежка, пропорционално на ангажираните епителни слоеве, а *carcinoma in situ* е приет за последен, преинвазивен етап.⁵ Така постепенно науката намира отговора на въпроса „как“ в цервикалната онкогенеза, като без ясен отговор за момента остава другият голям въпрос – „защо“.

Ексфолиативната цитология, въведена в практиката от *Georgios Papanicolaou* след 1941 г., забавя разпространението на колпоскопията в САЩ чак до 1965 г.⁶ Минават години до момента, в който става ясно, че двата метода са всъщност взаимно допълващи се, а не конкурентни, и както споделя по-късно един от най-ревностните последователи на *Hinselmann* – *Gustav Mestwerdt* в публикация от 1976 г.: „...цитологията на *Papanicolaou* в комбинация с колпоскопията увеличила диагностичната ни точност до над 95%.“⁷

В интерес на научната фактология тук е нужно да споменем и *Aurel Babeş*, румънски патолог от гинекологичната клиника на болница *Kolzeyski* в Букурещ, открил през 1927 г. независимо и преди *Papanicolaou* тест за КМШ. С платинена бримка (платинен инокулум) *Babeş* вземал намазка от шийката на матката, изсушавал материала върху предметно стъкло, оцветявал го и търсел ракови клетки. На практика това е първият документиран скринингов тест за диагностика на КМШ и ендометриум. *Babeş* докладва

результатите си пред Румънското дружество на гинеколозите в Букурещ на 23 януари 1927 г., а методът му е публикуван във френско списание на 11 април 1928 г. (Babeş A. Diagnostic du cancer du col uterin par les frottis. *Presse Médicale* 1928, vol 36: 451-454). Не е известно *Papanicolaou* да е бил запознат с работата на *Babeş* и въпреки че *Babeş* е публикувал пръв, тестът носи името на *Papanicolaou*, защото се прилага неговата техника. В Румъния изследването е популярно като метод на *Babeş-Papanicolaou*.

Първите научни съобщения за странно вакуолизирана цитоплазма (empty space cytoplasm), наблюдавана от патолозите и от самия *Hinselmann* в цервикални епителни клетки, и последвалите проучвания на *Koss* и *Durfee* от 1956 г. водят до появата на наименованието *койлоцит*.⁸ Двадесет години по-късно, през 70-те, *Meisels* и *Fortin* (1976) съобщават подозрението си за причинно-следствена връзка между инфекция с човешки папиломавирус (HPV) и койлоцитната атипия.⁹

И вирусолозите се включват

С това започва един определено революционен период в разбирането на процесите и най-вече на причините за цервикалната онкогенеза, защото се появява вероятният „виновник“ – HPV. В началото на 80-те години на миналия век немският вирусолог *Harald zurHausen* представи доказателства, че някои вируси на кожни брадавици, предавани по полов път и наречени HPV, могат да причинят КМШ.¹⁰ По-нататъшните проучвания показаха кои от всички над 200 типа папиломавируси са реално онкогенни, какво е значението на вирусната персистенция, потвърди се връзката на вируса с карцином на влагалище, вулва, ануса, пенис и орофаринкс и се заговори за HPV-свързана полово неутрална заболяемост.¹¹ През следващите десетилетия бяха разработени тестове за детекция на вече определените 14 високорискови вирусни типа (high-risk, hrHPV), включително и за първичен скрининг¹² появиха се научни доказателства за предимствата на HPV-базиран скрининг пред цитологичния и световните скринингови системи бавно тръгнаха по този път¹³. *Harald zurHausen*

създаде и предпоставките за разработване на анти-HPV ваксина, която се появи в Европа през 2006 г. и на практика това го превърна заслужено в баща на съвременната първичната профилактика – първото от трите основни направления във всяка ефективна профилактична система. Последвалите антиваксинални настроения и ниски нива на ваксинационно покритие по света и у нас, особено след истерията около Covid 19, блокира загълго очакваните популационни ползи от нея. Поразителна е аналогията между обществените страхове от времето на *Edward Jenner* и едрата шарка (1798 г.), зародили първите антиваксърски движения (хората смятали, че ваксинацията ще превръща човеците в крави и ще се раждат деца с копита и рога), и добре познатият ни съвременен ваксинален скептицизъм.

Комплексни скринингови подходи и устойчиви здравни политики

Дотук световният опит показва, че опортюнистичният модел е индивидуално ефективен, но популационно неефективен. Показва още, че популационна полза се постига след конверсия в подхода – не от следствието, а от причината; и още – че позитивните статистически резултати се отчитат не веднага, а след десетилетия непрекъснато и синхронно функциониране на трите профилактични направления, с осигурен ресурс, прагматично управление и устойчива здравна политика. През 2012 г. и България тръгна по този път с въвеждането на безплатна първична профилактика, първоначално само за момичета, с наличните тогава дву- и четиривалентни ваксини. От тази година, във вече одобрения нов период (2025-2030 г.) в програмата са включени и момчетата, а ваксината е 9-валентна (от 2023 г.) с оптимизиран спектър на защита. До момента обаче ваксиналното покритие продължава да бъде обезсърчаващо ниско. Полагат се усилия за подобряване на обществената информираност по отношение на ползи и безопасност и за постепенно увеличаване на обхвата до заветните 70%.

Днес 90% от европейските страни и повече от 163 страни по света имат въведена пър-

вична профилактика и отчитат впечатляващ спад в честотата на гениталните брадавици и прекурсорните лезии (CIN, CGIN, VaIN, VIN, AIN, PIN), респективно на заболяемостта и смъртността от инвазивен карцином.¹¹ Участието на ваксинираните в скрининговите програми продължава да се насърчава активно. Причините за това са основно две: не е доказана 100% пожизнена защита и, макар и рядко, все пак съществува и HPV-независим рак. Сега се обсъжда безопасността при евентуално утължаване на скрининговите интервали при жените в среда с постигнато оптимално полово-неутрално ваксинално покритие поради ниския трансмисивен риск в такива кохорти и поради икономическите ползи, произтичащи от това. Продължава и мониторингът по отношение на имуногенността и трайността на имунната защита при индивиди, ваксинирани в детска възраст – резултати, очаквани с голям интерес и с потенциал за бъдещи оптимизации в програмите и препоръките.

Намирам за справедливо тук да признаем заслугите на „принципно виновните за всичко“ български здравни власти, които направиха възможна първичната профилактика, зависимо или независимо от натиска, оказван им през последните години от различни трезвомислещи организации – професионални, неправителствени – и с помощта на императивите на Европейските здравни стратегии и директиви.

Така стигам до второто основно направление в съвременните скринингови системи – вторична профилактика с високочувствителен метод, прилаган на всички здрави жени в популацията. Тук си позволявам да направя едно терминологично уточнение: скринингът има за задача да идентифицира състояние, предшестващо заболяването при здрави индивиди, т.е. да раздели безсимптомните жени с нисък риск от тези с висок риск от развитие на заболяване, докато ранната диагностика се фокусира върху откриването на симптоматични пациенти възможно най-рано (дефиниция на СЗО). Правя това уточнение най-добронамерено и за избягване на терминологично и методологично объркване.

След цитологичната ера, постигнала забележителен успех в намаляване на заболяемостта и смъртността, което никой не отрича, но

с ниска чувствителност и поизчерпани възможности за оптимизация, се появиха и утвърдиха първите HPV-тестове. Те бяха определени за по-точни от цитологията и подходящи за масов скрининг, защото демонстрираха значително по-висока чувствителност и ефективна прекурсорна детекция, включително и при диагностично трудните, коварни и често мултифокални ендоцервикални glandуларни лезии и т.нар. скрим (hidden cervical cancer, HCC) ендоцервикален карцином.¹⁴ Понастоящем се прилагат само клинично валидирани и одобрени за HPV-базиран скрининг тестове (виж *Meijer criteria*, 2009), детектиращи най-високорисковите типове – 16 и 18 и останалите 12 типа – 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68, залежали в основата на всички съвременни алгоритми и програми в развите страни.¹³

През 2020 г. към публикуваната по-рано Глобална стратегия за елиминиране на карцинома на маточната шийка (позната още като стратегия 90-70-90) в частта, касаеща вторичната профилактика, СЗО препоръча HPV-ДНК тест като скринингов метод на първи избор за превенция на КМШ.^{13, 15, 16} Същото направи и Европейската комисия през 2022 г.¹⁷ Независимо от скрининговия метод програмите по света имат принципно еднаква правна рамка и структура, управляват се от администратор и включват участници, целеви групи, интервали и алгоритъм за управление на риска и резултатите, който при HPV-базиран скрининг например би изглеждал приблизително така:

- негативен тест – следващ тест след 5 години;
- позитивен тест за 16 и 18 тип – директно насочване за колпоскопия;
- позитивен тест за другите 12 високорискови типа – триажен цитологичен тест: триаж-негативните се рескринират след 1 година, а триаж-позитивните се насочват за колпоскопия.

Всички резултати, диагнози, лечебни процедури и проследяване се отчитат в скринингов регистър от специалистите, участващи в програмата. За България, страна с висока заболяемост и смъртност и много ниско покритие на първичната профилактика, се приема за меди-

цински и икономически обосновано скринингът да започва от 25-, а не от 30-годишна възраст, т.е. целева група са жените на възраст между 25 и 65 години, като по данни на Националния статистически институт към 31.12.2023 г. те са 1 689 472. Към момента приключва разработването на скрининговата програма за цервикален карцином в Националния антираков план и скоро се очаква повече информация от Министерството на здравеопазването за методологията, структурата и скрининговия алгоритъм.

И накрая, но не на последно място по значение, идва третото профилактично направление – третична профилактика, включваща експертните стъпки като колпоскопия, колпоскопски прицелна биопсия, диагноза и адекватно лечение на доказаните високостепенни предракови изменения. Тук ми се иска да уточня, че под съвременен и адекватно поведение се има предвид лечение на предварително колпоскопски и хистологично уточнени лезии в амбулаторни условия, с локално обезболяване, само под прецизен колпоскопски контрол и само от обучени гинеколози – стил, приет и препоръчан като най-добра практика по света и у нас.¹⁸

Къде сме ние

Изглежда сме към края на пътя, водещ до модерно скринингово решение. Първичната профилактика е факт – в програмата от тази година са включени и момчетата, предвидено е включване на следващ етап и на необхванатите до момента млади хора, т.нар. догонваща ваксинация (catch-up). До края на годината се очаква да стартира HPV-базиран безплатен популационен скрининг за всички жени в страната и възрастов контингент от 25-65 години. Цитираните по-горе глобални препоръки^{13,15,16} посочват вземането на цервикален секрет за HPV-тест с възможност за триажен тест (PAP, LBC, биомаркер) от същата проба за оптимална първа скринингова стъпка. Методът за изследване на вагинален секрет чрез самостоятелно пробовземане демонстрира сходна ефективност и има потенциала както да повиши участието в програмата, включвайки и жени, непосещаващи гинеколог по някакви при-

чини, така и да се внедри като тест за първи избор във вече функциониращи скринингови системи. Подробности по методиката, структурата, местововете, правната рамка и алгоритъма за управление на позитивните резултати ще бъдат скоро оповестени. За нас, специалистите, отговорни за основните дейности по вторичната и третичната профилактика, остава малко време за обучение, адаптация и приспособяване на диагностично-лечебния процес към съвременните изисквания – поне там, където още не е възприет.¹⁸

Последното, с което завършвам, е, че независимо от организационната обърканост и наглед забавеното „прохождане“ на скрининга в България, ние всъщност имаме значителен опит с него още от 80-те години на миналия век и по-отскоро¹⁹, имаме над 70 години традиции в колпоскопската диагностика и третичната профилактика, както и оригинална литература и проучвания върху етиопатогенезата и лечението на заболяването²⁰⁻²⁶. В светлината на мултидисциплинарите научни постижения до момента вече знаем със сигурност, че единственият начин за справяне с HPV-асоциираната заболяемост на популационно ниво е работеща профилактична система от три синхронно и непрекъснато действащи направления – ваксинапрофилактика, популационен скрининг и третична профилактика. Тази система доказано работи в условия на осигурени последователност, ресурси, участие и време. Австралийците първи я приложиха през 1991 г. при честота 13.5/100 000, към 2020 г. отчетоха спад до < 6/100 000 и очакват към 2030 г. заболяемостта да спадне до < 1/100 000.²⁷ Дали има какво още да се направи, времето ще покаже. По-добро решение засега няма.

Литература

1. Williams J. Cancer of the uterus. Harvian lectures for 1886. London, UK: HK Lewis.
2. Rubin IC The pathological diagnosis of incipient carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1910; 62: 668-676.
3. Hinselmann H. Verbesserung der Inspektionsmöglichkeiten von vulva, vagina und portio. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1925; 77: 1733.

4. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *J Am Med Assoc* 1932; 99 (20): 1670.
5. Reagan JW, Hicks DJ. A study of in situ and squamous-cell cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1953; 6 (6): 1200-1214.
6. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Ob Gyn* 1941; 42: 193.
7. Mestwerdt G. The development of colposcopy. *Munch Med Wochenschr* 1976; 118 (27): 867-870.
8. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann N Y Acad Sci* 1956; 63 (6): 1245-1261.
9. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976; 20 (6): 505-509.
10. Zur Hausen, Harald. Infections Causing Human Cancer. 2006, Weinheim: Wiley-VCH. ISBN 3-527-31056-8.
11. <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm> (last accessed on 11/15/2022)
12. Arbyn M, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27 (8): 1083-1095.
13. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015; 136 (2): 178-182.
14. Herzog TJ, Monk BJ. Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 566-571.
15. World Health Organization (2020). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem.
16. World Health Organization (2021). WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: web annex A: syntheses of evidence.
17. EU Council Recommendations 2022 to strengthening prevention through early detection: A new approach on cancer screening replacing Council Recommendations 2003/878/EC. https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-council-recommendation-cr-strengthening-prevention-through-early-detection-new-approach_en.
18. Диагностично-лечебен алгоритъм за геструктивно лечение на доброкачествени и предракови изменения на шийката на матката. 2018, Препоръки; <https://baog.bg>, <https://bsobgyn.com>.
19. Василев Н. Организиран популационен скрининг за рак на маточната шийка. Проект на Ръководство за добра медицинска практика в рамките на проекта „Спри и се прегледай“ на Министерството на здравеопазването. Изд. Национален център по здравна информация, София, 2010.
20. Василев Б. Предракови изменения на маточната шийка. Изд. Медицина и физкултура, 1963.
21. Василев Б. Техника на колпоскопското изследване. *Акуш и гинекол* 1965; 4: 328-335.
22. Василев Б. Предракови и ранни ракови изменения на женските полови органи. Изд. Медицина и физкултура, 1973.
23. Василев Б. Биопсична диагностика на акушеро-гинекологичните заболявания. Изд. Медицина и физкултура, 1977.
24. Карагьозов И, Карагьозов А. Основи на колпоскопията. Изд. Медицина и физкултура, 1983.
25. Карагьозов И, Дундаров С, Макавеева В, Димова Р. Генитални инфекции, причинени от човешки папиломен вирус. Изд. Медицина и физкултура, 1989.
26. Карагьозов И. Съвременно лечение на доброкачествените и предраковите изменения на шийката на матката, влагалището и вулвата. 2022, София, ISBN 978-954-91648-8-6
27. Hall MT, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: A modelling study. *Lancet Public Health* 2019; 4 (1): e19-e27. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30183-X. Epub 2018 Oct 2.

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

**ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН ТУМОРЕН АНТИГЕН (SCC) –
ПРОГНОСТИЧНА И ПРЕДИКТИВНА РОЛЯ**

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

д-р Веселина Колева

Аджигадем Сити Клиник УМБАЛ *Tokuda* – София

ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН ТУМОРЕН АНТИГЕН (SCC) – ПРОГНОСТИЧНА И ПРЕДИКТИВНА РОЛЯ

д-р Веселина Колева

Аджигадем Сити Клиник УМБАЛ *Tokuda* – София

ОБЗОР

Плоскоклетъчният туморен антиген (SCC) е един от най-често използваните серумни туморни маркери при пациентки с плоскоклетъчен карцином на маточна шийка (КМШ). Въпреки дългогодишното му приложение, неговата прогностична и предиктивна роля остава предмет на дискусии. Настоящият обзор има за цел да обобщи наличните данни относно клиничното значение на SCC при КМШ – като прогностичен маркер за преживяемост и рецидив, както и като предиктивен маркер за наличие на метастази в лимфни възли (МЛВ) и терапевтичен отговор.

Извършен е анализ на систематични прегледи, метаанализи и клинични проучвания, публикувани през последните години, които оценяват стойността на SCC в различни етапи на диагностично-лечебния процес при КМШ – преди лечение, по време на едновременно лъчехимиолечение (ЕЛХЛ) и в проследяването след лечение.

Повишените изходни нива на SCC корелират с по-голям туморен обем, ангажиране на лимфни възли, наличие на далечни метастази и по-лоша обща преживяемост (ОП) и преживяемост без прогресия (ПБП). Няколко проучвания показват, че прагова стойност на $SCC \geq 2.35$ ng/ml може да бъде използвана за предсказване на МЛВ, особено в ранни стадии на заболяването. Динамиката на SCC по време на ЕЛХЛ, както и стойностите му след завършване на лечението, имат силна прогностична стойност – повишени нива корелират с по-висок риск от рецидив и по-ниска ПБП. Въпреки известна хетерогенност между проучванията, метаанализите потвърждават ролята на SCC като надежден биомаркер в проследяването на пациентките.

В заключение, SCC е полезен маркер за стратификация на риск и терапевтично планиране при пациентки с плоскоклетъчен КМШ. Макар и с умерена специфичност, съчетаването на серумните му концентрации с образни методи и клинични данни може да подобри ранното откриване на рецидив и избора на оптимален терапевтичен подход. Необходими са допълнителни проспективни проучвания за дефиниране на оптимални прагови стойности и утвърждаване на стандартизирани алгоритми за клинично приложение на SCC.

Увод

Появата на различни патологични състояния модифицира експресията на определени циркулиращи в кръвообращението биомолекули. Така те имат огромен потенциал да откриват и предсказват болест, както и да идентифицират пациентите, които биха отговорили на дадено лечение. При карцином на маточната шийка (КМШ) редица проучвания посочват биомолекули, протеини, некодиращи РНК-и, циркулиращи ДНК-и, които имат капацитет да бъдат полезни биомаркери за подпомагане на диагностиката, за изграждане на прогноза и предсказване на отговор към лечение. Въпреки че тези маркери имат чувствителност, сходна с тази на колпоскопия и определяне на p16, значимо тяхно предимство е минимална инвазивност при изследването им. Най-широко и отдавна проучван сред туморните маркери е плоскоклетъчният туморен антиген (SCC). Още през 70-те години на миналия век той е изолиран чрез хибридомна техника от *Kato and Torigoe* в тъкан от плоскоклетъчен КМШ.¹ Плоскоклетъчният туморен антиген е гликопротеин (45 kDa), който се състои от две почти идентични изоформи SCC-1 и SCC-2, притежаващи свойства на протеиназни инхибитори. Специално SCC-1 проявява антиапонотично действие чрез инхибиране на химотрипсин и камепсин L. Механизмът на защита на туморните клетки от апноза включва инхибиране на активността на каспаза-3 и/или протеази, разположени нагоре по каскадата. От друга страна, SCC-2 инхибира камепсин G и мастоцитната химаза, като по този начин предпазва епителните клетки от възпаление, индуцирано от тези протеази. Повишението на SCC-2 обикновено е по-изразено в сравнение с това на SCC-1. Доминиращата серологична форма на SCC е свободната SCC-2 – както при здрави контроли, така и при пациенти с КМШ. И SCC-1, и SCC-2 се повишават в серума на пациентите с КМШ като следват клиничния ход на заболяването по време на терапевтичното проследяване. Не се установява значима разлика в туморната специфичност на двете изоформи.²

Въпреки че са изминали много години от откриването му, клиничното приложение на

SCC остава дискутабилно, тъй като повишена експресия е докладвана при пациенти с плоскоклетъчен карцином на хранопровод, белодробен карцином, карцином на глава и шия, на анален канал и маточна шийка, както и при пациенти с някои немалигнени кожни лезии като пемфигус, псориазис, екзема, белодробна саркоидоза, възпалителни лезии на маточната шийка и бъбречна недостатъчност. Също така има данни, че повишената експресия на TNF- α значително увеличава продукцията на SCC в нормални човешки епидермални кератиноцити.³

Факторите, които влияят върху концентрацията на SCC в серума могат да се систематизират по следния начин: (1) размер и обем на тумора (повече туморни клетки водят до по-висока концентрация на SCC); (2) инвазивност на първичния тумор или рецидив; (3) метастази в лимфни възли (МЛВ) (секретираният SCC от туморни клетки в лимфни възли лесно се открива в кръвообращението); (4) отдалечени метастази (циркулиращите туморни клетки улесняват откриването на секретирания SCC в кръвта); (5) нарушение на имунния надзор. Експресията на SCC в периферните Т-лимфоцити показва, че както туморните клетки, така и Т-лимфоцитите могат да бъдат източник на серумен SCC. Освен това наличие на имуноглобулин М (IgM) допринася за формирането на комплекси SCC-IgM.⁴

Настоящият обзор цели да представи проучванията върху SCC през последните години, да обсъди възможностите за клиничното му приложение при пациентки с КМШ като същевременно формулира причините за съответствията и несъответствията в резултатите и възможните решения.

Роля на серумна концентрация на SCC преди старт на лечение за изграждане на прогноза

Поради своята недостатъчна специфичност и експресия само при определени хистологични типове КМШ (плоскоклетъчен или сме-

сен плоскоклетъчен и аденокарцином) SCC не се препоръчва като самостоятелен диагностичен маркер. Той само допълва данни от клинични и образни изследвания. Неговата повишена изходна концентрация обаче е важна за изграждане на прогноза при пациентки с доказан плоскоклетъчен КМШ. Категорична е връзката между концентрацията на маркера с размера и обема на тумора, дълбочината на маточна инвазия, ангажиране на регионални лимфни възли, наличие на далечни метастази. Редица автори проучват зависимостта между серумна концентрация на SCC и обща преживяемост (ОП) и преживяемост без болест (ПББ). Например Сох-анализ в проучване на *Kotowicz et al.* показва, че SCC е независим прогностичен фактор за ОП и ПББ.⁵ През 2019 г. *Liu and Shi* докладват резултати от метаанализ, който включва данни от 17 публикации (25 проучвания, предимно от Азия и Европа) с общ брой от 3308 пациентки на средна възраст от 42.7 до 68 години и обхваща период от 2003 г. до 2017 година.⁶ Повечето пациентки са със стадий FIGO II-III, а периодът на проследяването им е от 34 до 60 месеца. Статистическата оценка на данните е направена по отношение на корелация на SCC с ОП, преживяемост без прогресия (ПБП) или ПББ. Тъй като е известна зависимостта на SCC от метода за неговото определяне, в метаанализа са включени проучвания, при които SCC е определян с помощта на индиректни имунохимични методи (предимно ELISA). За оценка на хетерогенност на данните е използван Stata 12.0 софтуер, който показва значима хетерогенност на проучванията, оценяващи връзката с ОП: $I^2 = 91.4\%$, $p < 0.001$. Обобщените данни показват, че високата експресия на SCC се асоциира статистически значимо с по-лоша прогноза на КМШ (комбиниран HR 2.22; 95% CI 1.38-3.57, $p = 0.002$). За разлика от тези резултати, проучванията, които изследват връзката на SCC с ПББ не демонстрират висока хетерогенност: $I^2 = 23.3\%$, $p = 0.236$; изчисленият риск е с HR 2.17; 95% CI 1.84-2.57, $p < 0.001$. Пациентките с ниски изходни стойности на SCC имат по-добра ПББ. Значима хетерогенност е установена при анализа по отношение на ПБП: $I^2 = 94.8\%$, $p < 0.001$; използвайки модел на случайни

ефекти, е изчислен комбиниран HR 2.70; 95% CI 1.11-6.53, $p = 0.028$. Пациентки с висока концентрация на SCC преди лечение са с по-кратко време до прогресия. Според авторите причина за високата хетерогенност може да се дължи на расови различия и по-малък брой на проучвания, включени в този подгрупов анализ. Като слаби страни на метаанализа изследователите посочват голям диапазон на прагови стойности за SCC (между 1.5 и 10 ng/ml), липсата на достатъчно данни за анализ според стадий на болестта, степен на инвазия, големина на тумора и висок процент на ретроспективни проучвания. По тази причина заключението им е, че маркар и метаанализът да показва категоричното значение на SCC като прогностичен маркер при пациентки с КМШ, необходими са бъдещи проспективни проучвания с голям брой включени пациенти, които да потвърдят тези данни и да предоставят доказателства за по-ефективно оценяване на терапевтични стратегии.

Прегиктивно значение на SCC за наличие на метастази в регионални лимфни възли и избор на терапевтичен подход

Основен диагностичен подход при пациентки с клинични данни за КМШ са образните изследвания. В ранни стадии на болестта и при малък обем на тумора те могат да останат негативни по отношение на инвазия в лимфни съдове и регионални лимфни възли. Ангажирането на лимфните възли, от своя страна, е основен рисков фактор за лоша прогноза и има особено важно значение за избор на терапевтичен подход (например по-обширна дисекция на лимфни възли в близост до абдоминална аорта) и прилагане на неoadjuвантно лечение. Поради своята биохимична характеристика (експресия в Т-лимфоцити) и път на излъчване от туморни клетки към лимфни възли концентрацията на SCC е добра алтернатива за предсказване на метастази в лимфни възли (МЛВ).

Има редица проучвания за значението на SCC при предсказване на МЛВ при плоскокле-

тъчен КМШ, но заключенията не са еднозначни. *Duk et al.*⁷ и *Takeda et al.*⁸ установяват, че повишени нива на SCC в ранни стадии на КМШ са значимо свързани с МЛВ, което предполага, че SCC може да се използва като предиктор за МЛВ при плоскоклетъчен КМШ. *Takeshima et al.* установяват, че $SCC \geq 4 \text{ ng/mL}$ корелира с 8 пъти по-висок риск от МЛВ в сравнение със $SCC < 4 \text{ ng/mL}$.⁹ *Lin et al.* показват, че серумен $SCC \geq 8 \text{ ng/mL}$ е независим рисков фактор за МЛВ.¹⁰ *Van de Lande et al.* посочват, че концентрация на SCC от 1.65 ng/mL е най-добър праг за предсказване на МЛВ.¹¹ В контраст на изложеното до тук *Lekskul et al.*¹² и *Gaarenstroom et al.*¹³ съобщават, че SCC не предсказва МЛВ. В проспективно проучване *Xu et al.* анализират връзката между SCC и клинично-патологичните характеристики на плоскоклетъчния КМШ за предсказване на метастази в лимфни възли.¹⁴ Включени са 197 пациентки с плоскоклетъчен КМШ в стадии IB до IIA по FIGO, подложени на радикална хирургия. Определяна е серумна концентрация на SCC, а компютър-томографско (КТ) изследване е използвано за предоперативна оценка на статус на лимфни възли. Резултатите демонстрират връзка на предоперативни стойности на SCC със стадий по FIGO ($p = 0.001$), диаметър на тумора $> 4 \text{ cm}$ ($p < 0.001$), лимфоваскуларна инвазия ($p = 0.001$), метастази в лимфни възли ($p < 0.001$) и инфилтрация на повече от половина от стромата ($p < 0.001$). Многофакторен анализ идентифицира МЛВ ($p < 0.001$, OR 4.399), диаметър на тумора $> 4 \text{ cm}$ ($p = 0.001$, OR 4.019) и инфилтрация на повече от половина от стромата ($p = 0.002$, OR 3.680) като независими фактори, свързани с $SCC \geq 2.35 \text{ ng/mL}$. Концентрация на $SCC \geq 2.35 \text{ ng/mL}$ ($p < 0.001$, OR 4.825) се определя като независим предиктивен фактор за наличие на МЛВ. Площта под ROC кривата (AUC) на SCC е 0.763 за всички пациентки и съответно 0.805 и 0.530 за пациентки в стадии IB1 + IIA1 и IB2 + IIA2; 2.35 ng/mL е оптималният праг за предсказване на МЛВ с чувствителност от 70.2% и специфичност от 72.7%. Комбинацията от КТ-обратно изследване и серумна концентрация на SCC показва чувствителност и специфичност от 82.9% и 66% при едновременно тестване и

29.8% и 93.3% при серийни тестове. Заключение на авторите е, че повишена изходна концентрация на SCC може да предскаже по-лош следоперативен изход на болестта. От друга страна, $SCC (\geq 2.35 \text{ ng/mL})$ може да бъде полезен маркер за предсказване на МЛВ, особено в стадии IB1 и IIA1, а комбинация от SCC и КТ може да помогне да се идентифицират пациентки с МЛВ, за да им бъде осигурен най-подходящ терапевтичен подход.

В свой систематичен преглед и метаанализ *Zhou et al.* оценяват през 2017 г. данни от 13 публикации (включващи 17 проучвания) с общ брой 3985 пациентки с КМШ.¹⁵ Обхванат е период от 1990 г. до август 2017 г. Оценени са серумни концентрации на SCC преди старт на лечение и значението им за изграждане на прогноза относно ангажиране на лимфните възли в болестния процес. Налице е значима хетерогенност на данните между различните проучвания, която авторите свързват с голямото разнообразие от избрани прагови стойности за SCC. Обобщената чувствителност е изчислена на 0.7 (0.54-0.76), $I^2 = 70.7\%$ (56.26-85.14), обобщената специфичност е 0.63 (0.53-0.72), $I^2 = 96.2\%$ (95.18-97.25), с изчислена AUC = 0.73. В 8 от проучванията са представени данни за релативен риск за ангажиране на лимфни възли от болестта, като в зависимост от избраната прагова стойност за SCC той варира в диапазон от 2.3 до 40. В заключение авторите потвърждават предиктивната стойност на SCC относно наличие на метастази в лимфни възли. Макар и това значение да се оценява като умерено, то смислено допълва данните от КТ или магнитнорезонансна томография (МРТ). Основните предимства на SCC са свързани с наличие на метастази в парааортални лимфни възли. Това дава възможност за обсъждане на промяна в терапевтичното поведение при случаи с изходно повишен SCC. Такива пациентки биха били потенциални кандидати за лапароскопска оценка на малък таз и/или парааортални лимфни възли. Идентифицирането им носи клинична полза, защото позволява по-прецизна предоперативна оценка във връзка с изграждане на лечебна стратегия.

Роля на SCC при проследяване на КМШ след проведено лечение за ранно откриване на рецидив или прогресия

Основната цел на проследяването е ранното откриване на рецидив, така че лечението да може да се приложи възможно най-рано с цел подобряване на преживяемостта. Досега обаче проучванията за ефективност на проследяването са противоречиви; някои съобщават за подобрена преживяемост при лечение на асимптоматичен рецидив, докато други не показват такова предимство. Следователно няма ясни доказателства относно методите на проследяване; настоящата общоприета нагласа произтича от консенсус сред експертите и обзор на литературата.¹⁶

Приложението на туморния маркер SCC при плоскоклетъчен КМШ е най-широко застъпено именно в етапа на проследяване за ранно откриване на рецидив или прогресия на болестта. Неговото изследване е включено и в препоръки на редица международни онкологични общности като NCCN, ESMO и др. Най-често прилагани интервали на изследване са на всеки 3 месеца през първите две години от поставяне на диагнозата, на 6-месечни интервали от 3-та до 5-та година и след това един път годишно. Различни са стратегиите за поведение при покачване на серумната концентрация на SCC според това дали тея съпроводена и от образна находка и клинични симптоми, или е изолирана биохимична прогресия. Систематичен преглед и метаанализ, публикуван от Charakorn *et al.* през 2018 г., представя резултати от преглед на данни в базите на MEDLINE и Scopus до юни 2016 г. относно значението на повишени серумни концентрации на SCC за ранно откриване на рецидив и изграждане на прогноза за преживяемост.¹⁷ В анализа са включени 61 проучвания, от които връзката между SCC и поява на рецидив е оценена в 46, а връзката на SCC с ОП е оценена в 47 проучвания. По-голяма част от проучванията са ретроспективни, обхващат контингент от Азия, Европа и САЩ. От проучванията 79% са оценени като такива

с високо качество и нисък риск от отклонение. Средната възраст на пациентите е в диапазона 38-62 години, а средната продължителност на проследяване 42 месеца (IQR 28.5-55). Изчислени са следните статистически параметри: RR, HR и нестандартизирана средна разлика (USMD) за всички групи. Резултатите показват, че при анализ на връзка на висок спрямо нисък SCC преди лечение с време до рецидив демонстрират обобщен RR 2.44 (95% CI 1.91-3.13, $p = 0.001$), с умерена хетерогенност на данните ($I^2 = 47.2\%$, $p = 0.030$); обобщен HR 2.23 (95% CI 2.03-2.45, $p < 0.001$), с лека хетерогенност на данните ($I^2 = 11.8\%$, $p = 0.332$); обобщен USMD -7.7 (95% CI -31.7-16.4, $p = 0.531$), с много висока хетерогенност ($I^2 = 99.6\%$, $p = 0.001$). Съответните ефекти при съпоставка на SCC след лечение спрямо време до рецидив са обобщен RR 3.91 (95% CI 2.96-5.16, $p = 0.001$), без хетерогенност ($I^2 = 0\%$, $p = 0.678$); обобщен HR 3.14 (95% CI 1.29-7.65, $p = 0.012$), със степен на хетерогенност ($I^2 = 87.1\%$, $p = 0.001$); обобщен USMD 3.2 (95% CI -10.6-17.0, $p = 0.661$), с висока хетерогенност ($I^2 = 99.8\%$, $p = 0.001$). Пациентки с високи нива на SCC преди лечение също така показват по-висок риск за смърт от тези с ниски серумни концентрации на туморния маркер – обобщен RR 3.18 (95% CI 1.95-5.21), с лека хетерогенност ($I^2 = 11.2\%$, $p = 0.342$); обобщен HR 2.50 (95% CI 1.85-3.37, $p < 0.001$), с висока хетерогенност ($I^2 = 81.6\%$, $p < 0.001$); обобщен USMD 7.10 (95% CI 4.26-9.94, $p < 0.001$), с ниска хетерогенност ($I^2 = 25.5\%$, $p = 0.261$). Същата тенденция се наблюдава и в групата на SCC серумни концентрации след лечение. Авторите на проучването обсъждат като възможен източник на хетерогенност големината на тумора, която е свързана с по-висока експресия на SCC, както и голямото разсейване в праговите стойности за SCC между различните проучвания и сравняваните групи. Изводите в този метаанализ са следните: висока серумна концентрация на SCC корелира с по-голяма вероятност от рецидив, по-кратко време до прогресия и по-малка продължителност на ОП както преди, така и след лечение. Праговите стойности на SCC преди лечение варират в диапазона от 1.1 до 40 ng/ml при изграждане на прогноза както за рецидив, така и за преживяемост. След лечение праговите стойности на SCC вари-

рам в доста по-тесни рамки – от 0.9 до 3.5 ng/ml при предсказване на рецидив и между 1.5 и 2.0 ng/ml за прогнозиране на преживяемост. Така че SCC може да бъде полезен за прогнозиране на болестта в клиничната практика.

Друг подход, целящ да подобри прогностичното им значение, е проследяване в динамика (преди и след лечение) на специфични параметри на измерване като гуаметър и обем на тумора, степен на редукция на обема на тумора (TVRR) и промени в нивото на SCC при пациенти с локално авансирал КМШ, подложени на едновременно лъчехимиолечение (ЕЛХЛ). Ретроспективно проучване на 203 пациенти с плоскоклетъчен КМШ в стадий IIA-IVA анализира гуаметър на тумора преди/след лечение (TDpre/post), обем на тумора преди/след лечението (TVpre/post), SCC преди/след лечението (SCCpre/post), TVRR и степен на редукция на SCC (SCCRR) и оценява тяхната прогностична значимост.¹⁸ Медианата на проследяване е 69 месеца. Петгодишната ОП и ПБП са съответно 69.5% и 64.5%. При еднофакторен анализ TDpre/post, TVpre/post, TVRR, SCCpre/post и SCCRR показват значима връзка с ОП и ПБП ($p < 0.05$). При многофакторен анализ TDpre (HR 0.373, $p = 0.028$), TDpost (HR 0.376, $p = 0.003$) и SCCpost (HR 0.374, $p = 0.001$) са независими предиктори за ОП. Показателите TVRR (HR 2.998, $p < 0.001$), SCCpre (HR 0.563, $p = 0.041$) и SCCpost (HR 0.253, $p < 0.001$) са независими предиктори за ПБП. Параметрите на измерване на тумора показват положителна корелация със SCC ($p < 0.05$). Заключение е, че TDpre/post, TVpre/post, TVRR, SCCpre/post и SCCRR са прогностични фактори при локално авансирал КМШ. TDpre/post и SCCpost показват най-значима прогностична стойност, а TVRR и SCCpre/post са тясно свързани с регресията на заболяването.

Клинично значение на SCC по време на едновременно лъчехимиолечение (ЕЛХЛ) или лъчелечение (ЛЛ)

Както беше споменато в увода, SCC съществува в две изоформи: SCC-1 и SCC-2. Има данни, че експресията на SCC-1 е свързана с лъче-

резистентност и изключване (knockout) на SCC увеличава лъчечувствителността на клетъчни линии от КМШ *in vitro*.¹⁹ В резултат на това нивото на SCC или степенята на редукция на SCC по време на ЕЛХЛ може да предскаже туморния отговор или преживяемостта при пациенти с КМШ, които се лекуват с ЕЛХЛ. Lee JH *et al.* установяват, че степенята на редукция на SCC по време на ЛЛ (преди брахитерапия) е независим фактор, свързан с ОП ($p = 0.003$) при пациенти с КМШ. Петгодишната ОП на пациенти със степен на редукция на SCC $\leq 93.3\%$ и $> 93.3\%$ е съответно 74.9% и 95.4% ($p < 0.0001$). Разработена е скорпираща система, базирана на степен на редукция на SCC $\leq 93.3\%$ (1 точка), FIGO стадий $> \text{II}$ (1 точка) и степен на редукция на туморния обем $\leq 87\%$ (1 точка). Петгодишната ОП за пациенти с резултати 0, 1, 2 и 3 точки е съответно 98.6%, 95.3%, 74.2% и 45.0% ($p < 0.0001$).²⁰ Освен това, Markovina *et al.* установяват, че постоянно повишени нива на SCC по време на ЕЛХЛ са независим рисков фактор за туморен рецидив ($p = 0.0046$) и смърт ($p = 0.015$).¹⁹ В проучване на Lee KC *et al.* е установена корелация между степен на редукция на първичен туморен обем и степен на редукция на SCC по време на дефинитивно ЕЛХЛ (коэффициент на корелация 0.550, $p < 0.001$) при пациенти с КМШ. Степенята на редукция на първичния туморен обем корелира с ПБП.²¹

Следтерапевтичен SCC

За разлика от хирургичните резултати, регресията на туморите след ЕЛХЛ може да отнеме повече от 3 месеца и е трудно да се установи дали пациентката е постигнала, или ще постигне пълен отговор чрез гинекологичен преглед, МРТ или биопсия. Затова оценката на нивата на SCC има потенциал да помогне на клинициста при вземането на решения.²² Kawaguchi *et al.* оценяват 116 пациентки с КМШ, лекувани с дефинитивно ЛЛ или ЕЛХЛ. Оптималният праг за следтерапевтичното ниво на SCC (еден месец след завършване на лечението) е 1.15 ng/ml (чувствителност 80.0%, специфичност 74.0%). За пациентки със следтерапевтично ниво на SCC $< 1.15 \text{ ng/ml}$ и $\geq 1.15 \text{ ng/ml}$ 3-годишната ОП е съответно 90.7% и 36.6% ($p < 0.001$),

а 3-годишната ПБП – съответно 74.7% и 19.5% ($p < 0.001$).²³ *Ryu et al.* анализират 783 пациентки с плоскоклетъчен КМШ и установяват, че оптималният праг за следтерапевтичното ниво на SCC при предсказване на рецидив е 0.9 ng/ml (чувствителност 44.2%, специфичност 72.0%). Следтерапевтичното ниво на SCC също е независим прогностичен фактор за ПББ ($p = 0.003$).²⁴ В проучването на *Olsen et al.* непостигане на нормализация на следтерапевтичните нива на SCC (< 2.2 ng/ml при завършване на лечение) при пациентки с КМШ, третирани с ЕЛХЛ, е свързано с непълен метаболитен отговор на ПЕТ/КТ образни изследвания 3 месеца след лечение и с понижена ПБП. Двегодишната ПБП е 62% и 0% при пациентки с нормализирани и повишени следтерапевтични нива на SCC ($p = 0.0004$).²⁵

Определяне на оптимални прагови стойности на SCC

Рецидивите на плоскоклетъчния КМШ след първично лечение често се диагностицират късно, което ограничава възможностите за успешно спасително лечение. Серумният SCC е един от малкото биомаркери, използвани при последващо проследяване, но оптималният праг за неговата интерпретация не е добре дефиниран. Ретроспективно проучване с включени 158 жени с плоскоклетъчен КМШ има за цел да определи оптималната гранична стойност на SCC, при която е най-вероятно да се открие рецидив на КМШ в хода на посттерапевтично наблюдение.²⁶ Резултатите показват диагностична ефективност на SCC с оптимален праг ≥ 2.0 ng/mL с чувствителност 80.2%, специфичност 94.6% и AUC 0.914 (95% CI 0.887-0.942, $p < 0.001$). Авторите правят следните клинични препоръки според серумната концентрация на SCC: (1) < 1.5 ng/mL: продължаване на рутинното проследяване; (2) 1.5-2.0 ng/mL: повторно изследване на SCC след 1-3 месеца за установяване на тенденция; (3) ≥ 2.0 ng/mL: извършване на образни изследвания за доказване или отхвърляне на рецидив. Важно е да се има предвид, че някои лечими рецидиви (например в централен таз или изолирани парааортални лимфни възли) могат да се проявят с по-ниски стойности на SCC, което

налага винаги да се подхожда с индивидуална интерпретация. Заключениеето на авторите е, че серумната концентрация на SCC е надежден биомаркер за своевременно откриване на рецидив на плоскоклетъчен КМШ по време на следтерапевтично наблюдение. Прагова концентрация от ≥ 2.0 ng/mL предлага оптимален баланс между чувствителност и специфичност. Предлага се стъпаловиден подход, който включва повторно изследване при междинни стойности (1.5-2.0 ng/mL) и образна диагностика при стойности ≥ 2.0 ng/mL. Според авторите такъв подход би могъл да подобри ранното откриване на рецидиви и да увеличи шансовете за спасително лечение.

Заключение

Макар, подобно на други серумни туморни маркери, SCC да не е идеалният биомаркер за диагностика и проследяване на пациенти с онкологична болест, той безспорно има място в процеса на управление на плоскоклетъчен КМШ. Публикуваните систематични прегледи и мета-анализи дават надеждни доказателства за неговата роля като прогностичен и предиктивен маркер за оценка риск от прогресия, за избор на оптимален терапевтичен план и ранно откриване на рецидив или прогресия. Въпреки че не са с високо качество на доказателствата поради липсата на рандомизирани клинични проучвания, публикуваните данни аргументират изграждане на препоръки за клинично приложение на SCC със силна степен на препоръчителност.

Литература

1. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40 (4): 1621-1628.
2. Roijer E, de Bruijn HWA, Dahlén U, et al. Squamous cell carcinoma antigen isoforms in serum from cervical cancer patients. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med* 2006; 27 (3): 142-152.
3. Ruiz Esparza Garrido R, Gutiérrez M, Velázquez Flores M. Circulating cervical cancer biomarkers potentially useful in medical attention (Review). *Mol Clin Oncol* 2023; 18 (2): 13. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2023.2609>.

4. Zhu H. Squamous cell carcinoma antigen: Clinical application and research status. *Diagnostics* 2022; 12 (5): 1065. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/5/1065>.
5. Kotowicz B, Fuksiewicz M, Jonska-Gmyrek J, et al. The assessment of the prognostic value of tumor markers and cytokines as SCCAg, CYFRA 21.1, IL-6, VEGF and sTNF receptors in patients with squamous cell cervical cancer, particularly with early stage of the disease. *Tumour Biol* 2015; 37 (1): 1271-1278. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4841855/>.
6. Liu Z, Shi H. Prognostic role of squamous cell carcinoma antigen in cervical cancer: A meta-analysis. *Dis Markers* 2019; 2019 (1): 6710352. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1155/2019/6710352>.
7. Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HW, et al. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: A newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1996; 14 (1): 111-118.
8. Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, et al. Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81 (5): 451-457. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0412.2002.810513.x>.
9. Takeshima N, Hirai Y, Katase K, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 68 (3): 263-266. Available from: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(98\)94939-3/abstract](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(98)94939-3/abstract).
10. Lin H, Changchien CC, Huang EY, et al. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen in predicting nodal metastasis in early stage cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79 (2): 140-144. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0412.2000.079002140.x>.
11. Lande J van de, Davelaar EM, Mensdorff-Pouilly S von, et al. SCC-Ag, lymph node metastases and sentinel node procedure in early stage squamous cell cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 112 (1): 119-125. Available from: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(08\)00807-X/abstract](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(08)00807-X/abstract).
12. Lekskul N, Charakorn C, Lertkhachonsuk AA, et al. The level of squamous cell carcinoma antigen and lymph node metastasis in locally advanced cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2015; 16 (11): 4719-4722.
13. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JM, et al. Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? *Gynecol Oncol* 2000; 77 (1): 164-170.
14. Xu D, Wang D, Wang S, et al. Correlation between squamous cell carcinoma antigen level and the clinicopathological features of early-stage cervical squamous cell carcinoma and the predictive value of squamous cell carcinoma antigen combined with computed tomography scan for lymph node metastasis. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2017; 27 (9): 1935-1942.
15. Zhu C, Zhang W, Wang X, et al. Predictive value of preoperative serum squamous cell carcinoma antigen level for lymph node metastasis in early-stage cervical squamous cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100 (33): e26960.
16. Restaino S, Pellecchia G, Arcieri M, et al. Management for cervical cancer patients: a comparison of the guidelines from the International Scientific Societies (ESGO-NCCN-ASCO-AIOM-FIGO-BGCS-SEOM-ESMO-JSGO). *Cancers* 2024; 16 (14): 2541.
17. Charakorn C, Thadanipon K, Chaijindaratana S, et al. The association between serum squamous cell carcinoma antigen and recurrence and survival of patients with cervical squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2018; 150 (1): 190-200.
18. Chen W, Xiu S, Xie X, et al. Prognostic value of tumor measurement parameters and SCC-Ag changes in patients with locally-advanced cervical cancer. *Radiat Oncol* 2022; 17 (1): 6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01978-0>.
19. Markovina S, Wang S, Henke LE, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen as an early indicator of response during therapy of cervical cancer. *Br J Cancer* 2018; 118 (1): 72-78. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765231/>.
20. Lee JH, Lee SW, Kim JR, et al. Tumour size, volume, and marker expression during radiation therapy can predict survival of cervical cancer patients: a multi-institutional retrospective analysis of KROG 16-01. *Gynecol Oncol* 2017; 147 (3): 577-584.

21. Lee KC, Kim HJ, Sung K, et al. The predictive value of tumor size, volume, and markers during radiation therapy in patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2017; 27 (1): 123-130.
22. Kim JY, Byun SJ, Kim YS, Nam JH. Disease courses in patients with residual tumor following concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 144 (1): 34-39.
23. Kawaguchi R, Furukawa N, Kobayashi H, Asakawa I. Posttreatment cut-off levels of squamous cell carcinoma antigen as a prognostic factor in patients with locally advanced cervical cancer treated with radiotherapy. *J Gynecol Oncol* 2013; 24 (4): 313-320.
24. Ryu HK, Baek JS, Kang WD, Kim SM. The prognostic value of squamous cell carcinoma antigen for predicting tumor recurrence in cervical squamous cell carcinoma patients. *Obstet Gynecol Sci* 2015; 58 (5): 368-376. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588841/>.
25. Olsen JR, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Prognostic utility of squamous cell carcinoma antigen in carcinoma of the cervix: Association with pre- and posttreatment FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (3): 772-777.
26. Oh J, Bae JY. Optimal cutoff level of serum squamous cell carcinoma antigen to detect recurrent cervical squamous cell carcinoma during post-treatment surveillance. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61 (3): 337. Available from: <http://ogscience.org/journal/view.php?doi=10.5468/ogs.2018.61.3.337>.

**МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ СРЕЩУ
КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ ЗА НАЧАЛНО СТАДИРАНЕ –
ПРЕВЪЗХОДСТВА И ЕКВИВАЛЕНТИ**

доц. д-р Марин Пенков, дм¹
доц. д-р Пламен Гецов, дм²
д-р София Недялкова¹

¹УМБАЛ *Св. Иван Рилски* – София
²УМБАЛ *Царица Йоанна-ИСУЛ* – София

МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ СРЕЩУ КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ ЗА НАЧАЛНО СТАДИРАНЕ – ПРЕВЪЗХОДСТВА И ЕКВИВАЛЕНТИ

доц. д-р Марин Пенков, дм¹

доц. д-р Пламен Гецов, дм²

д-р София Недялкова¹

¹УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

²УМБАЛ Царица Йоанна-ИСУЛ – София

ОБЗОР

Карциномът на маточна шийка (КМШ) е едно от най-често срещаните онкологични заболявания при жени. С последната ревизия на FIGO от 2018 г. методите на образната диагностика придобиват ключова роля за начално стадиране и правилна стратификация на пациентите в подходящи терапевтични групи. Магнитнорезонансната томография (МРТ) е метод на избор при определяне на всички аспекти от локалното разпространение на КМШ, като демонстрира висока диагностична точност при определяне на туморния размер, параметриалната инвазия, ангажирането на влагалището и инфилтрацията към съседни органи. Компютър-томографията (КТ), въпреки слабата си приложимост при оценка на локалния статус, е ценен инструмент за откриване на далечни метастази и се отличава с по-широка достъпност. И двата метода имат висока специфичност, но ниска чувствителност при диагностициране на вторично ангажирани лимфни възли. Методът на МРТ е по-скъп и времеемък, с повече противопоказания, което ограничава приложението му в страни с по-ниски доходи, където КТ остава предпочитан поради по-голямата си достъпност и бързина, въпреки йонизиращото лъчение.

Увод

Карциномът на маточна шийка (КМШ) е четвърто по честота онкологично заболяване при жените в световен мащаб, с приблизително 660 000 новодиагностицирани случая и около 350 000 смъртни случая през 2022 г.¹

През 2018 г. комитетът по гинекологична онкология към FIGO ревизира стадийната класификация, като дава възможност стадиране-

то на КМШ да се основава не само на клинични, но и на хистопатологични и образно-диагностични данни.^{2, 7} В резултат от това методите на конвенционалната образна диагностика, в частност магнитнорезонансната томография (МРТ), компютър-томографията (КТ) и ултразвуковото изследване (УЗИ), придобиват централна роля при локалното стадиране на КМШ и служат като основа за планиране на терапевтичния подход.

Подготовка на пациента и протоколи

Магнитнорезонансна томография. Мултидисциплинарен експертен панел към ESUR препоръчва стандартизация на МРТ-протокола и въвеждане на структурирани доклади при оценка на онкогинекологичните заболявания с цел оптимален подбор на пациенти за фертилитет-съхраняваща хирургия.³ Консенсусното ръководство на ESGO/ESTRO/ESP също акцентира върху необходимостта от унифицирани протоколи, стандартизирана номенклатура и стриктна корелация на образните находки с хистопатологичните резултати.⁴

Панелът към ESUR препоръчва изследването да се осъществява на гладно, при умерено изпъннен пикочен мехур и след приложение на антиспазмолитични средства – 20 mg *scopolamine N-butyl bromide* i.m./i.v. или 1 mg *glucagon* i.v. Интравагиналното поставяне на ултразвуков гел се счита за оптимално при визуализация на тумори с екзоцервикален растеж.

Подходящи са апарати със сила на магнитното поле от 1.5 и 3 Т. Протоколът включва мултипланарни морфологични секвенции – T2WI в различни равнини, включително коса аксиална по маточната шийка; аксиални T1WI със и без масно потискане; дифузионни серии – аксиална

коса по маточната шийка и сагитална прицелна дифузия. Спорна е необходимостта от използването на контрастна материя при МРТ оценката на КМШ (Табл. 1). Систематичен преглед на *Avesani et al.* не установява убедителни доказателства, че интравенозното приложение на гадолинеов контраст подобрява точността при стадирание на пациенти с КМШ.⁵ В последното ESGO/ESTRO/ESP консенсусно ръководство приложението му се счита за незагължително, с изключение на специфични клинични случаи като много малки тумори, съмнение за параметриална инвазия и преди фертилитет-съхраняваща хирургия (Фиг. 1).

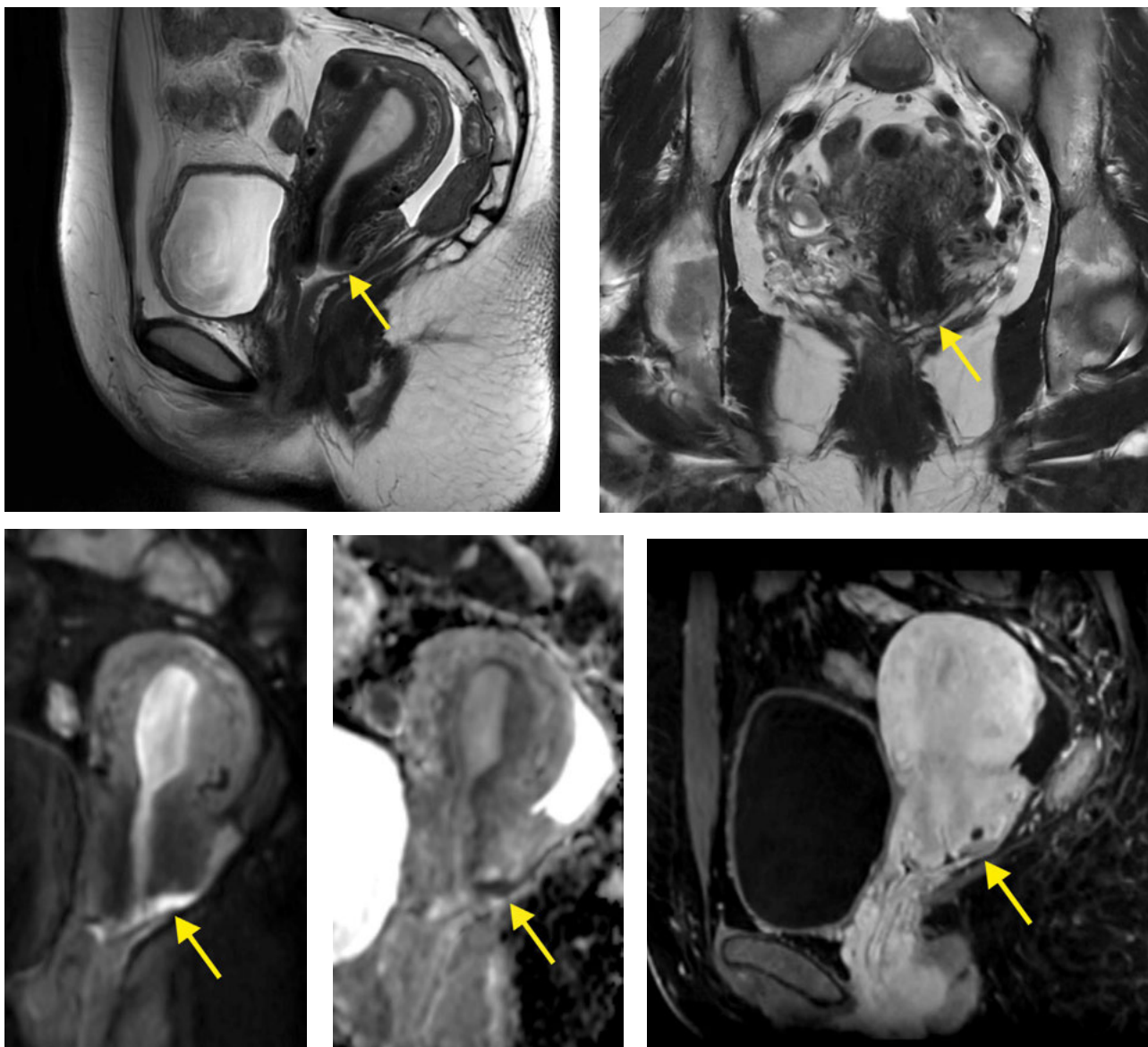
Компютър-томография. Съгласно ESGO/ESTRO/ESP ръководството КТ намира приложение главно за изключване на далечни метастази при локално авансирал КМШ. Използва се мултигетекторна КТ, като е загължително (освен при противопоказания) приложението на йод-съдържащ интравенозен контраст.

Образни характеристики

Магнитнорезонансна томография. Независимо от хистологичния тип, КМШ се визуализира най-добре на T2-образи без потискане на сигнала от мастната тъкан, представлявайки лезия с инфилтративен растеж, слабо хипе-

Таблица 1. Препоръки на ESUR за стандартизиран МРТ-протокол при планиране на фертилитет-съхраняваща хирургия (адаптация по: *Gui B, et al.*) *ST – section thickness (дебелина на среза)

МРТ Протокол		
Секвенция		Локализация
Препоръчва се	Сагитални T2-WI, *ST < 4 mm	Мамка
Препоръчва се	Коси аксиални T2-WI, St < 4 mm, малък FOV	Перпендикулярно на дълга ос на цервикс
Препоръчва се	Коси аксиални DWI, ST както при аксиалните коси T2-WI, минимум 2 b-стойности – ниска (0-50 s/mm ²) и висока (800-1000 s/mm ²)	Перпендикулярно на дълга ос на цервикс
Предлага се	Сагитални DWI, ST както при сагиталните T2-WI, минимум 2 b-стойности – ниска (0-50 s/mm ²) и висока (600-1000 s/mm ²)	Мамка
Препоръчва се	Сагитални T1FS с гадолиний - мултифазови	Мамка
Препоръчва се	Строго аксиални T1-WI образи	Малък таз
Препоръчва се	Строго аксиални T2-WI образи	От симфиза до бъбречен хилус
Предлага се	Строго аксиални DWI, минимум 2 b-стойности – ниска (0-50 s/mm ²) и висока (800-1000 s/mm ²)	От симфиза до бъбречен хилус



Фигура 1. Пациентка с хистологично верифициран КМШ, постъпваща за МРТ-стадиране. По ектоцервикалната повърхност се визуализира малка, неясно дефинирана хиперинтензна при T2-образите находка. Лезията демонстрира рестрикция на дифузията на водните молекули, като на късните постконтрастни серии е хипоинтензна спрямо контрастираната цервикалната строма. Стадий IB1 по FIGO.

ринтензна спрямо цервикалната строма. При T1-образите той е изоинтензен на тазовата мускулатура. Туморът е с висок сигнал при DWI (diffusion weighted imaging) с високи b-стойности ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) и подчертано нисък сигнал в ADC-картата – белези, кореспондиращи с истинска рестрикция на дифузията на водните молекули. Комбинирането на DWI, заедно с конвенционални МРТ-секвенции, позволява оценка както на морфологичните, така и на физиологичните характеристики на тумора в рамките

на едно изследване и повишава диагностичната увереност на изследващия.⁴

При DCE-MPT (dynamic contrast enhancement) серии образите се придобиват динамично след болусно инжектиране на гадолинеов контраст. Обикновено туморите на цервикса се контрастират интензивно в ранните постконтрастни серии, с бързо отмиване на контраста (washout). В ранната артериална фаза (30 сек след i.v. контраст) те са хиперинтензни, а в късната венозна фаза (2 min след i.v. контраст) са хипоинтензни спря-

мо по-бавно натрупващите контраст цервикален епител и строма.

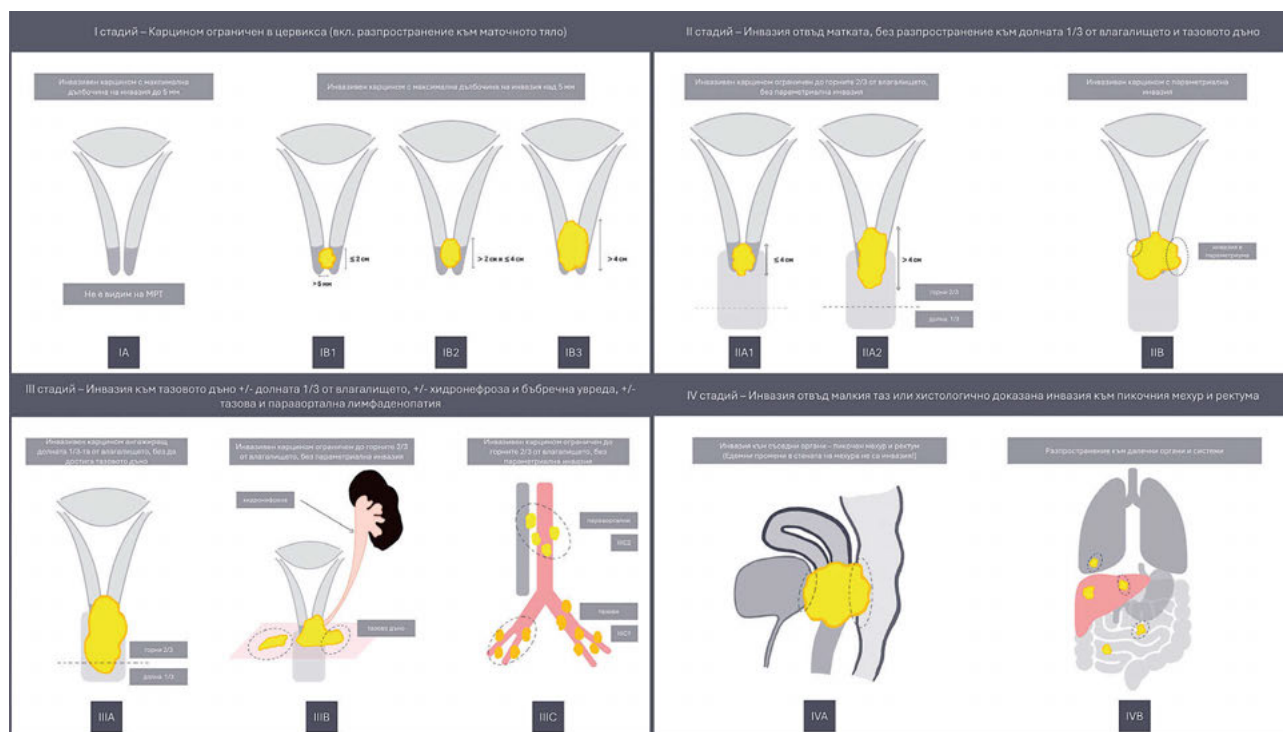
Компютър-томография. Около 50% от КМШ са изогенни спрямо цервикалната строма и не могат да бъдат разграничени при КТ.⁶ В случаи, в които е видим, туморът обикновено се представя като неясно дефинирана маса, хипогенна спрямо стромата. Друго ограничение на КТ е ниската чувствителност на метода към малки тумори, дължаща се на по-слаба мекомъканна разделителна способност.⁶

Оценка на локално разпространение

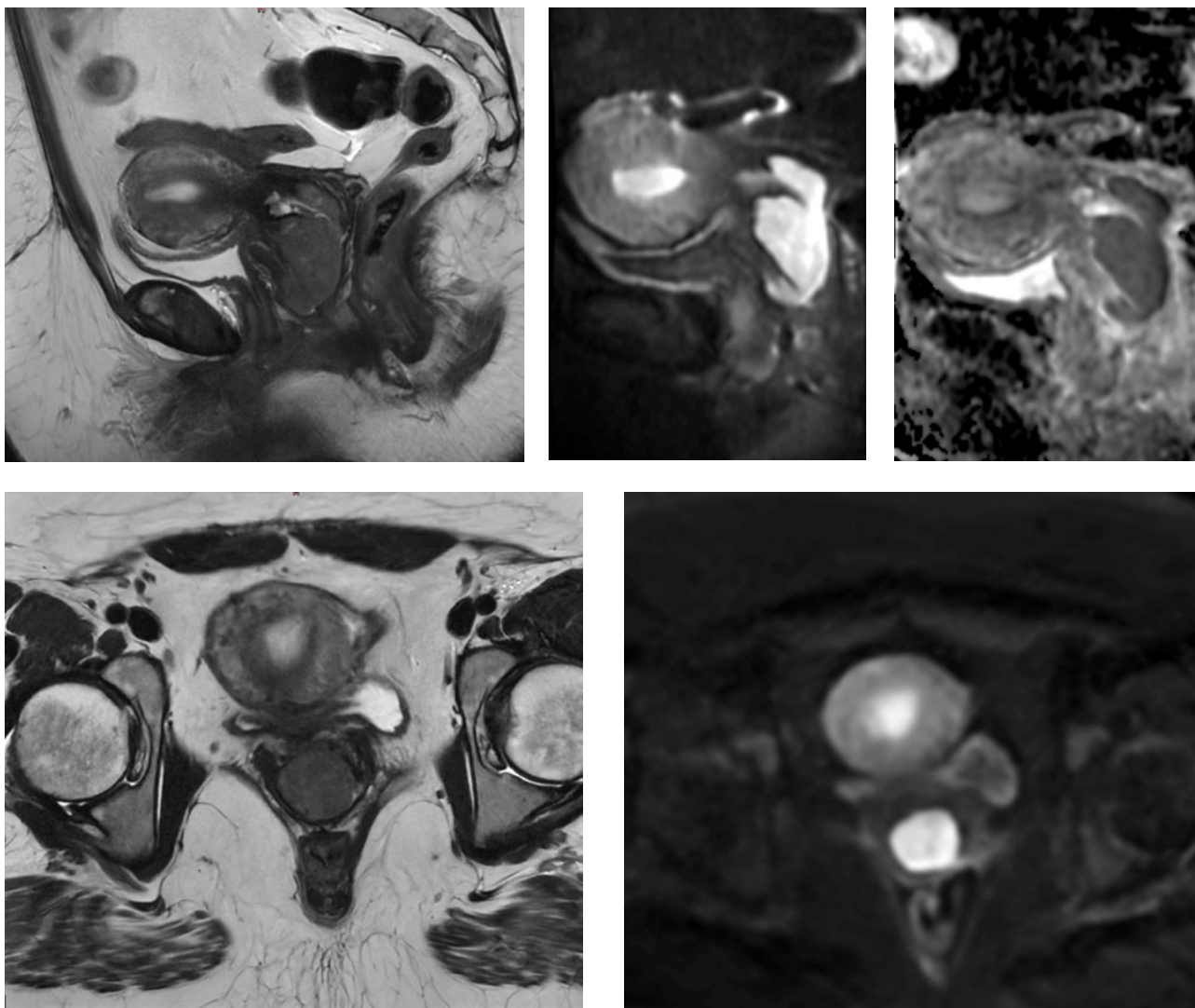
Магнитнорезонансна томография. Съгласно FIGO 2018 класификацията, за да бъде видим туморът при провеждане на конвенционална образна диагностика, той трябва да бъде поне в стадий IB (Фиг. 2).⁷ Магнитнорезонансната томография е предпочитаната модалност за оценка на всички аспекти от локалното разпространение на КМШ и служи за стратификация на пациентите в най-подходящата терапевтична група – първична хирургия или едновременно лъчехимиолечение.⁸

Основната роля на МРТ на малък таз е да се определят размера на тумора, наличието на параметриална инвазия, ангажирането на тазовата стена и инфилтрацията към съседни органи и структури. Мултицентрично проучване на Zhang et al. установява, че общата точност на стадирането се повишава от 61% до 81.4% при комбиниране на клинични данни с МРТ (за карциноми в IB1-IIA2 стадии).⁹

Значението на размера на тумора за стадирането е подчертано в обновената FIGO класификация чрез добавянето на трети подтип към стадий IB. Максималният туморен диаметър при пациенти в стадий IB диференцира тези, които ще бъдат лекувани хирургично (IB1 и IB2) от тези, подлежащи на едновременно лъчехимиолечение (IB3). Точното измерване на тумора е от значение и при оценка на възможността за извършване на фертилитет-съхраняваща хирургия. Благоприятен критерий е диаметър на тумора до 2 cm, като в подбрани случаи може да се приеме максимален диаметър между 2 и 4 cm. Необходимо е да се докладват и типа на растеж (екзоцервикален, ендоцервикален или смесен), разстоянието между тумор и вътрешна цервикална ос (за благоприятно се счита над 1 cm), дължина на маточната ший-



Фигура 2. Схематично представяне на ревизираната през 2018 г. FIGO класификационна система



Фигура 3. Пациентка с хистологично верифициран КМШ, постъпваща за МРТ стадиране. Визуализира се мекотъканна туморна формация, произхождаща от цервикс с висок сигнал при Т2-образите и рестрикция на дифузията на водните молекули. Находката е с предимно екзофитен растеж, проминира в горните 2/3 от влагалището и изпъква предния му форникс. Липсва параметрална инвазия. Стадий IIA2 по FIGO.

ка (желателно е над 2.5 cm), дълбочина на инвазия в цервикалната строма (благоприятен прогностичен фактор е инвазия под 10 mm).³ Метаанализ на Xiao et al. разглежда диагностичната точност МРТ за оценка на разстоянието между тумор и вътрешна цервикална ос, установявайки чувствителност от 87% и специфичност от 91%.¹⁰ Друг метаанализ от Woo et al. отчита комбинирана чувствителност – 84% и специфичност – 96% при ангажиране на вътрешната цервикална ос.¹¹

Въпреки че МРТ демонстрира висока отрицателна предиктивна стойност за параметриална инвазия, докладваната чувствителност е

силно вариабилна – между 38% и 100%.^{12, 13} Наличието на интактна перичервикална фасция, визуализираща се като хипоинтензна линия при Т2-образите, на практика изключва параметриалната инвазия с прогностична точност от 98-100% (Фиг. 3).⁴ Белези за инвазия са: нарушаване на стромалния пръстен, заличаване на параметриалната мастна тъкан и съдове, ангажиране на уретерите. Дифузионните серии имат допълнителна диагностична стойност като увеличават чувствителността и специфичността съответно до 82% и 97% в сравнение със стандартна МРТ без DWI (72% и 91%).¹⁴

Магнитнорезонансната томография демонстрира висока диагностична точност при определяне на влагалищна инвазия. Въпреки това, при тумори с екзофитен растеж, който изпълват влагалището, оценката може да бъде затруднена. В тези случаи вагиналното приложение на УЗИ гел може да бъде от полза.

За инвазия на тазова стена се приема разстояние под 3 mm между тумор, тазова мускулатура и илиачни съдове. Грубата инвазия е по-лесна за разпознаване и се характеризира с раздуване на тазовата мускулатура, стеноза на лумена на кръвоносните съдове и директно разпространение към тазовите кости.

Според систематичен преглед на *Chen et al.* МРТ показва висока чувствителност (78-96%), специфичност (87-94%) и негативна прогностична стойност (NPV) (98-100%) при определяне на инвазия на пикочен мехур. Въпреки това позитивната прогностична стойност (PPV) остава ниска (27-42%), ограничавайки увереността при положителни находки.¹⁵ Инвазията към ректум е слабо проучена, като наличните клинични изпитвания не позволяват да се направят надеждни заключения относно диагностичната точност на МРТ при нейното установяване.

Компютър-томография. Като метод КТ е с по-слаба мекомтъканна разделителна способност и има ограничено значение за оценка на локалното разпространение на КМШ.

Според систематичен преглед и метаанализ на *Woo et al.* КТ е значително по-слабо изследван метод по отношение на оценка на локален статус в сравнение с МРТ и обикновено показва по-ниска диагностична точност. За параметриална инвазия се отчитат чувствителност от 43% и специфичност от 71%, а по отношение на инвазията на пикочен мехур стойностите са съответно 41% и 92% при големи доверителни интервали.¹¹

Оценка на вторично ангажирани лимфни възли

Диагностичната ефективност на различните образни методи за откриване на лимфна дисеминация е трудно сравнима поради редица методологични ограничения в наличните проуч-

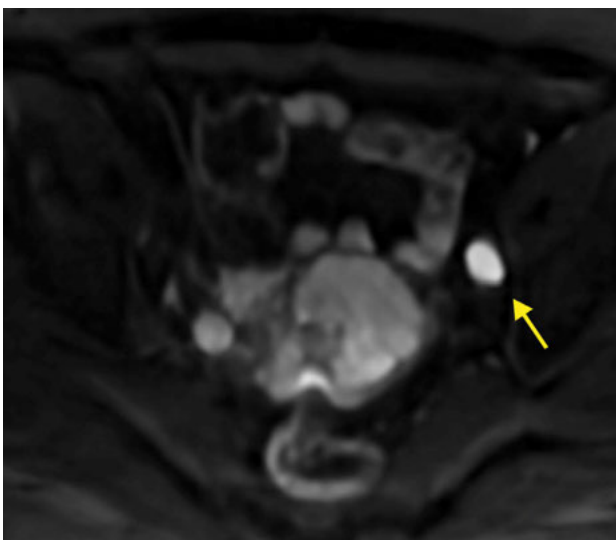
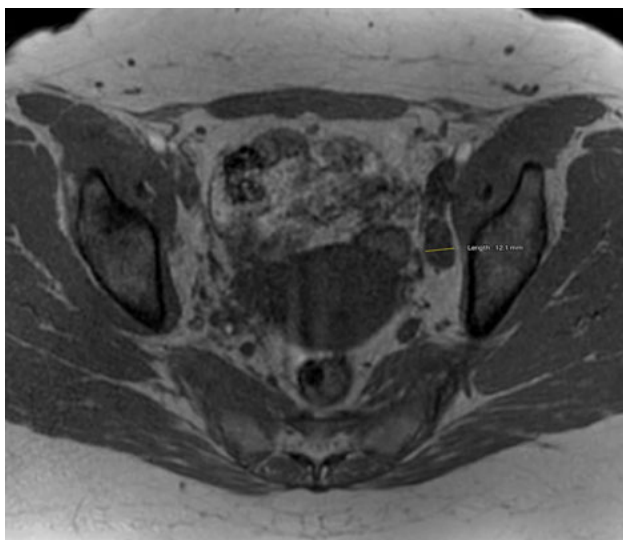
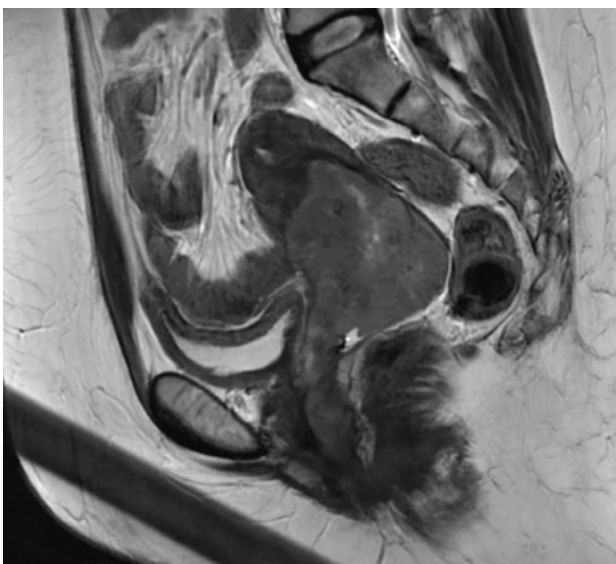
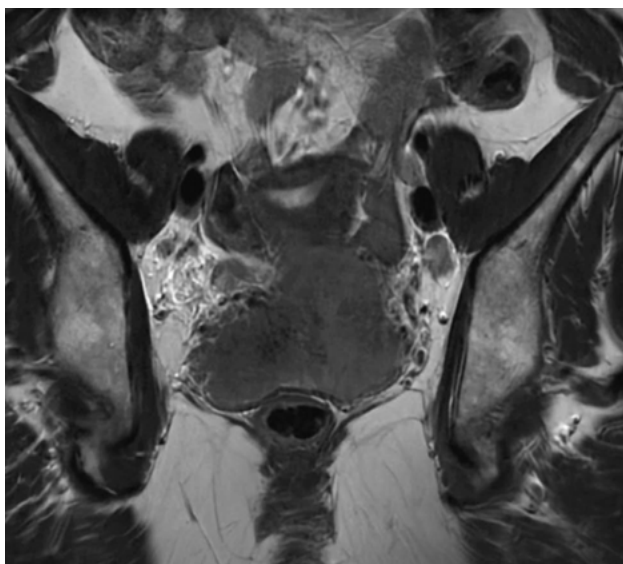
вания. Сред тях са: разнообразие в клиничните популации (начален спрямо напреднал стадий), различни дизайни на клинични изпитвания, вариации в техническата апаратура, както и използване на различни критерии за анализ на лимфната дисеминация (на ниво пациент, на ниво лимфен възел или лимфна зона). Както МРТ, така и КТ демонстрират висока специфичност, но ниска чувствителност за вторично ангажирани лимфни възли. Към настоящия момент FDG ПЕТ/КТ се утвърждава като най-надежден метод за тяхната детекция.¹⁶

Магнитнорезонансна томография. Методът има ограничена диагностична стойност при определяне на вторично ангажирани тазови лимфни възли, като основен критерий за оценка е размерът на възела. В литературата се използват различни гранични стойности, като най-често приетият праг е диаметър 1 cm по късата ос.^{4, 16}

Независимо от размера, допълнителни морфологични характеристики могат да повишат диагностичната стойност. Сред тях са: хетерогенен сигнален интензитет; сигнален интензитет, сходен с този на първичния тумор; окръглена форма; спикулиран контур и наличие на некротични промени във възела (Фиг. 4).

Функционални секвенции, като дифузия, също могат да бъдат от полза при оценката на лимфна дисеминация. Използването на DWI с високи b-стойности повишава откриваемостта на лимфните възли, които се представят като хиперинтензни структури на подчертано хипоинтензен фон. Освен това средните стойности в ADC-картата са по-ниски при метастатични в сравнение с неангажирани или реактивно уголемени лимфни възли. Въпреки това значителното застъпване в ADC-стойностите между доброкачествени и метастатични възли ограничава клиничното приложение на този показател.^{7, 16}

Диагностичната точност на МРТ за откриване на вторично ангажирани лимфни възли е обект на множество проучвания. В систематичен преглед и метаанализ на *Woo et al.* сборната чувствителност и специфичност на МРТ при диагностиката на лимфна дисеминация са съответно 57% и 93%.¹¹ Подобни са резултатите и от систематичния преглед на *Chen et al.*,



Фигура 4. Локално авансирал КМШ, ангажиращ влагалището по цялото му протежение и параметриума двустранно. Визуализират се патологично уголемени лимфни възли по хода на ишиачните съдове двустранно с хетерогенен сигнал и интензитет и диаметър по късата ос до 12 mm. DWI секвенцията позволява по-ясна визуализация на вторично ангажираните лимфни възли. Стадий IIIc1 по FIGO.

който установява високи специфичност (75-96%) и NPV (71-96%), но ниски чувствителност (52-75%) и PPV (52-75%).¹⁵ Данните се потвърждават и в метаанализ на *Xiao et al.*, според който МРТ има лимитирана способност за детекция на вторично ангажирани лимфни възли с чувствителност от 51% и специфичност от 89%.¹⁰

Компютър-томография. Оценката на вторично ангажирани лимфни възли чрез КТ се базира основно на размерни критерии или на морфологични белези като хетерогенност и некро-

тична преустройство. Диагностичната стойност е сравнима с тази на МРТ, но остава по-ниска в сравнение с ПЕТ/КТ.

Метаанализ на *Liu et al.*, включващ 61 публикации, демонстрира, че КТ притежава висока специфичност (92%), но ограничена чувствителност (под 60%) при диагностициране на метастази в лимфни възли при КМШ.¹⁷ В систематичен преглед и метаанализ на *Woo et al.* сборните чувствителност и специфичност на КТ при оценка на вторично ангажирани лимфни възли са съ-

ответно 51% и 87%.¹¹ Подобни са резултатите и от метаанализ на Choi et al., който отчита сборни чувствителност и специфичност от 50% и 92% при оценка на ниво пациент.¹⁸

Заклучение

Методите на МРТ и КТ са ключови за диагностика и стадиране на КМШ, всеки със свои предимства и недостатъци. Прилагане на МРТ превъзхожда КТ по своята мекомтъканна разделителна способност и по-висока диагностична точност при оценка на всички аспекти от локалното разпространение на тумора. Добавянето на функционални техники като DWI/ADC допълнително повишават нейната ефективност. Компютър-томографията е подходяща за бърза оценка на общото състояние на пациентите и за диагностика на далечна дисеминация.

Въпреки предимствата си, МРТ е свързана с по-висока цена, продължително време за провеждане и има повече противопоказания, което ограничава нейното приложение. От друга страна КТ е по-достъпен, бърз и евтин метод, което го прави подходяща алтернатива в условия на ограничени здравни ресурси.⁷ И при двата метода се наблюдава висока специфичност, но ограничена чувствителност за откриване на метастатично ангажирани лимфни възли, като в тази насока ПЕТ/КТ с ¹⁸F-FDG се очертава като най-надежден метод.¹⁹

Литература

1. Wu J, Jin Q, Zhang Y, et al. Global burden of cervical cancer: Current estimates, temporal trend and future projections based on the GLOBOCAN 2022. *J Natl Cancer Cent* 2025; 5 (3): 322-329.
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021; 155 (S1): 28-44. doi:10.1002/ijgo.13865.
3. Gui B, Russo L, Bharwani N, Cunha TM, et al. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines on MR imaging prior to fertility-sparing treatments in patients with cervical, endometrial, and ovarian cancers. *Eur Radiol* 2025. doi:10.1007/s00330-025-11625-x.
4. Fischerova D, Frühauf F, Burgetova A, et al. The role of imaging in cervical cancer staging: ESGO/ESTRO/ESP guidelines (Update 2023). *Cancers (Basel)* 2024; 16 (3): 775.
5. Avesani G, Gui B, Gagliardi V, et al. The utility of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in uterine cervical cancer: A systematic review. *Life* 2023; 13 (6): 1368. <https://doi.org/10.3390/life13061368>
6. Scheidler J, Heuck AF. Imaging of cancer of the cervix. *Radiol Clin North Am* 2002; 40 (3): 577-590. doi:10.1016/s0033-8389(01)00007-0.
7. Salib MY, Benson JC, Patel J, et al. 2018 FIGO staging classification for cervical cancer: Added benefits of imaging. *RadioGraphics* 2020; 40 (6): 1807-1822. doi:10.1148/rg.2020200013.
8. Morice P, Scambia G, Abu-Rustum NR, et al. Fertility-sparing treatment and follow-up in patients with cervical cancer, ovarian cancer, and borderline ovarian tumours: Guidelines from ESGO, ESHRE, and ESGE. *Lancet Oncol* 2024; 25: e602-e610.
9. Zhang W, Chen C, Liu P, et al. Impact of pelvic MRI in routine clinical practice on staging of IB1-IIA2 cervical cancer. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 3603-3609. doi:10.2147/CMAR.S197496.
10. Xiao M, Liu Y, Zhao X, et al. Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: A meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30 (3): 1405-1418. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06461-9>
11. Woo S, Atun R, Ward ZJ, et al. Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30: 5560-5577. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06909-3>
12. Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, et al. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2013; 23: 2005-2018. doi: 10.1007/s00330-013-2783-4.
13. Shweel MA, Nouh AA, El-Khouly NI, El-Azab DS. Uterine cervical malignancy: diagnostic accuracy of MRI with histopathologic correlation. *J Clin Imaging Sci* 2012; 2: 42. doi: 10.4103/2156-7514.99175.
14. Woo S, Suh CH, Kim SY, et al. Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: An updated systematic review and meta-analysis of the literature between 2012 and 2016. *Eur Radiol* 2018; 28: 530-541.
15. Chen J, Kitzing YX, Lo G. Systematic review – role of MRI in cervical cancer staging. *Cancers* 2024; 16 (11): 1983. <https://doi.org/10.3390/cancers16111983>.
16. Manganaro L, Lakhman Y, Bharwani N, et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: updated guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. *Eur Radiol* 2021; 31: 7802-7816. doi: 10.1007/s00330-020-07632-9.

17. Liu B, Gao S, Li S. A comprehensive comparison of CT, MRI, positron emission tomography or positron emission tomography/CT, and diffusion weighted imaging-MRI for detecting the lymph nodes metastases in patients with cervical cancer: A meta-analysis based on 67 studies. *Gynecol Obstet Invest* 2017; 82: 209-222.
18. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Sci* 2010; 101 (6): 1471-1479.
19. Gong Y, Guo Z, Tang X, Li C, Wang Q. Performance of different imaging techniques for detection of para-aortic lymph node metastasis from gynecological malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2020; 85 (1): 53-71. doi: 10.1159/000502821.

доц. д-р Пламен Гецов, гм

УМБАЛ Царица Йоанна-ИСУЛ – София

РОЛЯ НА КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯТА ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

доц. д-р Пламен Гецов, дм

УМБАЛ Царица Йоанна-ИСУЛ – София

ОБЗОР

Компютър-томографията (КТ) е първа и най-популярна срезова методика в об-разната диагностика. Тази модалност се използва широко по целия свят от над четири десетилетия. Тя съчетава сравнително ниска цена, висока скорост на придобиване на изображения и голяма пропускателна способност. Осигурява малка дебелина на срезовете с отличен анатомичен детайл и възможности за триизмерни съдоби и урографски реконструкции. Широко достъпна е в нашата страна, което я прави основен инструмент в диагностиката и планирането на лечението на редица заболявания. От друга страна, КТ притежава отлична пространствена резолюция, но отстъпва на магнитно-резонансна томография (МРТ) по отношение на тъканна разделителна способност. Това затруднява разграничаването на меки тъкани една от друга с КТ и ограничава възможностите за диагностика и локално стадиране при карцином на маточна шийка (КМШ). Макар КТ-образите с малката си дебелина на среза да осигуряват отличен анатомичен детайл, методиката отстъпва на ПЕТ/КТ по отношение на диагностиката на метастази в лимфни възли с неуголемени размери, тъй като разчита на изцяло морфологични критерии като размери и структура. Познаването на ограниченията в диагностичните възможности на КТ позволява оптимизация на клиничната ѝ употреба при селектирани пациенти с КМШ.

Увод

Компютър-томографията (КТ) играе под-държаща роля при диагностика, стадирането и рестадирване на карцинома на маточната шийка (КМШ), най-вече в контекста на напреднало за-боляване и за оценка на метастатично разпрос-транение. Изключително важно е обаче да се раз-берат нейните ограничения, особено в сравнение с магнитно-резонансна томография (МРТ) за ло-кално заболяване и ПЕТ/КТ за нодално и далечно

разпространение. Това ще позволи оптимизация на клиничната и употреба при селектирани паци-енти.

Диагностика на първичен тумор

Компютър-томографията и контраст-усилената КТ отдавна се считат за ограниче-ни в диагностичната си стойност спрямо МРТ и трансвагиналния ултразвук, особено при ло-

кално стадиране, главно поради по-ниската им контрастна резолюция.¹⁻⁵ Приложение на КТ е с ограничена полза при стадиране на самия първичен процес, защото туморите обикновено се появяват като изоденсни на КТ-изображения в сравнение със съседните структури, независимо от техния размер. Контрастна разделителна способност на КТ по отношение на меките тъкани е по-ниска от тази на МРТ, което затруднява точното определяне на размера на тумора, дълбочината на стромална инвазия или ангажиране на параметриум. За да се открие параметриална инвазия на КТ, се разчита основно на индиректни признаци, включващи разпространение на зони с мекотъканна плътност към параметриалните мастни планове.

През 2021 г. *Zhu et al.* провеждат проучване, включващо 196 пациенти с КМШ, и установяват, че точността на КТ при откриване на вагинална инвазия, инвазия на матка, пикочен мехур и в дълбочина на маточната шийка е съответно 55%, 41.6%, 66.6% и 20%.³ Тези стойности са по-ниски в сравнение с точността, получена с МРТ, ПЕТ/КТ и ПЕТ/МРТ. *Yu L, et al.* съобщават за чувствителност (14% и 31%) и специфичност (55% и 58%), съответно за параметриална инвазия и метастази в тазови лимфни възли.⁴ В обобщение, според авторите основните ограничения на КТ се крият в определянето на разпространението на тумора в таза.

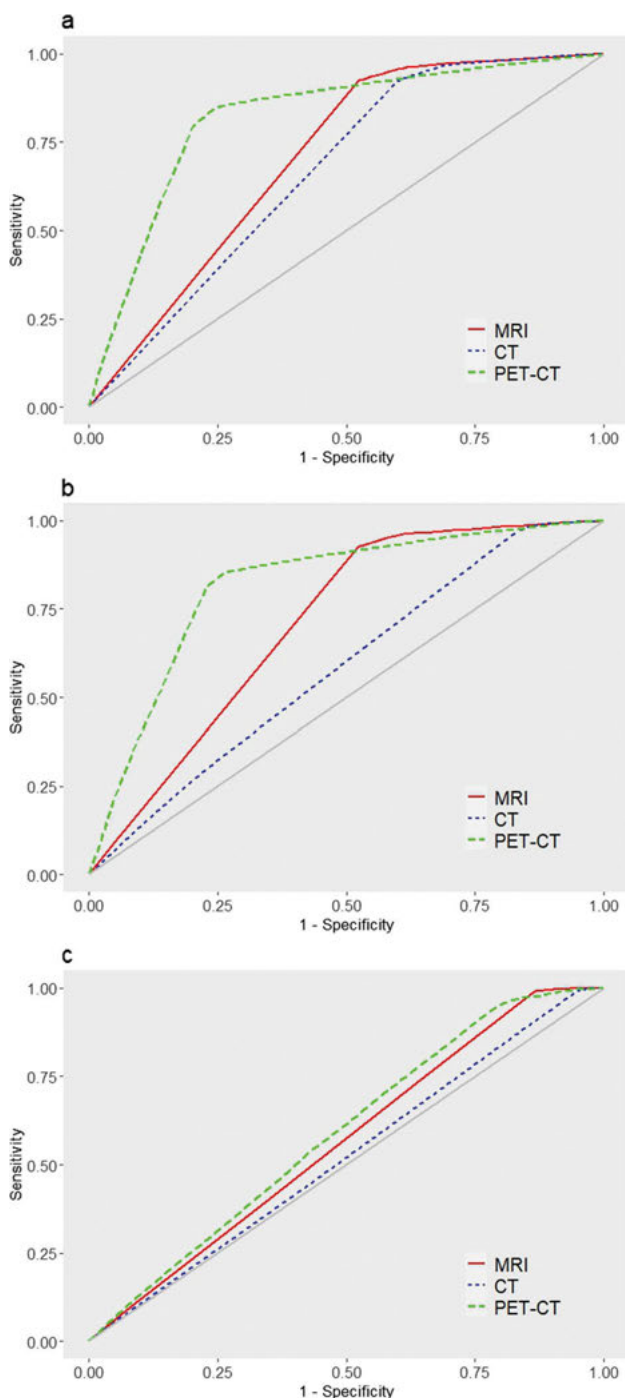
От друга страна, МРТ се счита за най-подходящ образен метод за локално стадиране поради по-добрата му способност да визуализира шийката на матката, околните тъкани и да измерва точно размерите на тумора, което е от решаващо значение за системата за стадиране на FIGO (Международната федерация по гинекология и акушерство) от 2023 г. Приложение на МРТ е методът на избор за локално стадиране на КМШ поради по-добра контрастна разделителна способност на меките тъкани (National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines).^{1, 2} По правило МРТ превъзхожда КТ за локално стадиране и при на карцином на ендометриума, особено за оценка на дълбочината на миометриална инвазия и засягане на шийката на матката.² При много напреднали случаи, когато първичният тумор е голям и са налице ясни

белези, че се е разпространил извън шийката на матката и терапевтичните решения налагат разширен мултидисциплинарен подход, КТ може да осигури бърза и цялостна представа за степента на авансиране на заболяването.

Стадиране на метастатични лимфни възли

Използване на КТ-изображения при КМШ позволяват бърза и цялостна оценка, с много добра резолюция на анатомичните структури и способност за идентифициране на ретроперитонеални лимфни възли и отдалечени метастази. По отношение на лимфната дисеминация КТ разчита основно на критерии за размер (като диаметър на късата ос ≥ 10 mm), промяна във формата, заличаване на мастния център за определяне на подозрителни лимфни възли. Тези критерии, макар и добре познати и залегнали в редица ръководства и препоръки, имат редица ограничения: (1) фалшиво отрицателни резултати, т.е. КТ може да пропусне микроскопични метастатични отлагания в лимфни възли с нормален размер; (2) фалшиво положителни резултати, т.е. увеличени лимфни възли, дължащи се на възпаление или хиперплазия, могат да бъдат погрешно интерпретирани като метастази при използване на изцяло морфологични критерии при КТ.

Ретроспективно проучване на *Olthof et al.* в Нидерландия за периода 2009-2017 г. върху възможностите на откриване на метастази в лимфни възли съпоставя възможностите на трите метода.⁹ Техниката на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ превъзхожда МРТ и КТ при откриване на нодални метастази при пациенти с КМШ в ранен стадий с чувствителност от 80%, когато се използва като метод за проверка, докато МРТ и КТ имат най-висока специфичност (92%) (Фиг. 1). Според резултатите на *Olthof et al.* МРТ може да бъде предпочитан метод за образна диагностика за определяне на стадия на КМШ преди лечение, тъй като точно изключва пациенти без метастази в лимфни възли, наред с определянето на размер на тумора и локално разпространение. Може да се добави ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ при пациенти със съмнителни на МРТ лимфни възли или



Фигура 1. ROC-криви за МРТ, КТ и 18F-FDG ПЕТ/КТ при откриване на метастази в лимфни възли по отношение на: (а) анализ, базиран на пациента, (б) регионален анализ, базиран върху таза, и (в) регионален анализ, базиран на общи илячни съдове

при пациенти с висок риск от нодални метастази (например голям размер на тумора и повишен туморен маркер). Авторите посочват като ограничение на анализа си факта, че при вклю-

чените данни от МРТ са използвани конвенционални протоколи. Според авторите бъдещето рутинно приложение на в DW-MPT (diffusion-weighted) се очаква да подобри чувствителността на МРТ до 86-87% и да намали нуждата от прилагане на ПЕТ/КТ при съмнителни случаи.

Тъй като повечето проучвания, налични в литературата, върху възможностите на КТ за лимфно стадирание при КМШ използват данни от различни времеви периоди и с разнородни технически параметри на прилаганите протоколи за КТ и за останалите образни модалности (компаратори), възникват противоречия за относителната чувствителност и специфичност на КТ при откриване на отдалечени метастатични лимфни възли. В метаанализ, проведен от *Choi et al*, който обединява резултатите от редица проучвания, КТ-изображенията показват обща чувствителност от 50% и специфичност от 92%.⁶ Едновременно с това ПЕТ-изображенията, самостоятелно или в комбинация с КТ (ПЕТ/КТ), регистрират стойности на чувствителност съответно от 82% и 95%. От друга страна, МРТ показва чувствителност от 56% и специфичност от 91%. В обобщение, КТ показва като цяло по-ниска диагностична ефективност в сравнение с ПЕТ, ПЕТ/КТ или МРТ при идентифициране на метастатични лимфни възли при пациенти с КМШ.

Като цяло, FDG ПЕТ/КТ превъзхожда самостоятелно използвана КТ за откриване на метастази в лимфни възли при КМШ, като предлага по-висока чувствителност и специфичност чрез комбиниране на анатомична и метаболитна информация. Методът на ПЕТ/КТ може да открие метаболитно активни, но неувеличени метастатични възли. Системата за стадирание на FIGO вече включва резултати от образни изследвания (включително ПЕТ/КТ) за състояние на лимфни възли (стадий IIIc). Прилагане на FDG ПЕТ/КТ значимо подобрява чувствителността и специфичността за откриване на метастази в лимфни възли в сравнение със самостоятелно приложена КТ както при карцином на ендометриум, така и при КМШ. При КМШ методът на ПЕТ/КТ показва достоверно по-висока точност (92.5%) в сравнение с КТ (77.5%) за откриване на метастази в тазови лимфни възли.

Въз основа на наличните данни в насоките на Европейското дружество по гинекологична онкология (ESGO), Европейското дружество по лъчелечение и онкология (ESTRO) и Европейското дружество по патология (ESP) се препоръчва КТ (или ПЕТ/КТ) за откриване на метастази в лимфни възли и отдалечено разпространение при пациенти с локално авансирал карцином или в случай на ранен стадий на заболяването със съмнителни лимфни възли при образна диагностика.⁷

Стадиране на далечни метастази

Използване на КТ на гръден кош, корем и таз е основен образен метод за откриване на далечни метастази при КМШ. Това е особено важно при заболяване в по-напреднал стадий или при клинични съмнения за далечно разпространение. Често срещани локализации за дисеминация при КМШ са бели дробове, черен дроб и кости. Предимство на метода се явява неговата достъпност, ниска себестойност и липса на сериозни противопоказания и ограничения за провеждане на изследването.

Въпреки че КТ може да идентифицира подозрителни лезии, ПЕТ/КТ често е по-чувствителна и точна за откриване на скрити далечни метастази, тъй като може да идентифицира метаболитно активни лезии, които все още може да не показват значителни анатомични промени при КТ. Употребата на ПЕТ/КТ може значително да промени лечението, като открие неподозирано далечно заболяване. С ПЕТ/КТ може да се открият неподозирани далечни метастази при значителна част от пациентите (например над 10% в някои проучвания за високорисков карцином на ендометриум и КМШ), което води до промени в терапевтичните стратегии.

Роля в планиране на лъчелечение

Данните от КТ (особено когато са интегрирани с ПЕТ) са важни за планиране на лъчелечение, тъй като помагат да се определят радиационните полета, които да включват засегнати лимфни възли

Рестадиране и наблюдение

Методът на КТ, но в комбинация с ПЕТ (ПЕТ/КТ) се използва широко за оценка на съмнения за рецидив на КМШ. Това е важно, когато пациентките се представят с нови симптоми, резултати от други изследвания или елевация на туморни маркери, предполагаща рецидив. Изборът на КТ може да помогне за разграничаване на рецидивиращ тумор от промени след лечение, например фиброза, въпреки че ПЕТ/КТ често предлага по-добро разграничаване благодарение на информацията за метаболизма.

Метаанализът на *Chu et al.* показва, че обединената чувствителност и специфичност на ПЕТ и ПЕТ-КТ за откриване на отдалечени метастази при рецидивиращ КМШ са съответно 0.87 (95 CI 0.80-0.92) и 0.97 (95% CI 0.96-0.98).⁸ Обединената чувствителност и специфичност за локален регионален рецидив са съответно 0.82 (95% CI 0.72-0.90) и 0.98 (95% CI 0.96-0.99).

Изборът на КТ (и ПЕТ/КТ) може да се използва за оценка на отговор на химиотерапията и/или лъчелечение чрез анализ на промени в размера на тумора и метаболитната активност. Пълният метаболитен отговор при ПЕТ/КТ след лечението се свързва с по-добра прогноза.

Подобно на карцином на ендометриум рутинното наблюдение с КТ на асимптоматични пациентки след лечение на КМШ в ранен стадий обикновено не се препоръчва поради ограниченията му и възможността за фалшиво положителни резултати.

Заклучение

Компютър-томографията има ограничена роля в цялостната оценка на КМШ, основно за откриване на метастатични лимфни възли (макар и с по-малка чувствителност от останалите методи) и на далечни метастази. Основните ограничения на КТ включват субоптимална способност за определяне на разпространението на тумора и ниска чувствителност при анализ на меките тъкани на таза (Т-стадий). Освен това, рентгеновото облъчване може да е проблем, особено при жени в детеродна възраст. По тези причини за характеризиране на първичния

тумор и локално стадиране при КМШ обикновено се предпочита МРТ. Понастоящем КТ се използва главно в комбинация с ПЕТ (ПЕТ/КТ) и така значително се повишава диагностичната точност за определяне на ангажиране на лимфни възли и отдалечено заболяване. Това превръща ПЕТ/КТ в безценен инструмент при определяне на терапевтични стратегии при КМШ, особено в по-напреднали стадии, където влияе върху решенията за лечение и прогноза.

Литература

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1429>.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1466>.
3. Zhu Y, Shen B, Pei X, et al. CT, MRI, and PET imaging features in cervical cancer staging and lymph node metastasis. *Am J Transl Res* 2021; 13: 10536-10544.
4. Yu L, Zhang HF, Jiang DW, et al. Comparison of imaging features and diagnostic values of MRI, CT and contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of cervical carcinoma staging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 4784-4791. doi: 10.26355/eurev_201808_15612.
5. Lee SI, Catalano OA, Dehdashti F. Evaluation of gynecologic cancer with MR imaging, 18F-FDG PET/CT, and PET/MR imaging. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015; 56: 436-443.
6. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Science* 2010; 101: 1471-1479. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01532.x.
7. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Intern J Gynecol Cancer*: 2018; 28: 641-655. doi: 10.1097/IGC.0000000000001216.
8. Chu Y, Zheng A, Wang F, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2014; 35 (2): 144-150. doi: 10.1097/MNM.000000000000026. PMID: 24177043.
9. Olthof EP, Bergink-Voorthuis BJ, Wenzel HHB, et al. Diagnostic accuracy of MRI, CT, and [18F]FDG-PET-CT in detecting lymph node metastases in clinically early-stage cervical cancer – A nationwide Dutch cohort study. *Insights Imaging* 2024; 15: 36. <https://doi.org/10.1186/s13244-023-01589-1>.

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

**^{18}F -FDG ПЕТ/КТ-РЪКОВОДЕНИ ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ
И ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ**

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

**доц. д-р Лидия Чавдарова, дм
проф. д-р Елена Пиперкова, дмн**

Клиника по нуклеарна медицина, УСБАЛО Проф. д-р Иван Черноземски – София

¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ-РЪКОВОДЕНИ ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ И ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

доц. д-р Лудия Чавдарова, гм
проф. д-р Елена Пиперкова, гмн

Клиника по нуклеарна медицина, УСБАЛО Проф. д-р Иван Черноземски – София

ОБЗОР

Карциномът на маточна шийка (КМШ) е на четвърто място по честота сред онкологичните заболявания при жени, с висок процент на локално авансирани стадии (ЛАКМШ), особено в страни с нисък и среден доход. Включването на образнодиагностични и патологични критерии в стадиращата система на FIGO води до оптимизиране на терапевтичния подход и подобряване на прогнозата. Хибридната ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ се утвърждава като стандарт в цялостното стадиране на локално авансирани стадии, с насочване на терапевтичния подход по отношение на по-точно определяне на лъчетерапевтичните обеми и включване на системно лекарствено лечение, както и в проследяване ефекта от терапията. В процес на проучване са възможностите за прогноза и предикция на различни ПЕТ/КТ-полуколичествени метаболитни и радиомични показатели. От основно значение е стандартизирането с включване на ПЕТ/КТ в диагностично-терапевтичния алгоритъм при КМШ съгласно базираните на доказателства и научни данни, както и в съгласуваност с международно приетите ръководства.

Увод

Карциномът на маточна шийка (КМШ) е сред най-честите онкологични заболявания при жени, като по показателите *заболяемост* и *смъртност* се нарежда на четвърто място в световен мащаб¹, а усредненият дял (estimated median proportion) на локално авансиралите форми е 37.0% (5.6-97.5%; IQR 25.8–52.1%)². Наред с предприетите скринингови и ваксинационни програми приобщаването на образните методи в стадирането (ревизираната класификация на FIGO от 2018 г.) е важна част от необходимите процедури за подобряване на диагностичната

точност, детекция на заболяването в по-ранни стадии, своевременно и правилно насочване на лечебния подход, с индивидуализиране на грижата за пациента и подобряване на прогнозата.

Компютър-томографията (КТ) е широко разпространен и най-често използван метод за стадиране, рестадиране и планиране на лъчелечение при КМШ. Магнитнорезонансната томография (МРТ) е с доказана по-добра мекомъканна разделителна способност и диагностична стойност по отношение на локалното разпространение на тумора в таза.

Хибридната ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ се наложи като „златен стандарт“ за цялостно стади-

ране на редица онкологични заболявания. В световната практика са утвърдени ръководства за ролята на метода и при КМШ, въпреки наличието на спорни моменти и предизвикателства. Все още ненапълно стандартизираната и регулярна употреба на ПЕТ/КТ при това заболяване се свързва със спецификата на локализацията на КМШ, с различно метаболитно активни и различно плътни органи в малкия обем на таза, в съчетание с доскорошния предимно клиничен и хирургично-патологичен подход в стадиянето.

Цел на настоящата статия е да представи възможностите на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ за насочване на лъчелечение (ЛЛ) и системно лечение с персонализиран подход към пациента.

ПЕТ/КТ за TNM-стадиране и планиране на лъчелечение

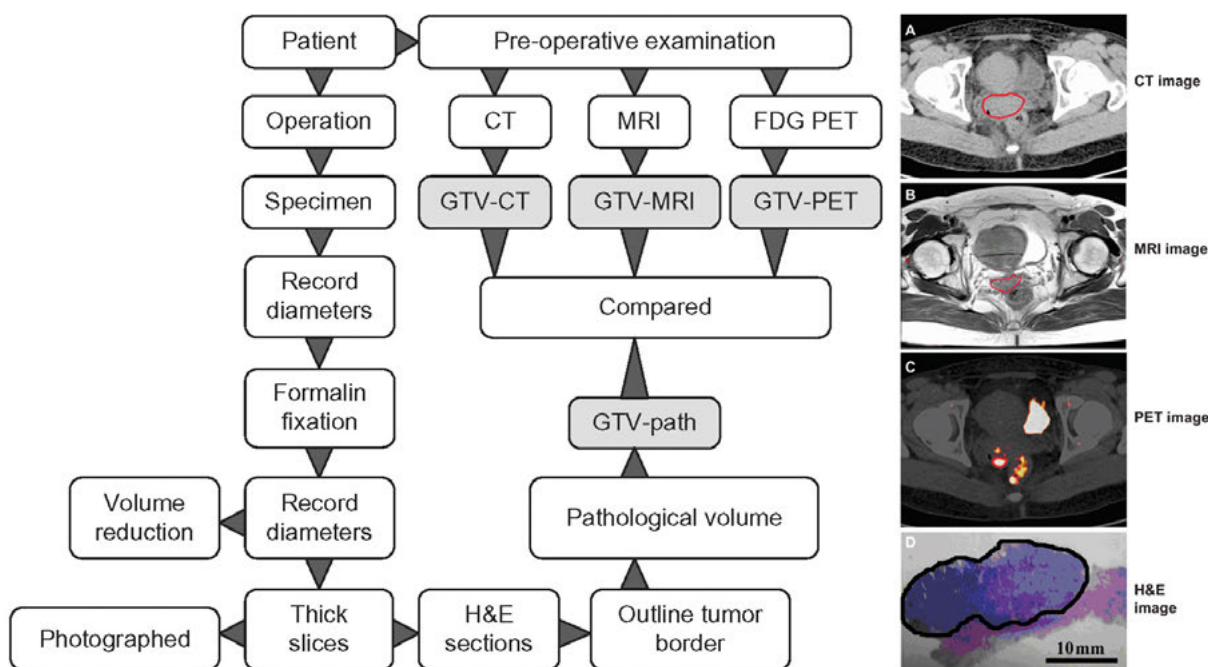
По отношение детекция на първична туморна лезия на маточна шийка ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ показва висока чувствителност от 85-92% за стадий > IB или тумори > 2 cm, като при по-малки лезии диагностичната точност е значително по-ниска, поради което методът не се прилага рутинно за ранни стадии.³ Туморите на маточната шийка показват типично повишен глюкозен метаболизъм със сигнификантно по-високи стойности на SUVmax за плоскоклетъчни (SC) спрямо неплюскоклетъчни тумори ($p = 0.0153$) – съответно средна SUVmax за SC – 11.91 (2.50-50.39), за аденосквамозни (AS) – 8.85 (6.53-11.26) и за аденокарциноми (AC) – 8.05 (2.83-13.92). От друга страна, муцинозните карциноми стандартно имат ниска степен на натрупване на FDG⁴, което ги прави неподходящи за Т-стадиране. Повишеният глюкозен метаболизъм при повечето хистологични подвидове на КМШ позволява методът да се използва при планиране на ЛЛ-обем на първичния тумор, в допълнение към стандартно провеждана КТ или МРТ на малък таз. Туморните лезии нерядко показват хетерогенно разпределение на FDG в общия туморен обем със зони на различно по интензитета натрупване на радиофармацевтика (РФП), отразяващи пролиферативната активност на малигнените клетки и отгиференциращи зони на туморна некроза (хипоксия). Тази метаболитна

хетерогенност може да се използва при определяне на т.нар. рисувани дозови полета, с адаптирани дози за отделните сегменти в тумора или приложение на буст.^{5,6}

Включването на данните от ПЕТ/КТ в ЛЛ-план може да допринесе за намаляване на лъчевата токсичност спрямо околните здрави тъкани. В проучване на Zhang *et al.*⁷ се сравняват ЛЛ-обеми, определяни от КТ, МРТ и ПЕТ/КТ, спрямо хистологичен обем. Установява се, че обемите, определени от КТ/МРТ са по-големи от хистологичния (GTV-CT/MRI- > GTV-path ($p < 0.05$), докато ПЕТ-базираните обеми, особено при праг на SUVmax < 40%, са значително по-малки от КТ/МРТ-базираните и са без сигнификантна разлика спрямо хистологичния (GTV-PET~ GTV-path ($p > 0.05$)) (Фиг. 1). По този начин ПЕТ/КТ-базираното планиране на ЛЛ би довело до намалена лъчева доза за съседни тъкани и органи при оптимално лъчево натоварване за тумора. В практиката се използват различни алгоритми за автоконтуриране на метаболитния туморен обем, като някои автори считат, че същият праг от SUVmax 40% може да е достатъчен за автоматично ограничаване на тумора при високометаболитно активните хистологични подвидове⁸, но това не изключва нуждата от визуална верификация и мануална оптимизация на обема, включително при съпоставяне с данните от КТ/МРТ.

Аналогично в проведено фаза II/III проучване на Williamson *et al.*⁹ при пациенти в стадии IB-IVA, провеждащи дефинитивно лъчехимиолечение (ЛХЛ), се сравнява ефикасността и токсичността на ПЕТ/КТ-базирано модулирано по интензитета лъчелечение (МИЛЛ, IMRT) спрямо стандартно МИЛЛ. В групата пациенти с ЛЛ-план, базиран на ПЕТ-образите, се установява сигнификантно по-ниска честота на неутропения *степен 3* за рандомизирани пациенти (19% срещу 54%, $p = 0.048$) и за комбинирана кохортна група (13% срещу 35%, $p = 0.01$).

По литературни данни около половината от пациентите с ЛАКМШ се презентират с метастатични лимфни възли (мЛВ) към момента на диагнозата.¹⁰⁻¹² Прилагане на ПЕТ/КТ показва по-висока диагностична точност за детекция на мЛВ спрямо КТ/МРТ в редица метаанализи



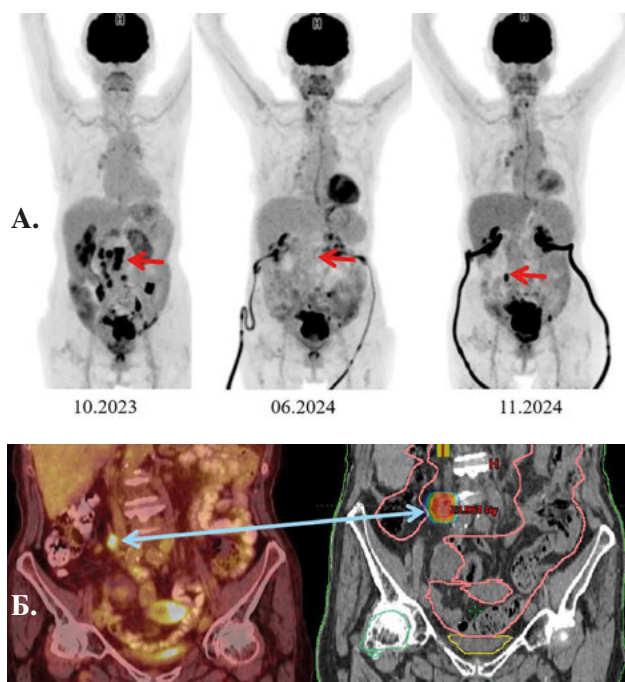
Фигура 1. Сравнение на обема, подлежащ на ЛЛ (GTV) според използвания образен метод – КТ, МРТ, ПЕТ/КТ, спрямо хистопатологичния туморен обем (GTV-path). Адаптация по Zhang et al.

по отношение на парааортални АВ с чувствителност 83% и специфичност 91%¹³⁻¹⁵, като се установява разширяване на ЛЛ-обем или нужда от провеждане на буст при около 20% от пациентите¹⁶ (Фиг. 2). В анализ на Salem et al. се докладва за промяна в ЛЛ-обем при 11% от па-

циентите с проведена ПЕТ/КТ за сметка на допълнително установени парааортални АВ и мЛВ в оментум.¹⁷

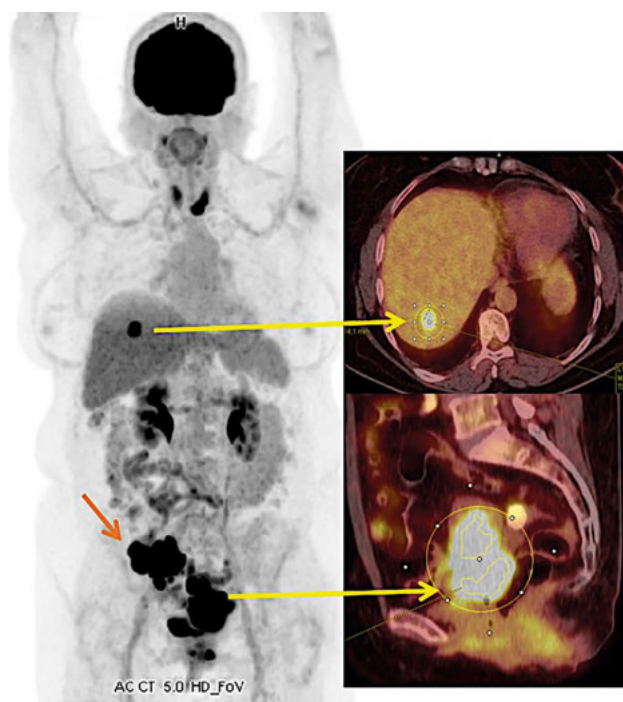
Съпоставянето на клинични данни и стадий на пациента остава от съществено значение с документирані случаи на фалшиво негативни¹⁸ и фалшиво позитивни¹⁹ на ПЕТ/КТ парааортални АВ, поради което некатегоричните резултати следва да подлежат на хирургична верификация или краткосрочно ПЕТ/КТ-проследяване.

Приложението на ПЕТ/КТ е с доказано предимство спрямо КТ/МРТ за детекция на далеч-



Фигура 2. МВК, 72 г. Плоскоклетъчен, G2, ЛАКМШ, ППВ КС. Стадирана с КТ и МРТ. Дефинитивно перкутанно ЛЛ за малък таз и парааортални АВ.

А. Рестадиращи ПЕТ/КТ в хода на проследяването от 10.2023 г. – персистенция с лимфогенна и костна прогресия. Проведа системна химиотерапия и имуноterapia. ПЕТ/КТ от 06.2024 г. – пълен метаболитен отговор на парааортална лимфаденопатия и костна метастаза, персистенция на първичен тумор и нови мЛВ. Продължена имуноterapia. ПЕТ/КТ от 11.2024 г. – прогресия на първичен тумор и мЛВ. Насочена за радиохирургия на мЛВ пред десен т. psoas (Б) и започване на втора линия химиотерапия (с благодарност на проф. И. Михайлова и д-р С. Лалова, Клиника по лъчелечение, УСБАЛО “Проф. И. Черномезски”).



Фигура 3. Пациентка с плоскоклетъчен ЛАКМШ, стадирани. ПЕТ/КТ-насочващи данни за инфилтрация към влагалище, параметри, пикочен мехур и ректум (долна жълта стрелка), дясна парааортална лимфаденопатия (оранжева стрелка), солитарна чернодробна метастаза (горна жълта стрелка). Архив на Клиника по нуклеарна медицина, УСБАЛО "Проф. И. Черномиски".

на дисеминация при ЛАКМШ, при клинична или друга образна суспекция за такава, при покачване на туморен маркер SCC или съмнителни, но неубедителни данни за рецидив от предходно приложени ултразвуково изследване (УЗИ), КТ или МРТ. По правило КМШ метастазира най-често в извънпелвични ЛВ, бели дробове, черен дроб и кости.²⁰ Нашият опит показва, че при насочена за първично стадирани пациентка с КМШ прилагане на ПЕТ/КТ рестадирани заболяването и предопределя нов комплексен и индивидуализиран терапевтичен подход, предшестващ оперативното разрешение⁴³ (Фиг. 3).

Lin et al. установяват наличие на далечни метастази при 6.2% от 1158 последователни стадирани с ПЕТ/КТ пациентки.²¹ Установяването на далечни метастази извън парааортален регион обичайно налага смяна на терапевтичния план с особено значение на наддиафрагмални ЛВ.²² По литературни данни при около 40% от

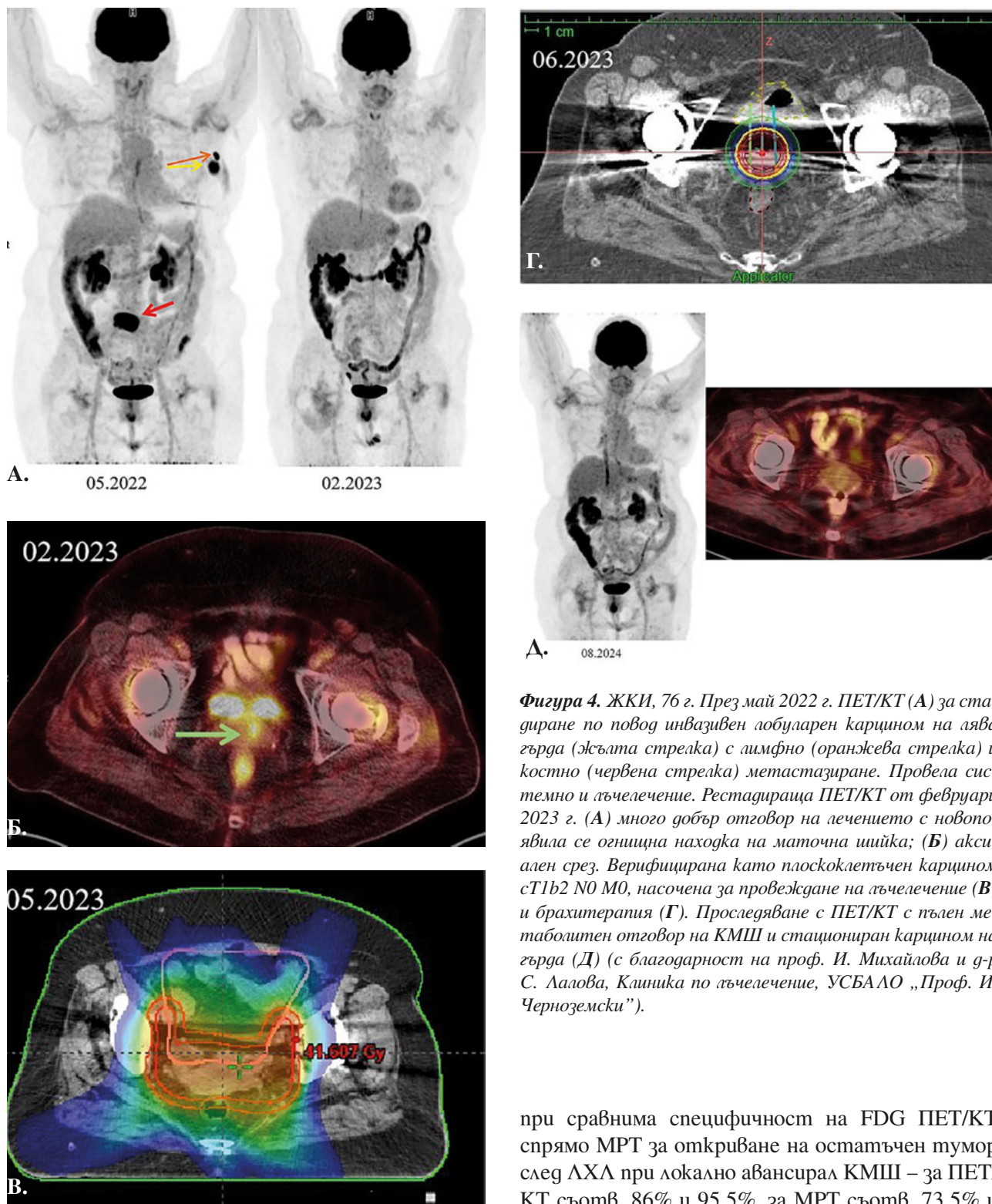
пациентите със суспектни (включително ПЕТ/КТ-позитивни) парааортални ЛВ се намират и клинично окултни метастатични супраклавикуларни ЛВ, които биха били пропуснати при локорегионално стадирани с КТ/МРТ.²³

Систематични и метаанализи установяват предимство на ПЕТ/КТ спрямо КТ/МРТ за детекция на локорегионален рецидив^{24,25} с обобщени чувствителност и специфичност на метода съответно 0.82 (95% CI 0.72-0.90) и 0.98 (95% CI 0.96-0.99). В проучване на Zhou et al. чувствителността на ПЕТ/КТ за детекция на ранен рецидив достига 99% с промяна в терапевтичния план при 57% от пациентите.²⁶

По отношение на брахитерапията ПЕТ/КТ-базираното планиране оптимизира разпределението на дозата в туморния обем и детайлната 3D-дозиметрична оценка на критичните органи (Фиг. 4a-g). В систематичен преглед на Salem et al. се коментира, че последователното ПЕТ/КТ-сканиране в хода на брахитерапия би могло да формира основа за „адаптивен“ алгоритъм за провеждането ѝ.²⁷ В проучване върху 4167 пациенти в стадий IB-IVA Su et al. установяват подобряване на преживяемостта за групата с проведено преди ЛЛ/ЛХЛ (IG-IMRT) ПЕТ/КТ-стадирани спрямо контролна група без ПЕТ/КТ, с показатели за обща смъртност съответно за ранни и напреднали стадии на заболяването: HR 0.78; 95% CI 0.60-0.92, $p = 0.013$ и HR 0.90; 95% CI 0.81-0.99, $p = 0.039$.²⁸

ПЕТ/КТ за оценка на терапевтичен отговор и насочване на терапия

В актуалните ръководства се приема ПЕТ/КТ да се провежда стандартно за оценка на терапевтичен отговор 3 месеца след приключване на ЛХЛ при ЛАКМШ²⁹ поради възможността за отграничаване на фиброзни посттерапевтични промени от витална метаболитно активна туморна тъкан, с последващо насочване на адювантната терапия и проследяване. Признанието на мястото на метода в този ключов момент се достига след резултати от редица проучвания. В метаанализ на Sistani et al.³⁰ се установява по-висока чувствителност



Фигура 4. ЖКИ, 76 г. През май 2022 г. ПЕТ/КТ (А) за стадирание по повод инвазивен лобуларен карцином на лява гърда (жълтата стрелка) с лимфно (оранжева стрелка) и костно (червена стрелка) метастазиране. Провела системно и лъчелечение. Рестадирала ПЕТ/КТ от февруари 2023 г. (А) много добър отговор на лечението с новопоявила се огнищна находка на маточна шийка; (Б) аксиален срез. Верифицирана като плоскоклетъчен карцином cT1b2 N0 M0, насочена за провеждане на лъчелечение (В) и брахитерапия (Г). Проследяване с ПЕТ/КТ с пълнен метаболитен отговор на КМШ и стационарен карцином на гърда (Д) (с благодарност на проф. И. Михайлова и д-р С. Лалова, Кашика по лъчелечение, УСБАЛО „Проф. И. Черноземски“).

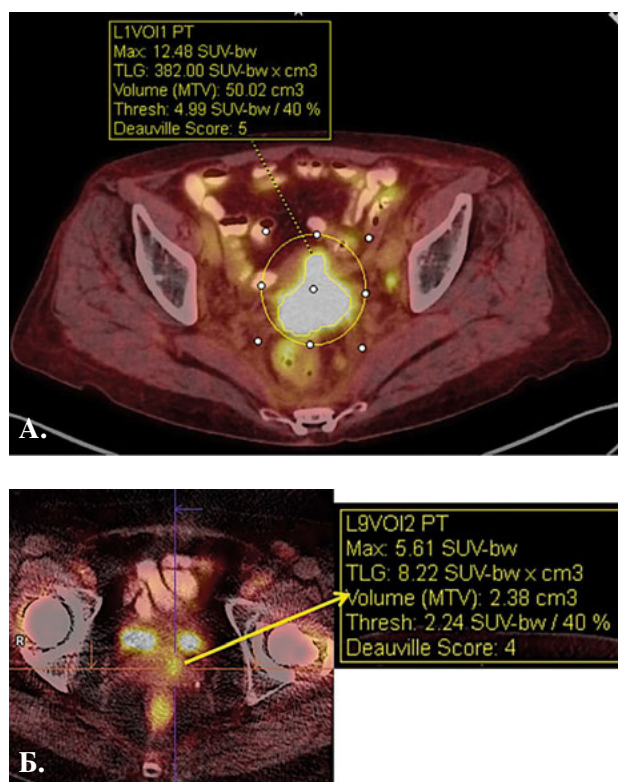
при сравнима специфичност на FDG ПЕТ/КТ спрямо МРТ за откриване на остатъчен тумор след ЛХЛ при локално авансирал КМШ – за ПЕТ/КТ съотв. 86% и 95.5%, за МРТ съотв. 73.5% и 96.2%. Подобно е заключението и на *Su et al.* при провеждане на рестадирание с ПЕТ/КТ и МРТ 2-3 месеца след лъчехимиотерапия; авторите установяват предимство за ПЕТ/КТ спрямо

МРТ за детекция на остатъчен витален тумор с чувствителност, специфичност и точност съответно 60%, 100%, и 89% за ПЕТ/КТ и 27%, 100% и 80% за МРТ.²⁸ Наблюдават се сигнификантни различия в преживяемостта без прогресия (ПБП) на пациенти с персистираща хиперметаболическа активност след ЛХЛ спрямо тези с негативен ПЕТ-скен с почти 9 пъти по-висок риск за прогресия при FDG-патологичен резултат при мултивариационен анализ на Stojilkovic et al. ($p < 0.001$).³¹ Интерпретацията на ПЕТ/КТ-образите след ЛХЛ обаче следва да бъде с повишено внимание и експертиза предвид не рядко срещаните постлъчетерапевтични реактивни промени в ложето на първичния тумор и меките тъкани на таза, като при неубедителни находки е уместно краткосрочно проследяване за отграничаване на възпалително-репаративни промени от туморна персистенция и свързани с тях недолекуване или ненужно интензифициране на лечението.

Пациентите с рецидив, туморна персистенция или метастатична болест обикновено са с лоша прогноза, като доскоро те бяха кандидати основно за *cisplatin/carboplatin*-базирана химиотерапия плюс *bevacizumab*. Навлизането в клиничната практика на имунните чекпойнт инхибитори (ИЧИ) може да доведе до съществена промяна в ефекта от лечение и прогнозата и при тези пациентски популации.³² Приложение то на ПЕТ/КТ има доказана роля както в оценката на отговора на имуноterapia (Фиг. 2), така и в детекцията на имунотерапевтично-асоциирани нежелани реакции при други онкологични заболявания като белодробен карцином и малигнен меланом.^{33, 34}

Проучванията, касаещи оценката на отговора на лечение, все по-често включват анализ на предикция и прогноза, използвайки не само SUVmax, но и други ПЕТ/КТ-метаболически полуколичествени параметри – метаболически туморен обем (MTV) и туморна гликолиза (TLG) (Фиг. 5).

В проучване на Otani et al. при плоскоклетъчен КМШ като независим прогностичен фактор за ОП се демонстрира TLG ($p = 0.01$), докато при аденокарцином като такъв се доказва MTV ($p = 0.02$).³⁵ В метаанализи на Kim et al. и Han et al. се установява по-добра преживяемост



Фигура 5. (А) МВК, 72 г. с ЛАКМШ и (Б) ЖКИ, 76 г. с инцидентно открит ранен КМШ. Мануално визуално контуриране на нивото на първичен тумор с определяне на метаболически полуколичествени параметри – SUVmax, MTV, TLG, score. Клиника по нуклеарна медицина, УСБА-ЛО „Проф. И. Черномоземски”.

за пациенти с пълен метаболически отговор, регистриран на посттерапевтична ПЕТ/КТ, както и по-лоша прогноза при високи стойности на TLG и MTV след лечение.^{36, 37}

ПЕТ/КТ-насочване на терапия при карцином на маточна шийка – бъдещи насоки и перспективи

Известните ограничения на рутинно използвания радиофармацевтик ¹⁸F-FDG (нагрупуване във възпалителни и реактивни посттерапевтични изменения, физиологично включване в ендометриум и яйчници и неспецифична фиксация в грануломатозни процеси), имитиращи метастатична болест, налагат продължаващи търсения за преодоляването им. Проучвания с

⁶⁸Ga-FAPI установяват по-висок индекс тумор/фон и по-висока чувствителност спрямо ¹⁸F-FDG при детекция на мЛВ, чернодробни, перитонеални и костни лезии.^{38, 39} Търси се мястото на други радиофармацевтици, таргетиращи туморна хипоксия, като ¹⁸F-FAZA и ¹⁸F-FMISO, включително с помощта на потенциалния нов „златен стандарт“ ПЕТ/МРТ.⁴⁰

Не на последно място ролята на изкуствения интелект (AI) с развитието на радиомични параметри има потенциал да допълни и увеличи клиничния принос на метаболитното хибридно изобразяване с ПЕТ/КТ. Така наречените първи ред статистически или втори ред текстурални анализи на базата на Gray-Level Co-occurrence Matrix (GLCM) могат да дават допълнителна информация в предикцията на терапевтичния отговор при КМШ.⁴¹ В проучване на Lucia et al. върху 102 жени с локално авансирал КМШ се сравняват прогностичните възможности на радиомични показатели на предтерапевтични ПЕТ/КТ и МРТ за локорегионален контрол след АХЛ и риск от рецидив, сравнени с клинични параметри. Установява се, че радиомичните показатели EntropyGLCM и Grey Level NonUniformity GLRLM съответно от DWI-МРТ и ПЕТ са независими предиктори за рецидив и локорегионален контрол и с по-висока прогностична стойност от клиничните параметри – точност от 94% за предикция на рецидив и от 100% за предикция на липса на локорегионален контрол (спрямо ~ 50-60% за клиничните параметри).⁴²

Заклучение

Включването на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ в насочване на терапевтичния алгоритъм при КМШ е признак за значим напредък на персонализираната медицина. Методът на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ допринася за точното цялостно стадииране на заболяването, оптимизира подлежащите на лъчелечение туморни обеми, идентифицира с най-висока чувствителност рецидивни лезии след предходно проведено лъчехимиолечение, оценява комплексния отговор на терапията и има прогностичен потенциал с използвани и развиващи се метаболитни и радиомични параметри.

При разширяване на апаратурната наличност ПЕТ/МРТ може да донесе допълнителна диагностична полза, съчетавайки предимствата на използваните досега в „тандем“ цялостна ПЕТ/КТ и тазова МРТ за оптимално изобразяване на туморното разпространение при КМШ.

Литература

1. Wu J, Jin Q, Zhan Yg, et al. Global burden of cervical cancer: current estimates, temporal trend and future projections based on the GLOBOCAN 2022. *JNCC*, 2025; <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.11.006>.
2. Monk BJ, Tan DSP, Hernández Chagüi JD, et al. Proportions and incidence of locally advanced cervical cancer: a global systematic literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2022; 32 (12): 1531-1539. doi: 10.1136/ijgc-2022-00380.
3. Kitajima K, Murakami K, Kaji Y, et al. Spectrum of FDG PET ICT findings of uterine tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195 (3): 737-43. doi: 10.2214/AJR.09.4074
4. Kidd EA, Grigsby PW. Intratumoral metabolic heterogeneity of cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5236-5241. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-5252>.
5. Bentzen SM, Gregoire V. Molecular imaging-based dose painting: novel paradigm for radiation therapy prescription. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21: 101-110. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2010.10.001>.
6. Zhang Y, Hu J, Li J, et al. Comparison of imaging-based gross tumor volume and pathological volume determined by whole-mount serial sections in primary cervical cancer. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 917-923. doi: 10.2147/OTT.S43264.
7. Kidd EA, El Naqa I, Siegel BA, et al. FDG-PET-based prognostic nomograms for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 136-140. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.06.027>.
8. Williamson CW, Sirák I, Xu R, et al. Positron emission tomography-guided bone marrow-sparing radiation therapy for locoregionally advanced cervix cancer: final results from the INTERTECC phase II/III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022; 112 (1): 169-178. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.08.019.
9. Grigsby PW, Heydon K, Mutch DG, et al. Long-term follow-up of RTOG 92-10: Cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 982-987.
10. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. NCCN GUIDELINES®: Cervical cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 1. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0001>.

11. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Cervical cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* 2013; 11: 320-343.
12. Choi HJ, Ju W, Myung SK, et al. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Sci* 2010; 101: 1471-1479. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01532.x>.
13. Woo S, Atun R, Ward ZJ, et al. Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30 (10): 5560-5577. doi: 10.1007/s00330-020-06909-3.
14. Liu B, Gao S, Li S. A comprehensive comparison of CT, MRI, positron emission tomography or positron emission tomography/ CT, and diffusion weighted imaging-MRI for detecting the lymph nodes metastases in patients with cervical cancer: a meta-analysis based on 67 studies. *Gynecol Obstet Investig* 2017; 82: 209-922. <https://doi.org/10.1159/000456006>.
15. Fontanilla HP, Klopp AH, Lindberg ME, et al. Anatomic distribution of [(18)F] fluorodeoxyglucose-avid lymph nodes in patients with cervical cancer. *Pract Radiat Oncol* 2013; 3: 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2012.02.003>.
16. Salem A, Salem AF, Al-Ibraheem A, et al. Evidence for the use PET for radiation therapy planning in patients with cervical cancer: a systematic review. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2011; 4 (4): 173-181. <https://doi.org/10.5144/1658-3876.2011.173>.
17. Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, et al. Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2302-2309. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1583-9>.
18. Vermolen PC, Trommel N, Vogel W, et al. The issue of false positive lymph nodes on [18F] FDG-PET/CT for cervical carcinoma and consequences for treatment. *EJGO* 2021; 42 (5): 943-950. doi: 10.31083/j.ejgo4205142
19. Waggoner SE. Cervical cancer. *The Lancet* 2003; 361: 2217-2225. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13778-6.
20. Lin A, Ma C, Dehdashti F, et al. Detection of distant metastatic disease by positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) at initial staging of cervical carcinoma. *IJGC* 2019; 29 (3): 487-491. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000108>.
21. Mukai Y, Yokota N, Sugiura M, et al. Outcome of radiation therapy for stage IVB uterine cervical cancer with distant lymph nodes metastases; sequential irradiation for distant lymph nodes metastases. *Vivo* 2021; 35: 1169-1176.
22. Tran BN, Grigsby PW, Dehdashti F, et al. Occult supraclavicular lymph node metastasis identified by FDG-PET in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 572-576.
23. Chu Y, Zheng A, Wang F, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2014; 35 (2): 144-150. doi: 10.1097/MNM.000000000000026. PMID: 24177043.
24. Brito AET, Matsushita C, Esteves F, et al. Cervical cancer – staging and restaging with 18F-FDG PET/CT. *Rev Assoc Med Bras* 2019; 65 (4): 568-575. doi: 10.1590/1806-9282.65.4.568.
25. Zhou Z, Liu X, Hu K, et al. The clinical value of PET and PET/CT in the diagnosis and management of suspected cervical cancer recurrence. *Nucl Med Commun* 2018; 39: 97-102.
26. Su CH, Chen WM, Chen M, et al. Survival effect of pre-RT PET-CT on cervical cancer: Image-guided intensity-modulated radiation therapy era. *Front Oncol* 2023; 13: 1012491. doi: 10.3389/fonc.2023.1012491.
27. Guidelines Detail. Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426> (accessed on 16 October 2024).
28. Sanei Sistani S, Parooie F, Salarzaei M. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET/CT and MRI in predicting the tumor response in locally advanced cervical carcinoma treated by chemoradiotherapy: A meta-analysis. *Contrast Media Mol Imaging* 2021; 2021: 8874990. doi: 10.1155/2021/8874990. PMID: 33746650; PMCID: PMC7943297.
29. Su TP, Lin G, Huang YT, et al. Comparison of positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging for posttherapy evaluation in patients with advanced cervical cancer receiving definitive concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45 (5): 727-734. doi: 10.1007/s00259-017-3884-0.
30. Stojiljkovic M, Sobic Saranovic D, Odalovic S, et al. FDG PET-CT as an important diagnostic tool and prognostic marker in suspected recurrent cervical carcinoma after radiotherapy: Comparison with MRI. *Radiol Oncol* 2022; 56: 453-460.
31. Grau-Bejar JF, Garcia-Duran C, Garcia-Illescas D, et al. Advances in immunotherapy for cervical cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15: 17588359231163836. doi: 10.1177/17588359231163836.

32. Cho SY, Huff DT, Jeraj R, et al. FDG PET/CT for assessment of immune therapy: Opportunities and understanding pitfalls. *Semin Nucl Med* 2020; 50 (6): 518-531. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.06.001.
33. Ayati N, Sadeghi R, Kiamanesh Z, et al. The value of ¹⁸F-FDG PET/CT for predicting or monitoring immunotherapy response in patients with metastatic melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48 (2): 428-448. doi: 10.1007/s00259-020-04967-9.
34. Otani T, Miyake KK, Ishimori T, et al. Prognostic value of pretreatment FDG PET/CT in uterine cervical cancer according to two major histologic types: Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2023; 11 (2): 101-110. doi: 10.22038/AO-JNMB.2023.69159.1481.
35. Kim YJ, Han S, Kim YS, et al. Prognostic value of post-treatment ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in uterine cervical cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2019; 30 (5): e66. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e66. PMID: 31328452; PMCID: PMC6658597.
36. Han S, Kim H, Kim YJ, et al. Prognostic value of volume-based metabolic parameters of (18)F-FDG PET/CT in uterine cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 211 (5): 1112-1121.
37. Mokoala K, Maserumule L, Mokgoro N, et al. Intraindividual comparison of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT with ¹⁸F-FDG PET/CT for imaging of cancer of the cervix. *J Nucl Med* 2024; 65: 242174.
38. Wegen S, Roth K, Weindler J, et al. First clinical experience with [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46-PET/CT versus [¹⁸F]F-FDG PET/CT for nodal staging in cervical cancer. *Clin Nucl Med* 2022; 48: 150.
39. Pinker K, Andrzejewski P, Baltzer P, et al. Multiparametric [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose/[¹⁸F]-Fluoromisonidazole positron emission tomography/magnetic resonance imaging of locally advanced cervical cancer for the non-invasive detection of tumor heterogeneity: A pilot study. *PLoS ONE* 2016; 11: e0155333.
40. Burchardt E, Bos-Liedke A, Serkowska K, et al. Value of [¹⁸F]FDG PET/CT radiomic parameters in the context of response to chemotherapy in advanced cervical cancer. *Sci Rep* 2023; 13 (1): 9092. doi: 10.1038/s41598-023-35843-9.
41. Lucia F, Visvikis D, Desseroit MC, et al. Prediction of outcome using pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45 (5): 768-786. doi: 10.1007/s00259-017-3898-7.
42. Пиперкова Н, Чавгарова А, Гановска А, и съавт. Принос на ¹⁸F-FDG-PET/CT в онкогинекологията – клиничен случай с предоперативно стадиране на пациентка с карцином на маточната шийка. XIII научна конференция на УСБАЛО 16-18.06.2023, Гранд хотел Пловдив. Абстр. *Онкология* 2023; 51 (1): 21.

**КОЛПОСКОПИЯ, АСОЦИИРАНА С ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ,
В ДИАГНОСТИКАТА НА ПРЕМАЛИГНЕНИ И МАЛИГНЕНИ
ПРОМЕНИ НА МАТОЧНА ШИЙКА**

проф. г-р Стефан Ковачев, гмн
г-р Анита Гановска, гм

УСБАЛО Проф. д-р Иван Черноземски – София

КОЛПОСКОПИЯ, АСОЦИИРАНА С ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ, В ДИАГНОСТИКАТА НА ПРЕМАЛИГНЕНИ И МАЛИГНЕНИ ПРОМЕНИ НА МАТОЧНА ШИЙКА

*проф. д-р Стефан Ковачев, дмн
д-р Анита Гановска, дм*

УСБАЛО Проф. д-р Иван Черноземски – София

ОБЗОР

Карциномът на маточна шийка (КМШ) е четвърти по честота от онкологичните заболявания при жени и е сред основните причини за смъртност при тях. В голям процент от случаите е резултат от персистираща инфекция с високорисков тип човешки папиломавирус (HPV). Основен начин за диагностициране на предракови лезии на маточна шийка е чрез биопсия на суспектен участък, установен от колпоскопско изследване. Чувствителността на колпоскопията в диагностиката на цервикалните интраепителни лезии варира от 66% до 96%, а специфичността е 35-98%. Големият диапазон в точността е резултат от уменията на колпоскописта. Конвенционалното изследване с колпоскопия обикновено включва ръчен анализ на изображения и изисква високо ниво на подготовка на съответния специалист. Това може да представлява предизвикателство, особено в слабо развити страни. Днес използването на изкуствен интелект (AI) представлява ефективен метод за точно анализиране на изображения от колпоскопия. Този подход има потенциал да намали значително необходимостта от ръчен анализ, както и да подобри прецизността в поставянето на диагноза.

Цел на направеният от нас литературен обзор е да обобщи събраните до момента данни, изследващи точността и специфичността на колпоскопията, асоциирана с AI, в диагностиката на премалигнени и малигнени изменения на маточната шийка. Изкуственият интелект има потенциал коренно да промени начина, по който се извършва колпоскопското изследване, като повиши качеството и достъпността му и увеличи възможностите за ранна диагностика на КМШ. Натрупващите се доказателства сочат към бъдеща интеграция на AI като неизменна част от практиката.

Увод

Карциномът на маточна шийка (КМШ) е четвърти по честота от онкологичните заболявания при жени и е сред основните причини за смъртност при тях. Най-често се развива от премалигнени изменения на ма-

точната шийка – цервикална интраепителна неоплазия (CIN).¹⁻⁵ В голям процент от случаите КМШ е резултат от персистираща инфекция с високорисков тип човешки папиломавирус (HR-HPV).³ Термините *нискостепенна плоскоклетъчна интраепителна лезия (LSIL)* и *високостепенна плоскоклетъчна интраепител-*

на лезия (HSIL) се използват за описание на хистологичната класификация на цервикална интраепителна дисплазия, които съответно се подразделят на подгрупи CIN1 и CIN2 или CIN3.^{6,7} Основен начин за диагностициране на предракови лезии на маточна шийка е биопсията на суспектен участък, установен от колпоскопско изследване.⁸ Според препоръките на Американското дружество за колпоскопия и цервикална патология (ASCCP) пациентки с положителни резултати от цитология или HPV-тест се насочват за колпоскопия.⁸

Колпоскопията е метод, който се използва за идентифициране на цервикални лезии с помощта на микроскопия с увеличение след третиране на маточната шийка с оцетна киселина и разтвор на Лугол.⁹⁻¹¹ Чувствителността на колпоскопията в диагностиката на цервикалните интраепителни лезии варира от 66% до 96%, а специфичността е 35-98%.⁹⁻¹¹ Големият диапазон в точността на колпоскопията е резултат от уменията на колпоскописта.¹¹

Използването на изкуствен интелект (AI) в областта на медицината може да подобри качеството на грижите и да повиши рентабилността на дадено изследване.¹² Въпреки че може да обработва голямо количество данни за сравнително кратко време и е успешно приложен в много клинични направления, ефективното използване на машинно обучение в действителната клинична практика все още остава трудно осъществимо.¹³

Цел на направеният от нас литературен обзор е да обобщи събраните до момента данни в литературата, изследващи точността и специфичността на колпоскопията, асоциирана с AI, в диагностиката на премалигнени и малигнени изменения на маточна шийка.

Материал и методи

За целта проучихме всички литературни и електронни източници по въпроса от 2011 г. до момента в достъпните печатни издания и електронните бази данни на Pubmed, Medline, Scopus и EBSCO.

Историческо развитие на AI и колпоскопия

Колпоскопията е въведена през 1925 г. от *Hans Hinselmann*, немски гинеколог, който разработва първия колпоскоп с значително осветление за визуална диагностика на маточна шийка.¹⁴ През следващите десетилетия методът постепенно се утвърждава като важна част от скрининга и последващата диагностика на цервикални лезии, особено в комбинация с цитология (цитонамазка – Pap-тест) и хистология.¹⁴ Въпреки широкото си приложение, колпоскопията дълго време страда от силна субективност и значителна вариабилност.¹⁴ През 90-те години на миналия век започват първи опити за въвеждане на компютър-подпомогната диагностика (CAD – Computer-Aided Diagnosis) чрез алгоритми, базирани на предварително зададени визуални критерии.¹⁴ Тези ранни методи, обаче, имат ограничена прецизност и не успяват да се наложат в клиничната практика.

Изкуственият интелект, чиято концепция се заражда още през 1956 г. на конференция в Дартмут, преживява значителен напредък с появата на дълбокото машинно обучение (deep learning) и особено след 2012 г. с навлизането на конволюционните невронни мрежи (CNN) в обработката на образи.¹⁵ Това съвпада с дигитализацията на медицинската визуализация, включително и на колпоскопията. Първите публикувани проучвания за използване на дълбоки невронни мрежи в анализ на колпоскопски изображения се появяват около 2016-2018 г., като част от глобалните усилия за подобряване на достъпа до диагностика в развиващи се страни.¹⁵ През 2019 г. изследване на *Hu et al.* доказва, че модел на AI може да постигне сравнима или по-висока точност спрямо опитни специалисти.¹⁶ Това полага основите на съвременните AI-системи като VisualCheck и други, които вече се използват експериментално или в реалната клинична практика.¹⁷

Историческото развитие ясно очертава как колпоскопията еволюира от оптичен метод, зависим от човешкото око, към дигитално подпомагана и в бъдеще – изцяло интегрирана с AI диагностика, целяща по-точно и достъпно откриване на цервикални заболявания.

Методология на AI в колпоскопията

Изкуственият интелект е подраздел на информатиката, където алгоритмите изпълняват задачи вместо човек.¹⁸ Машинно обучение (Machine learning, ML) е термин, отнасящ се за група от техники, част от AI, които позволяват на алгоритмите да се „учат“ от данни, подобрявайки собствената си производителност, без да съществува необходимост от допълнително програмиране.¹⁸ С времето броят на алгоритмите за AI в медицинската литература и сферата на здравеопазването се увеличават със значителна скорост.¹⁹ Това е резултат от компютърните иновации, усъвършенстване на математиката и информатиката.

Изкуственият интелект е изследване, което съчетава машинни и човешки подходи за решаване на проблеми. Състои се от ML, обработка на естествен език (NLP), роботика и експертни системи.³⁴ Машинното обучение и загълбоченото обучение (Deep learning, DL) се открояват като основни категории в широкото поле на AI.³⁴ През 1959 г. *Arthur Samuel* за първи път дефинира ML.³⁵ Той го описва като област на обучение, която дава на компютрите способността да учат, без да бъдат изрично програмирани. Популярността на ML се дължи на способността му да разпознава модели и да взема решения, без да е изрично програмиран. Съществуват множество видове алгоритми, които имат за цел да придобият знания от данни и да правят прогнози или да формулират избор.³⁶ Хората са търсили начини да гадат възможност на компютрите да учат и обработват информация както човешкия мозък. В резултат на това ANN са вдъхновени от човешката система за обучение. Хората се учат, като наблюдават и разбират света чрез опити и грешки. Следователно ANN се актуализира, за да подобри своята точност, когато се придобива нова информация. Дълбокото обучение е част от ML, което използва за обучение и развитие ANN с множество слоеве.³⁶ Основен пробив в DL настъпва, когато *LeCun et al.* представят нова архитектура, известна като конволюционни невронни мрежи (CNN).¹⁹ Те правят революция в областта, като

позволяват създаване на по-дълбоки модели на невронни мрежи с множество скрити слоеве.³⁶ *Alex Krizhevsky* разработва новаторска архитектура (AlexNet), използвайки CNN и демонстрирайки потенциала на DL в компютърното зрение, което подобри ефективността на CNN.³⁷

След тези постижения настъпва огромен скок в практическите приложения на DL в областта на медицината.³⁸⁻⁴¹ Капацитетът на DL да идентифицира сложни модели и да подпомага ранно откриване и лечение допринася за изследването и диагностиката на рака.^{38, 39, 41} Невронните мрежи се прилагат в медицината от 1960 г.⁴¹ Напредъкът на DL се дължи на няколко ключови фактори: първо, достъпността на различни медицински данни, включително на ядреномагнитен резонанс (МРТ), компютър-томografia (КТ), геномика и др.; второ, еволюция на архитектурите за DL и трето, въвеждане на мощен хардуер като GPU и TPU.⁴² В резултат на технологичния напредък Федералната агенция по храна и лекарства (FDA) в САЩ все повече одобрява AI-алгоритми и медицински устройства с AI-възможности.²⁰

Процесът на медицински изследвания с AI често е еднотипен. Започва със задача за класификация на изображения, обучение на AI-система чрез контролирано изучаване на етикетирани данни и последващо оценяване на системата, сравнявайки я с уменията на хора специалисти.²¹ Днес AI се използва за извършване на различни медицински изображения и за техни анализ, което като изпълнение да е равносложно на това на клиничните експерти. Задачите, изпълнявани от AI, включват идентификация на различни заболявания, като белодробна патология, идентифициране и степенуване на диабетна ретинопатия, класификация на кожни лезии, диференциране на доброкачествени от злокачествени лезии на бял дроб, гърда, панкреас и бъбреци.²³⁻²⁷ Редица изследвания показват изключителната точност на AI и при разграничаване на нискостепенни от високостепенни интраепителни лезии.²⁸⁻³³ Допълнително е постигнат значителен напредък в разработване на AI-базирана дигитална колпоскопия, насочена към повишаване на ефективността и прецизността при поставяне на клинична диагноза, което става с пред-

варително зададени компютърни алгоритми и приложени цервикални изображения.¹⁶

Разнопосочни са резултатите от изследванията, проведени до момента и описани в литературата, по отношение на точността на AI. Едни показват, че AI може да се сравнява или да надмине колпоскопистите по отношение на чувствителност и специфичност при откриване на CIN и карцином по време на скрининг за КМШ, други пък съобщават за противоположни на това констатации.³¹ Конвенционалното изследване с колпоскопия обикновено включва ръчен анализ на изображения и изисква високо ниво на подготовка на съответния специалист.^{41, 42} Това може да представлява предизвикателство, особено в слабо развити страни. Установено е, че използването на DL технология е ефективно за точно анализиране на изображения от колпоскопия. Този подход има потенциала да намали значително необходимостта от ръчен анализ и да подобри прецизността на диагнозата.^{41, 42}

Място на AI в колпоскопската диагностика на CIN

Zhang et al. предлагат CAD система за автономна класификация на цервикални предракови лезии, използвайки трансферно обучение и предварително обучен модел на име DenseNet CNN.⁴³ Първо се обработват данни с изображения с помощта на ROI – система за екстракция, като големият брой данни е необходим за по-добри резултати. След това параметрите на всички слоеве се настройват финно с предварително обучени DenseNet CNN от два набора данни: ImageNet и Kaggle.⁴³ Авторите изследват значението и ефектите от няколко подхода на обучение: случайна инициализация (RI), фина настройка (FT) на вече обучен модел, обучение в компютърния визуален език Scratch, лимитирани размери на данните и прилагане на К-кратно кръстосано валидиране.⁴³ Експерименталните резултати на този метод (FT) показват точност от 73.08 % и площ под кривата (AUC) приблизително от 0.75 при класифициране на CIN2 или лезии от по-високо ниво в 600 изображения.⁴³

В изследване на Yuan et al. се използват усъвършенствани DL-модели, включително класификационен мултимодален ResNet, сегментационен модел, използващ U-Net, и модел на откриване, използващ Mask R-CNN.⁴⁴ Моделите са фино настроени с помощта на предварително обучен ResNet модел, което им позволява да установяват цервикални лезии и да предоставят точни научни диагнози. В проучването са включени 22 330 жени с нормална находка, случаи на LSIL и HSIL. Входните индекси за моделите използват изображения с оцетна киселина и разтвор на Лугол, информацията относно клиничните характеристики на пациентите, като възраст, HPV резултати, цитология и вид на зоната на трансформация (TZ). Текстовата информация е кодирана с помощта на специфичен метод в DL модели. Например жена на 45 години с положителен тест за HR-HPV, цитологичен резултат за ASCUS и тип 3 TZ ще ѝ бъде даден код 01001010000001; чувствителността и специфичността на класификационния модел е съответно 85.38% и 82.62%.⁴⁴ Моделът постига AUC от 0.93. Този ResNet сегментационен модел открива подозрителни цервикални лезии с DICE коефициент от 84.73% и 61.64% и точност 95.59%. Точността на модела за откриване на високостепенни цервикални лезии с оцетна киселина е около 84.73%. Представянето на моделите с помощта на AI е по-добро от това на изображенията при обикновената колпоскопия. Недостатък е по-ниската производителност на изображения с висока разделителна способност.

Cho et al. разработват модел за точно класифициране на колпоскопски изображения, които могат да се представят толкова добре или дори по-добре от опитни колпоскописти.⁴⁵ Използвани са две архитектури на CNN, наречени Inception-ResNet-v2 и ResNet-152. Предварителното обучение на моделите на CNN е извършено с помощта на ImageNet и след това са фино настроени спрямо колпоскопските изображения. Техният метод включва „система за биопсия“, която определя необходимостта от цервикална биопсия. Коефициентът на AUC е съответно 0.932 за точно определяне на необходимостта от цервикална биопсия и 0.947 за използване на моделите InceptionResnet-v2 и Resnet-152 за раз-

читане на колпоскопски изображения.⁴⁵ По-малко опитни клиницисти могат да се възползват от тази система, като тя може да им помогне в преценката за нужда от цервикална биопсия или пациентът да бъде насочен към специалист за допълнителна оценка. Въобще, колпоскопия с AI-технология става все по-широко използвана, особено за подпомагане на опитни колпоскописти с цел подобряване на тяхната диагностична ефективност, по-ефективното класифициране на лезиите, идентифициране на зоната на трансформация (TZ) и насочване към съответното място за биопсия.^{46, 47}

Най-новите изследвания в използването на колпоскопия с AI са съсредоточени върху разработван на DL-базиран класификатори за цервикални неоплазии върху увеличени изображения на маточната шийката. Получени са със специално оборудване, което повишава съвпадението с хистопатологичните находки.⁴⁸⁻⁵³ Въз основа на стандарта за колпоскопия, приет от ASCCP, един от най-критичните фактори за степенуване на колпоскопски находки е видът на зоната на трансформация (TZ).⁵⁴ Според терминологията за колпоскопия, публикувана от Международната федерация за цервикална патология и колпоскопия (IFCPC), TZ на маточната шийка се дефинира като област, в която има плоскоклетъчна метаплазия и именно това е предразполагащото място за развитие на КМШ. До днес са проведени малко проучвания за внедряване на DL-алгоритми за подобряването на разграничаването на оцветно бели лезии и определяне на видовете TZ.^{55, 56} Резултатите от тези проучвания разкриват, че прецизното сегментиране на TZ може ефективно да подобри способността за точно разпознаване на лезията от CIN класификатора на DL.^{44, 53} При клиничната колпоскопска практика основна цел на скрининга за КМШ е да се определи наличие и степен на CIN. При констатиране на колпоскопски атипизъм се извършва биопсия поне на 2 до 4 места с цел да се установи най-тежката дисплазия. За подобряване на точността на мястото за биопсия могат да бъдат използвани AI-асистиран колпоскопи, които осигуряват напътствие относно цервикалната биопсия и определят най-точното място за биопсия.^{49, 57, 58}

Разработването на AI-модел за класифициране на типа лезии на маточната шийката води до впечатляващи резултати, дори до постигане на диагностични възможности, сравними с тези на най-добрите колпоскописти.⁵⁷⁻⁶¹ Въпреки това, използването само на AI-модел като метод за диагноза все още няма клинична достоверност. Освен това много малко от тях са валидирани за приложимост в реалната клинична среда. Изследване на *Kim et al.* оценява точността на системата Cerviray AI system® при 234 пациенти.⁶² Техните резултати показват по-висока чувствителност и сходна специфичност в диагностиката на високостепенни цервикални лезии спрямо колпоскопското изследване, извършено от двама колпоскописти. Въпреки това, чувствителността значително се подобрява, когато AI-системата работи заедно с поне един колпоскопист. В ретроспективно изследване *Wu et al.* оценяват ефективност и точност на AI-асоцирана колпоскопска диагностична система CAIADS (Colposcopic artificial intelligence auxiliary diagnostic system).⁶³ Тя определя по-малко и по-точно места за биопсия с най-голяма чувствителност за високостепенни лезии в сравнение с тази на колпоскопистите. Със съдействието на CAIADS чувствителността на диагностиката на CIN в биопсирани участъци от начинаещи колпоскописти значително се подобрява. Според резултати на *Xue et al.* (2020) върху 1100 пациентки, които използват системата CAIADS за оценка на маточната шийка, съвпадението между диагнозата от CAIADS и хистологията е 82.2% срещу 65.9% съвпадение между колпоскопска находка, установена от колпоскопист, и хистология (каппа 0.75 срещу 0.52).⁵⁷ Чувствителността на методиката за откриване на CIN 2 е 95.5%. Резултатите показват, че CAIADS може да се използва при вземане на решения за биопсия и проследяване.

В ретроспективно изследване на *Zimmer et al.* са включени 48 жени (средна възраст 34 години), насочени за рутинна колпоскопия.⁶¹ Снимките на маточната шийка са направени с колпоскоп EVA-Visualcheck TM и са обработени с AI-алгоритъм, който дава бинарни резултати в реално време на цервикалните изображения, класифицирайки ги като нормал-

ни или абнормни. Основна цел на изследването е да оцени способността на AI-алгоритъма да идентифицира правилно хистопатологичните резултати CIN2+ като абнормни. Другата цел е да направи сравнение между AI-алгоритъма и резултатите от клиничната човешка оценка. Резултатите установяват по-ниска чувствителност на AI (66.7%; 12/18) в сравнение с клиничната оценка (100%; 18/18) и хистопатологичните резултати като „златен стандарт“. Положителната предсказваща стойност (PPV) е сравнима между AI (42.9%; 12/28) и тази на колпоскописта (41.8%; 18/43), специфичността обаче е по-висока в AI-алгоритъма (46.7%; 14/30) в сравнение с клиничната оценка (16.7%; 5/30). Сравнението между AI-алгоритъма и резултатите от хистопатологията показват съответствие при 54.2% от пациентите и несъответствие при 45.8% от тях. Съвпадението между оценката на колпоскописта и хистопатологичното изследване е 47.9%, а несъответствието е при 52.1% от тях. Според получените резултати авторите заключват, че на този етап AI-асистираната колпоскопия не е по-добра от колпоскопската оценка от опитен колпоскопист. Въпреки това, предвид постоянните подобрения AI-асистираната колпоскопия може да бъде полезна в бъдеще.⁶¹

Изкуственият интелект играе важна роля в анализа на медицински изображения и вземането на клинични решения чрез подобряване на диагностичната точност, ефективността и подкрепата за вземане на решения в различни медицински области.⁶⁴ Особено чрез DL-алгоритмите и CNN приложението на AI се справя отлично с разпознаване на сложни модели в медицински изображения, предоставяйки количествени оценки, които надминават традиционните качествени оценки от лекари. Когато се комбинират с експертния опит на клинициста, AI-системите повишават диагностичната точност и цялостната производителност на системата, въпреки че не постигат точност от 100%.⁶⁴ Освен това AI подпомага вземане на клинични решения чрез оптимизиране на пътищата за грижи за хронични заболявания, предлагане на прецизирани терапии и подобряване на управлението

на пациентите.⁶⁴ В този контекст нараства интересът към проучвания, насочени към съвършенствани и достъпни AI-модели, като ChatGPT, дали могат да допълнят и улеснят вземането на диагностични решения от експертите колпоскописти. Като се има предвид потенциалът му да интерпретира клиничните изображения и да разсъждава контекстуално, приложението на ChatGPT в колпоскопския анализ представлява обещаваща възможност, особено в условия с ограничен специализиран опит или висока диагностична вариабилност.⁶⁴

Заключение

Колпоскопията е важен инструмент за откриване на предракови и ракови изменения на маточната шийката, особено след аномален Pap-тест. Въпреки високата си клинична стойност, методът страда от субективност в интерпретацията и зависи силно от опита на специалиста. Изкуственият интелект, и по-специално DML, предлага нови възможности за автоматизирана и стандартизирана интерпретация на колпоскопски изображения. Основните преимущества са повишена диагностична точност, намалена субективност, по-широка достъпност до качествена диагностика, инструмент за обучение на млади лекари. Наред с това има и някои ограничения и предизвикателства, като липса на стандартизирани и балансиращи обучителни бази данни, разнообразие в техниките и качеството на изображенията, етични аспекти, свързани със защита на личните данни, и регулаторни бариери за клинично приложение. Основни бъдещи направления в разработването на AI в колпоскопията са интеграция с HPV-скрининг и цитология, разработка на мобилни решения, телемедицина и дистанционна диагностика и проспективни клинични изпитвания. Изкуственият интелект има потенциал коренно да промени начина, по който се извършва колпоскопия, като повиши качеството и достъпността на скрининга и ранната диагностика на КМШ. Натрупващите се доказателства сочат към бъдеща интеграция на AI като неизменна част от практиката.

Литература

1. Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
2. Bruni L, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: A review and synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2022; 10: e1115-e1127.
3. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019; 393: 169-182.
4. Arbyn M, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e191-e203.
5. Watson M, et al. Surveillance of high-grade cervical cancer precursors (CIN III/AIS) in four population-based cancer registries, United States, 2009–2012. *Prev Med* 2017; 103: 60-65.
6. Darragh TM, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: Background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32: 76-1157.
7. Waxman AG, Chelmos D, Darragh T, et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1465-1471.
8. Khan MJ, et al. ASCCP colposcopy standards: Role of colposcopy, benefits, potential harms, and terminology for colposcopic practice. *J Low Genit Tract* 2017; 21: 223-229.
9. Gyawali P, Kc S, Ghimire S. Role of colposcopy in detection of dysplastic cervical lesion as a screening tool. *J Glob Oncol* 2018; 4: 33s.
10. Barut MU, Kale A, Kuyumcuoglu U, et al. Analysis of sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of smear and colposcopy in diagnosis of pre-malignant and malignant cervical lesions. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3860-3867.
11. Karimi-Zarchi M, Zandbagh L, Shafii A, et al. Comparison of Pap smear and colposcopy in screening for cervical cancer in patients with secondary immunodeficiency. *Electron Physician* 2015; 7: 1542-1548.
12. Stuebs FA, Schulmeyer CE, Mehlhorn G, et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: A retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 299: 525-532.
13. Waring J, Lindvall C, Umeton R. Automated machine learning: Review of the state-of-the-art and opportunities for healthcare. *Artif Intell Med* 2020; 104: 101822.
14. Zhang L, Guo Y, Chen J, et al. Computer-aided diagnosis of cervical dysplasia using colposcopic images. *Biomed Eng Online* 2020; 19: 66.
15. Xue P, Wang X, Wang W, et al. A deep learning model for detection of cervical intraepithelial neoplasia in colposcopy images. *Med Phys* 2021; 48 (4): 1767-1775.
16. Hu L, Bell D, Antani S, et al. An observational study of deep learning and automated evaluation of cervical images for cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111 (9): 923-932.
17. MobileODT. VisualCheck AI. Available at: <https://www.mobileodt.com/visualcheck>
18. Kuo RYL, Harrison C, Curran TA, et al. Artificial intelligence in fracture detection: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2022; 304 (1): 50-62.
19. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015; 521 (7553): 436-444.
20. Benjamins S, Dhunoo P, Meskó B. The state of artificial intelligence-based FDA-approved medical devices and algorithms: An online database. *NPJ Digit Med* 2020; 3: 118.
21. Rajpurkar P, Chen E, Banerjee O, et al. AI in health and medicine. *Nat Med* 2022; 28 (1): 31-38.
22. Zhou HY, Yu Y, Wang C, et al. A transformer-based representation learning model with unified processing of multimodal input for clinical diagnostics. *Nat Biomed Eng* 2023; 7 (6): 743-755.
23. Aboutalib SS, Mohamed AA, Berg WA, et al. Deep learning to distinguish recalled but benign mammography images in breast cancer screening. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (23): 5902-5909.
24. Cao K, Xia Y, Yao J, et al. Large-scale pancreatic cancer detection via non-contrast CT and deep learning. *Nat Med* 2023; 29 (12): 3033-3043.
25. Xi IL, Zhao Y, Wang R, et al. Deep learning to distinguish benign from malignant renal lesions based on routine MR imaging. *Clin Cancer Res* 2020; 26 (8): 1944-1952.
26. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA* 2016; 316 (22): 2402-2410.
27. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017; 542 (7639): 115-118.

28. Massad LS, Jeronimo J, Katki HA, et al. The accuracy of colposcopic grading for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2009; 13 (3): 137-144.
29. Yang B, Pretorius RG, Belinson JL, et al. False negative colposcopy is associated with thinner cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3. *Gynecol Oncol* 2008; 110 (1): 32-36.
30. Ito Y, Miyoshi A, Ueda Y, et al. An artificial intelligence-assisted diagnostic system improves the accuracy of image diagnosis of uterine cervical lesions. *Mol Clin Oncol* 2022; 16 (2): 27.
31. Yuan C, Yao Y, Cheng B, et al. The application of deep learning based diagnostic system to cervical squamous intraepithelial lesions recognition in colposcopy images. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 11639.
32. Tan X, Li K, Zhang J, et al. Automatic model for cervical cancer screening based on convolutional neural network: a retrospective, multicohort, multicenter study. *Cancer Cell Int* 2021; 21 (1): 35.
33. Bao H, Bi H, Zhang X, et al. Artificial intelligence-assisted cytology for detection of cervical intraepithelial neoplasia or invasive cancer: a multicenter, clinical-based, observational study. *Gynecol Oncol* 2020; 159 (1): 171-178.
34. Russell S, Norvig P. Artificial intelligence: A modern approach. *Choice Reviews Online* 1995; 33 (3): 33.
35. Wiederhold G, McCarthy J. Arthur Samuel: pioneer in machine learning. *IBM J Res Dev* 1992; 36 (3): 329-331.
36. Hierons RM. Machine learning. Tom M. Mitchell. Published by McGraw-hill, maidenhead, U.K., international student edition, 1997. ISBN: 0-07-115467-1, 414 pages. 1999; 9 (3): 191-193.
37. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Commun ACM* 2017; 60 (6): 84-90.
38. Davenport TH, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthcare J* 2019; 6 (2): 94-98.
39. Libbrecht MW, Noble WS. Machine learning applications in genetics and genomics. *Nat Rev Genet* 2015; 16 (6): 321-332.
40. Yu C, Liu J, Nemati Sh. Reinforcement learning in healthcare: A survey. *ACM Comput Surv* 2021; 55 (1): 1-36.
41. Suganyadevi S, Seethalakshmi V, Balasamy K. A review on deep learning in medical image analysis. *Intern J Multimed Inform Retrieval* 2021; 11 (1): 19-38.
42. Sordo M. Introduction to neural networks in healthcare. *OpenClinical* 2002.
43. Zhang T, Li P, Liu P, et al. Cervical precancerous lesions classification using pre-trained densely connected convolutional networks with colposcopy images. *Biomed Signal Process Control* 2020; 55: 101566.
44. Yuan Chunnv, et al. The application of deep learning based diagnostic system to cervical squamous intraepithelial lesions recognition in colposcopy images. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 11639.
45. Cho B, Choi YJ, Lee MJ, et al. Classification of cervical neoplasms on colposcopic photography using deep learning. *Sci Rep* 2020; 10 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70490-4>
46. Vinals R, Vassilakos P, Rad MS, et al. Using dynamic features for automatic cervical precancer detection. *Diagnostics* 2021; 11: 716.
47. Zhang Y, Zall Y, Nissim R, Zimmermann R. Evaluation of a new dataset for visual detection of cervical precancerous lesions. *Expert Syst Appl* 2022; 190: 116048.
48. Peng G, Dong H, Liang T, et al. Diagnosis of cervical precancerous lesions based on multimodal feature changes. *Comput Biol Med* 2021; 130: 104209.
49. Li Y, Chen J, Xue P, et al. Computer-aided cervical cancer diagnosis using time-lapsed colposcopic images. *IEEE Trans Med Imaging* 2020; 39: 3403-3415.
50. Luo Y-M, Zhang T, Li P, et al. MDFI: multi-CNN decision feature integration for diagnosis of cervical precancerous lesions. *IEEE Access* 2020; 8: 29616-29626.
51. Yan L, Li S, Guo Y, et al. Multi-state colposcopy image fusion for cervical precancerous lesion diagnosis using BF-CNN. *Biomed Signal Process Control* 2021; 68: 102700.
52. Chen X, Pu X, Chen Z, et al. Application of EfficientNet-B0 and GRU-based deep learning on classifying the colposcopy diagnosis of precancerous cervical lesions. *Cancer Med* 2023; 12: 8690-8699.
53. Chandran V, Sumithra M, Karthick A, et al. Diagnosis of cervical cancer based on ensemble deep learning network using colposcopy images. *BioMed Res Int* 2021; 2021: 5584004.
54. Zhu X, Li X, Ong K, et al. Hybrid AI-assistive diagnostic model permits rapid TBS classification of cervical liquid-based thin-layer cell smears. *Nature Commun* 2021; 12: 3541.
55. Yue Z, Ding S, Li X, et al. Automatic acetowhite lesion segmentation via specular reflection removal and deep attention network. *IEEE J Biomed Health Inform* 2021; 25: 3529-3540.
56. Liu J, Liang T, Peng Y, et al. Segmentation of acetowhite region in uterine cervical image based on deep learning. *Technol Health Care* 2022; 30: 469-482.

57. Xue P, Tang C, Li Q, et al. Development and validation of an artificial intelligence system for grading colposcopic impressions and guiding biopsies. *BMC Med* 2020; 18: 1-10.
58. Ueda A, Yamaguchi K, Kitamura S, et al. Development of an artificial intelligence-based diagnostic system for the detection of abnormal colposcopic findings. *JCO Glob Oncol* 2023; 9: 82.
59. Miyagi Y, Takehara K, Miyake T. Application of deep learning to the classification of uterine cervical squamous epithelial lesion from colposcopy images. *Mol Clin Oncol* 2019; 11: 583-589.
60. Li Y, Liu Z-H, Xue P, et al. Grand: A largescale dataset and benchmark for cervical intraepithelial neoplasia grading with fine-grained lesion description. *Med Image Anal* 2021; 70: 102006.
61. Zimmer-Stelmach A, Zak J, Pawlosek A, et al. The application of artificial intelligence-assisted colposcopy in a tertiary care hospital within a cervical pathology diagnostic unit. *Diagnostics* 2022; 12: 106.
62. Kim S, Lee H, Lee S, et al. Role of artificial intelligence interpretation of colposcopic images in cervical cancer screening. *Healthcare* 2022; 10: 468.
63. Wu A, Xue P, Abulizi G, et al. Artificial intelligence in colposcopic examination: a promising tool to assist junior colposcopists. *Front Med* 2023; 10: 1060451.
64. Carlos Piñel Pérez, María José Gómez-Roso Jareño. Artificial Intelligence in Colposcopy: Evaluation of Chat-GPT as a Diagnostic and Predictive Support Tool medRxiv 2025.04.19.25326103.

ФЕРТИЛИТЕТ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

проф. г-р Надежда Хинкова, гм^{1, 2}

доц. д-р Добринка Гинчева, дм^{1, 2}

Елица Петкова, г. оз.¹

¹Медицински университет – Плевен

²УМБАЛ Св. Марина – Плевен

ФЕРТИЛИТЕТ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

проф. д-р Надежда Хинкова, дм^{1,2}

доц. д-р Добринка Гинчева, дм^{1,2}

Елица Петкова, д. оз.¹

¹Медицински университет – Плевен

²УМБАЛ Св. Марина – Плевен

ОБЗОР

Карциномът на маточна шийка (КМШ) заема челни места по показателите *заболеваемост и смъртност* в световен мащаб. Различни литературни източници посочват, че в над 85% от новорегистрираните случаи са във възрастовата група на и над 40 години.

Исторически радикалната хистеректомия и тазовото лъчелечение са били основни методи за лечение на ранен стадий на РМШ; тези интервенции, обаче, водят до безплодие. С подобряване на осведомеността и на преживяемостта при подходящо подбрани пациентки все повече се налагат възможностите за запазване на фертилитета, като конизация, широкобримкова ексцизия на зоната на трансформация (LLETZ) и радикална трахелектомия.

Литературни източници съобщават за благоприятни показатели и възможност за бременност след „консервативна“ оперативна интервенция, като процентът на живородените деца варира от 50% до 70%. Увеличават се, обаче, рисковете като цервикална недостатъчност, преждевременно раждане и загуби на плода през втория триместър. При бъдещи бременности се препоръчва наблюдение на рискова бременност и извършване на серклаг.

Увод

Карциномът на маточна шийка (РМШ) съответства на четвъртата причина за заболяемост и смъртност от рак при жени в световен мащаб.¹ В света през 2022 г. са регистрирани приблизително 662 044 случая (стандартизирана по възраст честота: 14.12 на 100 000) и 348 709 смъртни случая (стандартизирана по възраст смъртност: 7.08 на 100 000). Над 85% от новорегистрираните и над 90% от смъртните случаи са във възрастовата група на и над 40 години

(късно начало), което показва световната концентрацията на случаи с РМШ. Тези показатели са съответно 10 и 20 пъти по-високи в сравнение с групата на ранно начало (0-39 години).² По последни данни на GLOBOCAN за 2022 г. ASIR (индекс на заболяемост и смъртност от КМШ) е с най-голямо увеличение в България (1.6% през периода 1993-2013 г.), Латвия (1.4% през периода 1983-2012 г.) и Литва (1.2% през периода 1978-2012 г.). За разлика от това най-големи намаления на ASIR са наблюдавани в Бразилия (-6.1% през периода 1993-2012 г.), Чили (-5.5%

през периода 1998-2012 г.) и Полша (-4.6% през периода 1998-2012 г.). Тези открития подчертават потенциалните различия в достъпа до здравеопазване и програмите за ранна диагностика в различните региони и страни. По отношение на възрастово-стандартизираната смъртност (ASMR) най-голямо увеличение се наблюдава в Испания (2.0% през периода 1951-2017 г.), България (1.7% през периода 1964-2018 г.) и Латвия (0.7% през периода 1980-2018 г.). Най-голямо намаление на ASMR е регистрирано в Чили (-3.8% през периода 1984-2018 г.), Коста Рика (-3.5% през периода 1985-2017 г.) и Канада (-3.3% през периода 1950-2017 г.). Различия в степента на обхвата на ваксинацията и скрининга между регионите и страните са причините за тези показатели.

Повишена тенденция в заболяемостта и смъртността от КМШ се наблюдава както в страни с ниски доходи като Уганда, но и в някои страни с високи или средни доходи като Ирландия, България, Латвия, Литва, Израел, Украйна и Турция, особено при млади жени. Причини за тази възходящата тенденция е свързана с комбинация от редица фактори. Първо, висока честота на излагане на високорискова инфекция с човешки папиломавирус (HPV) 16/18; предвижда се, че разпространението на HPV 16/18 сред жени с КМШ е съответно 80.3% в България, 79.5% в Израел, 74.2% в Ирландия, 74.0% в Украйна и 70.0% в Латвия. Друг фактор е прилагането на подобрени скринингови методи и диагностика на предраковите състояния на маточна шийка; за 2019 г. проведеният скрининг за КМШ в тези страни е 68% в България, 61% в Израел, 58% в Латвия, 57% в Украйна, които са по-високи стойности от средните нива за скрининг за света 36%.³ Трети фактор е разпространението на HPV в света при по-млади жени с нормална цервикална цитология, което е значително по-високо, отколкото при по-възрастни жени; тенденцията за нарастване на разпространение на HPV при по-млади жени се определя от по-ранна възраст на първи сексуален контакт, промискуитет и неадекватна употреба на презервативи при младото население. Друга причина е бимодалната U-образна крива на разпространение на високорисков HPV 16/18 с напредване на възраст-

та; на възраст от 15 до 24 години голяма част от жените са HPV-позитивни, но при тях поради относително силен имунитет се наблюдава самоочистване от инфекцията; при втория пик на разпространение след 40-годишна възраст имунитетът на жените се снижава значително и елиминирането на HPV става относително по-трудно. Всички тези факти водят до препоръка за допълнителна оценка чрез колпоскопия с биопсия за жени на средна и над средна възраст с отрицателен Pap-тест, но с положителен HPV 16/18 тест.¹² Още една причина за повишаване честотата на РМШ в страни със среден и висок доход може би е мигриране на население от страни с ниски доходи с недобре функциониращ скрининг и недобра функционираща система за ваксинация при по-млади жени.

В световен мащаб РМШ е от малкото заболявания с тенденция за нарастване, въпреки че е предотвратим и лечим, стига да се открие рано и да се лекува ефективно. Наблюдаваните смъртни случаи за 2022 г. (94%) са в страни с ниски и средни доходи, при които достъпа до здравни услуги е ограничен, а скринингът и лечението не са ограничени или неадекватни. През август 2020 г. Световната здравна организация (WHO) прие Глобална стратегия за елиминиране на РМШ 90-70-90, формулирайки няколко постулата: (1) визия за свят, в който КМШ е елиминиран като проблем на общественото здраве; (2) праг от 4 на 100 000 жени-години за елиминиране като проблем на общественото здраве; (3) цели 90-70-90, които трябва да бъдат постигнати до 2030 г., за да могат страните да поемат по пътя към елиминиране на РМШ чрез: 90% от момичетата да са напълно ваксинирани с HPV ваксина до 15-годишна възраст; 70% от жените да се изследват с високоефективен тест до 35-годишна възраст и отново до 45-годишна възраст; 90% от жените, при които е установено заболяване на маточна шийка, да получат лечение (90% от жените с предрак да се лекуват, 90% от жените с инвазивен карцином да се лекуват); (4) математически модел, който да илюстрира следните междинни ползи от постигането на целите 90-70-90 до 2030 г. в страните с ниски и по-ниски от средните доходи: средната честота на КМШ ще спадне с 42% до 2045 г. и с

97% до 2120 г., предотвратявайки над 74 милиона нови случая; средният кумулативен брой на предотвратените смъртни случаи от КМШ ще бъде 300 000 до 2030 г., над 14 милиона до 2070 г. и над 62 милиона до 2120 г.⁴

Карцином на маточна шийка и фертилитет

Карциномът на маточна шийка остава едно от най-честите злокачествени заболявания, засягащи жените в репродуктивна възраст. С нарастващата достъпност на рутинния скрининг и ваксинация срещу HPV все повече случаи вече се диагностицират в ранен стадий (*in situ*, IA1, IA2 до IB1 по FIGO) и често засягат жени в репродуктивна възраст. В резултат на това запазването на фертилитета, без да се компрометира онкологичната безопасност, се превърна в ключов приоритет при лечението на млади жени с желание за бъдещо раждане.

Исторически погледнато, радикалната хистеректомия и тазовото лъчелечение са били основните методи за третиране на ранен стадий на РМШ. Тези интервенции, обаче, водят до безплодие. С подобряване на осведомеността и на преживяемостта при подходящо подобрени пациентки все повече се налагат възможностите за запазване на фертилитета чрез конизация, широкобримкова ексцизия на зоната на трансформация (LLETZ) и радикална трахелектомия.

По статистически данни 37% от пациентките с новодиагностициран КМШ са на възраст под 45 години и желаят лечение, целящо запазване на фертилитета. Съвременният терапевтичен подход в ранен стадий се асоциира с по-малко радикални хирургични подходи. Традиционното лечение, като радикална хистеректомия с тазова лимфна дисекция и/или лъчелечение, води до необратима загуба на фертилитет.⁵ Въпреки това съхраняващите фертилитета процедури се очертават като терапевтични алтернативи за строго подобрени пациентки, без да се нарушават онкологичните принципи за безопасност.

Конизацията с интактни резекционни линии е терапевтичен избор при жени с карцином *in situ* и с КМШ в стадий IA1 без инвазия в лимфова-

скуларното пространство. Тя предлага отличен контрол на заболяването и запазва матката и маточната шийка. При пациентки в стадий IA2 до IB1 (с тумори ≤ 2 cm и без данни за засягане на лимфни възли) радикалната трахелектомия (чрез вагинален, абдоминален или минимално инвазивен подход), комбинирана с тазова лимфаденектомия или биопсия на сентинелен лимфен възел, се е превърнала в широко приета възможност за запазване на фертилитета. Последни данни сочат, че консервативното лечение след неоадювантна химиотерапия може да бъде осъществимо и при пациенти с тумори > 2 cm, въпреки че този подход все още се счита за изследователски и трябва да бъде ограничен до специализирани центрове за клинични изпитвания.

Репродуктивните резултати след съхраняваща фертилитета операция като цяло са благоприятни, като процентът на забременяване варира от 40% до 70%. Въпреки това жените, подложени на трахелектомия, са изложени на повишен риск от акушерски усложнения, особено от цервикална инсуфициенция и преждевременно раждане. Поради това задълбоченото предоперативно консултиране и внимателното акушерско наблюдение по време на бременността са от съществено значение.

Лечението на ранен стадий на КМШ при жени в детеродна възраст изисква цялостен, мултидисциплинарен подход. Решенията за лечение трябва да бъдат индивидуализирани въз основа на характеристиките на тумора, хистологичния вариант, стадирането, репродуктивните цели и предпочитанията на пациентите, като се гарантира както онкологична ефикасност, така и запазване на репродуктивния потенциал.

Въздействие на КМШ върху фертилитета

Макар че самият КМШ не нарушава пряко фертилитета и хормоналния статус, стандартните лечения, като радикална хистеректомия и тазово лъчелечение, са свързани с трайна загуба на фертилитет. Ето защо при млади жени, диагностицирани в ранен стадий, е от съществено значение да се балансира онко-

логичната безопасност с репродуктивните резултати.

Възможностите за лечение, щадящо фертилитета, са различни.

- **Конизация.** Подходяща е избрани пациенти със заболяване в стадий IA1 без инвазия в лимфоваскуларното пространство. Тя предлага отлични онкологични резултати при запазване на фертилитета.
- **Радикална трахелектомия.** Представлява утвърдена възможност при стадии IA2 до IB1 (размер на тумора < 2 cm), особено при липса на засягане на тазови лимфни възли.
- **Картографиране на сентинелни лимфни възли и тазова лимфаденектомия.** Тези техники се използват за точно определяне на стадия на заболяването, като същевременно заболяемостта се свежда до минимум.
- **Неоадювантна химиотерапия, последвана от консервативна хирургия.** Нов подход при големи тумори (> 2 cm) при високо селектирани пациенти, целящ намаляване на размера на тумора и позволяващ щадяща фертилите-та операция.

Репродуктивни резултати. Проучванията съобщават за благоприятни показатели за възможност за бременност след „консервативна“ операция, като процентът на живородени деца варира от 50% до 70%. Увеличават се, обаче, рисковете като цервикална недостатъчност, преждевременно раждане и загуба на плода през втори триместър. При бъдещи бременности се препоръчва наблюдение на рискова бременност и извършване на серклагж.

Мултидисциплинарен подход. Запазването на фертилитета при КМШ изисква мултидисциплинарен подход, включващ онкогинеколози, специалисти по асистирана репродукция и акушери с опит в наблюдението на високо рискова бременност. От първостепенно значение е индивидуалното планиране на лечението въз основа на характеристиките на тумора, хистологичния вариант, възрастта на пациентката, желанието за бъдеща бременност и онкологичната безопасност.

Литературен обзор

През последните десетилетия лечението на ранен стадий на КМШ претърпя значителна еволюция, особено по отношение на запазването на фертилитета. Многобройни проучвания са изследвали безопасност, ефикасност и репродуктивни резултати на консервативни хирургични подходи, целящи да балансират онкологичния контрол с възможност за бъдещо раждане на деца.

Широка бримкова ексцизия в зона на трансформация (LLETZ) и фертилитет. Това е широко използвана амбулаторна процедура за ексцизия на цервикална интраепителна неоплазия, която се прилага при лечението на карцином *in situ* и ранен микроинвазивен КМШ, особено в стадий IA1 по FIGO. Ролята ѝ в онкологичното лечение се подкрепя от данни, показващи висок процент на пълна ексцизия и нисък процент на рецидиви. Според проучване на Kyrgiou *et al.* (2006), LLETZ предлага сравними онкологични резултати с конизация при подходящо подбрани пациенти, като същевременно е по-малко инвазивен метод и запазва целостта на маточната шийка. Въпреки това остават опасения относно въздействието ѝ върху акушерските резултати.⁶ Десет години по-късно голям метаанализ на същата група установява, че при жени, подложени на LLETZ, може да има леко повишен риск от преждевременно раждане, особено когато се отстранява голям обем тъкан. Поради това LLETZ може да се счита за възможност за запазване на фертилитета при много ранен стадий на заболяването, но потенциалните рискове за бъдещи бременности трябва да се обсъждат с пациентите като част от информираното съгласие.⁷

Конизация при микроинвазивен КМШ. Интервенцията е широко приета като първи избор на лечение при карцином *in situ* и КМШ в стадий IA1 по FIGO без инвазия в лимфоваскуларното пространство. Проучване на Bentivegna *et al.* (2016) съобщава за отлични онкологични резултати и висок процент на спонтанно зачеване при жени, лекувани само с конизация. Честотата на рецидиви е постоянно ниска (< 1%), което подкрепя нейната безопасност и благоприятни фертилни резултати.⁸

Радикална трахелектомия. Описана е за първи път от *Dargent et al.* през 90-те години на миналия век и се е превърнала в стандартна възможност за запазване на фертилитета при жени с тумори в стадий IA2 до IB1 с диаметър ≤ 2 cm. Няколко големи ретроспективни и проспективни проучвания демонстрират нейната онкологична безопасност. *Plante et al.* (2015 г.) съобщават за честота на рецидиви (приблизително 4%) и болест-специфична преживяемост (БСП) (над 95%) при строго подбрани пациенти.⁹ Метаанализ на *Rob et al.* (2011 г.) установява честота на забременяване от 55% до 70%, като процентът на живородени деца е около 65%, въпреки че цервикалната стеноза и загубите във втори триместър остават проблемни.¹⁰

Картографиране на сентинелни лимфни възли (СЛВ) и минимално инвазивни подходи. Добавянето на картографиране на СЛВ повишава безопасността на запазващата фертилитета хирургия чрез по-точно откриване на микрометастази и намаляване на необходимостта от пълна тазова лимфаденектомия. Последни проучвания (SENTICOL) потвърждават точността и прогностичната стойност на биопсията на СЛВ при ранен стадий на КМШ. Минимално инвазивните хирургични подходи, включително роботизираната радикална трахелектомия, показват сравними онкологични резултати с по-ниска заболяемост, въпреки че данните за дългосрочния фертилитет остават ограничени.^{11, 12}

Неоадювантна химиотерапия (ХТ) и консервативна хирургия. При пациенти с тумори с размери > 2 cm неоадювантната ХТ, последвана от консервативна хирургия, се проучва като алтернативна стратегия, щадяща фертилитета. Многоцентрово проспективно проучване на *Maneo et al.* (2011 г.) показва обещаващи резултати, като при повечето пациенти е постигнато намаляване на тумора, което позволява по-малко радикална операция. Безопасността и дългосрочната ефикасност на този подход, обаче, се нуждаят от допълнително потвърждение чрез рандомизирани проучвания.¹³

Акушерски съображения и дългосрочно проследяване. Въпреки че много жени са в състояние да заченат след щадящо фертилитета лечение на КМШ, акушерските усложнения са

чести. Проучването на *Marchiole et al.* (2012 г.) подчертава повишен риск от спонтанен аборт, преждевременно раждане и раждане с Цезарово сечение след трахелектомия. Често се препоръчват превантивни мерки, като цервикален серкляж и внимателно акушерско наблюдение. Дългосрочното наблюдение също е от решаващо значение, тъй като рецидивите могат да се появят няколко години след лечение.¹⁴

В обобщение, настоящата литература потвърждава осъществимостта и безопасността на щадящото фертилитета лечение при ранен стадий на КМШ при избрани пациентки. Необходими са точно стадиране, мултидисциплинарна координация, продължаващи изследвания, включително проспективни проучвания и данни от дългосрочно проследяване, за да се прецизират критериите за подбор на пациентки и да се оптимизират репродуктивните и онкологичните резултати.

Ефекти от ексцизионни процедури върху цервикален канал и бременност

Ексцизионните процедури на маточната шийка (LLETZ и конизация) са ефективни, но не са лишени от усложнения, особено когато се отстранява значителна част от цервикалната тъкан. Една от най-значимите анатомични последици е промяната или заличаването на цервикалния канал, което може да повлияе негативно върху бременността.

Цервикалната стеноза (патологично стеснение на ендоцервикалния канал), се среща при 3-10% от жените след ексцизионни процедури, въпреки че честотата варира според дълбочина на ексцизията и използваната техника.^{15, 16} Когато се отстраняват повече от 10-15 mm цервикална тъкан, рискът от стесняване на канала и последваща фиброза се увеличава значително. По-често се съобщава за стеноза след конизация в сравнение с LLETZ, което се дължи на извършените по-големи и по-дълбоки резекции.¹⁷ Облитерацията на цервикалния канал може да доведе до нарушен транспорт на сперматозоиди, вторична аменорея, хематометра, дисменорея и дори безплодие. В някои случаи

цервикалната слуз също може да бъде намалена или да липсва, което допълнително възпрепятства естественото зачеване. Въпреки че при някои пациенти стенозата на маточната шийка е безсимптомна, тя може да представлява механична пречка за зачеване или за трансфера на ембриони по време на процедурите за асистирана репродукция.

Диагнозата на цервикалната стеноза обикновено се основава на клинични симптоми, неуспешна дилатация на маточната шийка или образни изследвания, показващи заличаване на цервикалния канал или разширяване на маточната кухина. Сонохистерографията и магнитно-резонансната томография (МРТ) могат да помогнат при оценка на проходимостта на канала и достъпността на ендометриума.

Възможностите за лечение включват цервикална дилатация, често под ултразвуков контрол, или хирургична реканализация. При рецидивиращи или рефрактерни случаи може да се обмисли поставянето на временен вътрематочен катетър или стент за поддържане на проходимостта. Според екипа на *Oliveira et al.* при пациенти, подложени на асистирана репродукция, трансмиометриалният трансфер на ембриони може да се използва като алтернатива при тежки случаи на цервикална обструкция.¹⁸

Като се имат предвид потенциалните дългосрочни репродуктивни последици, хирургичните техники трябва да се стремят към минимизиране на дълбочината на ексцизията, когато това е безопасно от онкологична гледна точка, особено при жени, желаещи бъдеща бременност. Предоперативното консултиране и индивидуалното планиране са от съществено значение за успеваемостта.

Фертилитет и бременност при КМШ в стадий IA1

Стадий IA1 представлява най-ранното инвазивно заболяване, характеризиращо се с микроскопска инвазия на дълбочина под 3 mm и хоризонтално разпространение под 7 mm. Поради минималната инвазия в стромата и изключително ниският риск от инвазия в лимфоваскуларно-

то пространство запазването на фертилитета често е ключов фактор при лечението на жени в репродуктивна възраст, диагностицирани с този стадий.

Възможност за запазване на фертилитет. При пациентки с КМШ в стадий IA1 без лимфоваскуларна инвазия консервативното лечение чрез щадящи фертилитета процедури се счита за безопасно и ефективно. Основна процедура за запазване на фертилитета е конизация. Този метод позволява пълно изрязване на лезията с хистопатологична оценка на границите. Когато се потвърдят интактни резекционни линии и липсва лимфоваскуларна инвазия, конизацията се свързва с отлични онкологични резултати. В избрани случаи може да се обмисли сепмпа трахелектомия, въпреки че тя е по-често показана при малко по-напреднали стадии (напр. IA2).

Онкологична безопасност. Рискът от рецидив след консервативно лечение при КМШ в стадий IA1 е изключително нисък, особено когато хирургичните граници са чисти и липсва лимфоваскуларна инвазия. Дългосрочното проследяване, включващо цитологични изследвания и HPV-тестове, е от съществено значение за качеството на живот.

Резултати за бъдеща бременност. Жените, които се подлагат на щадяща фертилитета операция в стадий IA1, обикновено запазват фертилитета си. Въпреки това конизацията, особено ако се повтаря или включва отстраняване на голям обем цервикална тъкан, може да увеличи риска от акушерски усложнения като цервикална недостатъчност, спонтанен аборт през втори триместър и преждевременно раждане. Тези рискове налагат внимателно акушерско лечение, включително наблюдение на маточната шийка и, когато е подходящо, поставяне на серклаг.¹⁹⁻²¹ При подходящ подбор на пациентки и щателно проследяване запазването на фертилитета при КМШ в стадий IA1 е възможно и безопасно. Мултидисциплинарно консултиране с участие на онкогинеколози и специалисти по репродуктивна медицина е от решаващо значение за оптимизиране на онкологичните и репродуктивните резултати.

Фертилитет и бременност при КМШ в стадий IA2

Стадий IA2 се определя от микроскопска инвазия в стромата на дълбочина между 3 и 5 mm и хоризонтално разпространение не по-голямо от 7 mm. Въпреки че все още се класифицира като микроинвазивно заболяване, стадий IA2 носи леко повишен риск от метастази в лимфни възли и рецидив в сравнение със стадий IA1, особено когато е налице лимфоваскуларна инвазия. Поради това запазването на фертилитета в тази група изисква по-предпазлив и индивидуализиран подход.

Възможности за запазване на фертилитет. Радикална трахелектомия с тазова лимфаденектомия е най-широко приетата възможност за запазване на фертилитет при стадий IA2. Тази процедура включва отстраняване на маточната шийка, горната част на влагалището и параметриалната тъкан, като се запазва тялото на матката. Обикновено се извършва чрез вагинален, абдоминален или минимално инвазивен подход. Показана е за пациенти с тумори ≤ 2 cm и без рентгенологични или интраоперативни данни за засягане на лимфни възли. При строго селектирани случаи без лимфоваскуларна инвазия и ясни граници след диагностична LLETZ може да се обмисли конизация с биопсия на СЛВ или тазова лимфаденектомия. Този подход, обаче, продължава да бъде дискутабилен в стадий IA2 и трябва да бъде предприеман за пациенти, включени в клинични проучвания или за такива, които отказват по-радикално лечение.

Онкологични резултати. Когато са подбрани пациентите, подложени на съхраняваща фертилитета хирургия при стадий IA2, показват благоприятни онкологични резултати, като честотата на рецидиви е под 5%. Наличие на лимфоваскуларна инвазия, по-голям размер на тумора или позитивни лимфни възли, обаче, са противопоказания за консервативно лечение.

Репродуктивни резултати. След радикална трахелектомия са възможни успешни бременности, въпреки че процентът на забременели жени може да е по-нисък в сравнение с обща популация. Рискът от спонтанен аборт през втори триместър и преждевременно раждане е зна-

чителен по-висок поради скъсяване на шийката на матката и механична недостатъчност. За запазване на бременността често се прилагат проследяване на рискова бременност, цервикален серклаг и прогестеронова терапия.²²⁻²⁴

Резултати за бъдеща бременност. Запазването на фертилитет при КМШ в стадий IA2 е възможно, но изисква строга онкологична оценка и специализиран хирургичен опит. Радикалната трахелектомия остава „златен стандарт“ за щадящо фертилитета лечение, предлагайки баланс между онкологична безопасност и репродуктивен потенциал. Индивидуалният подход преди лечение, клиничните индикации и предпочитанията на пациентите са от съществено значение за бъдещето на пациентите.

Запазване на фертилитет при КМШ в стадий IB1

Стадий IB1 се характеризира с клинично видими лезии с най-голям размер ≤ 2 cm (според класификацията на FIGO от 2018 г.) или с лезия, ограничена до маточна шийка с дълбочина на инвазия > 5 mm. Макар да е ранно заболяване, стадий IB1 представлява по-голям онкологичен риск в сравнение с микроинвазивните стадии поради повишената вероятност от лимфоваскуларна инвазия и метастази в лимфни възли. Въпреки това щадящото фертилитета лечение остава жизнеспособна възможност за внимателно подбрани пациенти.

Възможности за запазване на фертилитет. Радикална трахелектомия с оценка на тазови лимфни възли (чрез биопсия на СЛВ или пълна тазова лимфаденектомия) е стандартна фертилитет-съхраняваща процедура при стадий IB1. Може да се извърши вагинално, абдоминално или лапароскопски в зависимост от опита на хирурга и характеристиките на пациента. Трахелектомия с лимфаденектомия може да се обмисли при тумори < 2 cm при пациентки без лимфоваскуларна инвазия и благоприятна хистология (например плоскоклетъчен карцином или аденокарцином без високорискови характеристики). Тези по-малко радикални процедури се проучват в проспективни проучвания, като например проучванията SHAPE и ConCerv.²⁵

Критерии за запазване на фертилитета. Кандидатите трябва да бъдат внимателно оценени, за да се гарантира: размер на тумора ≤ 2 cm; липсват данни за метастази в лимфните възли; липса на засягане на параметриум; отрицателни ендоцервикални граници и липса на лимфоваскуларна инвазия. Предоперативно извършена МРТ и интраоперативна оценка на лимфни възли са от решаващо значение за точното определяне на стадия.

Онкологична безопасност. Когато се спазват строги критерии за избор на пациенти, честотата на рецидиви след радикална трахелектомия при стадий IB1 остава ниска – обикновено под 5%. Въпреки това онкологичните резултати са по-лоши, ако критериите се разширят до тумори с размери > 2 cm или с високорискови характеристики.

Репродуктивни резултати. След радикална трахелектомия процентът на забременели жени варира от 40% до 70%, въпреки че рисковете от спонтанен аборт през втори триместър и преждевременно раждане са повишени поради променена анатомия на маточната шийка. Обикновено се препоръчват серклагж, прогестеронова терапия и внимателно наблюдение на майката и плода. Раждането обикновено се извършва чрез Цезарово сечение, за да се сведе до минимум рискът от руптура на матката или травма на маточната шийка.²⁶⁻²⁸

Запазването на фертилитета при КМШ в стадий IB1 е възможно при добре подбрана група пациенти. Радикалната трахелектомия остава крайъгълен камък на консервативното хирургично лечение, предлагайки баланс между онкологична безопасност и репродуктивен потенциал. Мултидисциплинарна оценка и застъпено консултиране са от съществено значение за насочване на решенията за лечение и очакванията по отношение на фертилитета и акушерските резултати.

Транспозиция на яйчници

Съвременен подход при млади жени с КМШ, желаещи запазване на овариалната функция и хормоналния баланс, е интраоперативна транспозиция на яйчниците. По правило паци-

ентки с локално напреднал КМШ обикновено подлежат на адювантно лъчелечение със или без брахитерапия и/или химиотерапия. Стандартната лъчелечебна доза предизвиква хипофункция на яйчниците и ниски нива на полови хормони. Това води до характерни за преждевременна менопауза симптоми като вазомоторни и урогенитални оплаквания, атрофия на външни полови органи, остеопороза и дългосрочни сърдечносъдови усложнения.

Транспозицията на яйчниците е хирургична интервенция, която се извършва след подписано информирано съгласие. Необходимо е и предоперативно изследване на яйчниковия резерв. Цели промяна на локализацията на яйчниците латерално и над тазовия вход, като се избягва увреждане на кръвотока на овариалните съдове.²⁹ *Винонто et al.* наблюдават 1377 жени с КМШ, на които е извършена транспозиция на яйчници и е проведено адювантно лъчелечение. Резултатите показват, че яйчниковата функция е запазена при 61.7% от тях. Възрастта на пациентите и предоперативните нива на яйчниковия резерв са от решаващо значение за успеваемостта.³⁰

Криопрезервация на ооцити, ембриони и овариална тъкан

Млади пациентки, които не са подходящи за нито една от обсъдените опции за съхранение на фертилитета, е важно да бъдат насочени към специалисти по репродуктивна медицина, за да се обсъдят алтернативни методи на асистиран репродуктивни технологии (АРТ). Запазването на фертилитета може да се осъществи чрез криоконсервация на зрели яйцеклетки, ембриони или на яйчникова тъкан (когато се налага постоперативна химиотерапия). Преди оперативно лечение и след обсъждане на вариантите с пациентката е възможно да се извърши контролирана овариална хиперстимулация (КОХ), яйчникова пункция и замразяване на яйцеклетки или ембриони. В проучване, оценяващо дългосрочния репродуктивен изход след предоперативна КОХ при пациентки с гинекологични онкологични заболявания, 17 от 68 жени (25%) са използвали замразени яйцеклетки/ембриони в интервал средно от 36 месеца, а честотата на живо раждане е 58.8%.³¹

Криоконсервацията на овариална тъкан е иновативна процедура. При нея се извлича и замразява кортикалната част на яйчника, която по-късно, след приключване на лечението, може да бъде трансплантирана обратно с цел възстановяване на хормоналната функция и фертилитета. Процедурата се извършва лапароскопски, като запазената кортикална овариална тъкан може да се трансплантира върху остатъчния яйчник, по тазовите стени, подкожно или интрамускулно. Съвременни проучвания показват, че раждания на живо дете в такива случаи достигат честота 28%, а средната продължителност на функцията на присадката е около 2.5 години.³² Необходими са допълнителни изследвания за постигане на консенсус по отношение на оптимален размер на автотрансплантирана яйчникова тъкан и идеалното място на трансплантация.

Важно е да се отбележи, че при пациентки с КМШ честотата на реализираните бременности и родени деца е по-ниска, в сравнение с другите локализации на гениталните неоплазми, и една от основните причини за това са фиброзни промени в матката, причинени от лъчелечение.³³

Литература

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313.
- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8 (2): e191-e203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6. Epub 2019 Dec 4.
- Brisson M, Kim JJ, Canfell K, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet* 2020; 395 (10224): 575-590.
- Goal 3: ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages. target 3.4: by 2030, reduce by one third premature mortality from non-communicable diseases through prevention and treatment and promote mental health and well-being. indicator 3.4.1: mortality rate attributed to cardiovascular disease, cancer, diabetes or chronic respiratory disease. Feb 10. 2017.
- Viale PH. The American Cancer Society's Facts & es: 2020 Edition. *J Adv Pract Oncol* 2020; 11: 135-136.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *BJOG* 2006; 113 (12): 1370-1380.
- Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskeva M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical pre-invasive and early invasive disease according to cone depth: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: i3633.
- Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer. *Ann Oncol* 2016; 27 (9): 1654-1661.
- Plante M, Renaud MC, François H, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An update. *Gynecol Oncol* 2015; 138 (2): 335-339.
- Rob L, Charvat M, Robova H, et al. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17 (1): 304-310.
- Lécuru F, McCormack M, Hillemanns P, et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: Gynaecological Cancer Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-GCG) study. *Eur J Cancer* 2013; 49 (5): 1053-1061.
- Lecuru FR, McCormack M, Hillemanns P, et al. SENTINEL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29 (4): 829-834. doi: 10.1136/ijgc-2019-000332. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30898938; PMCID: PMC7445752.
- Maneo A, Colombo N, Maggioni A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery in cervical cancer: A promising approach in young women. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 (4): 776-780.
- Marchiole P, Tigaud JD, Costantini S, et al. Clinical insight into fertility after trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2012; 124 (3): 404-409.
- Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: Cold knife, laser, and LLETZ. *Gynecol Oncol* 1994; 54 (2): 175-179.
- Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96 (9): 1054-1060.
- Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (2 Pt 1): 309-313.

18. Oliveira JB, Baruffi RL, Petersen CG, et al. Transmyometrial embryo transfer in patients with difficult embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21 (10): 395-397.
19. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. FIGO Cancer Report 2018: Cervical Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143 (Suppl 2): 22-36.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. Version 1.2025.
21. Covens A, et al. Conization of the cervix can be considered a definitive treatment for stage IA1 cervical carcinoma with negative margins. *Gynecol Oncol* 2001; 81 (1): 11-16.
22. Plante M. Fertility-preserving options for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 139 (3): 515-520.
23. Kim CH, et al. Oncologic outcomes of fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2021; 32 (4): e58.
24. Gien LT, et al. Fertility-sparing surgery in early cervical cancer: Oncologic and fertility outcomes. *Curr Oncol Rep* 2014; 16 (12): 409.
25. Ramirez PT, et al. SHAPE trial (Gynecologic Cancer InterGroup): A prospective randomized study comparing radical versus simple hysterectomy for early-stage low-risk cervical cancer. [Ongoing study — preliminary data cited in conferences]
26. Bentivegna E, et al. Oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: A systematic review. *Lancet Oncol* 2016; 17 (6): e240-e253.
27. Cibula D, et al. Abdominal radical trachelectomy in fertility-sparing treatment of early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 (8): 1407-1411.
28. Nam JH, et al. Fertility-sparing surgery for young women with early-stage cervical cancer: Radical trachelectomy and its alternatives. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (2): 120.e1-7.
29. Laios A, Otify M, Papadopoulou A, et al. Outcomes of ovarian transposition in cervical cancer; an updated meta-analysis. *BMC Womens Health* 2022; 22: 305.
30. Buonomo B, Multinu F, Casarin J, et al. Ovarian transposition in patients with cervical cancer prior to pelvic radiotherapy: A systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31: 360-370.
31. Tsonis O, Kopeika J. Fertility preservation in patients with gynaecologic malignancy: Response to ovarian stimulation and long-term outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023; 290: 93-100.
32. Khattak H, Malhas R, Craciunas L, et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for preserving reproductive and endocrine function: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2022; 28: 400-416.
33. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 482968.

проф. д-р Явор Корновски, дмн

МБАЛ СВ. Анна – Варна

ПРЕДОПЕРАТИВНА КОНИЗАЦИЯ В РАНЕН СТАДИЙ – МУЛТИМОДАЛНА СТРАТЕГИЯ

проф. д-р Явор Корновски, дмн

МБАЛ Св. Анна – Варна

ОБЗОР

Конизацията, освен диагностична и лечебна процедура, може да бъде предоперативна, т.е. да предшества минимално инвазивна (роботизирана или лапароскопска) радикална хистеректомия с тазова лимфна дисекция при ранен карцином на маточна шийка (КМШ) (стадий IB1 стадий по FIGO/размер до 2 cm). В този стадий при жени с незавършена репродукция конизацията в комбинация с лапароскопска лимфна дисекция може да се прилага като лечебен подход с оптимални онкологични и репродуктивни резултати.

Увод

Конизацията е хирургична процедура, при която се изрязва (ексцизира) част от маточната шийка и цервикалния канал под формата на конус и се кюретира цервикалния канал с цел хистологично изследване. В зависимост от начина, по който се извършва тази ексцизия различаваме следните видове кониция: скалпелна конизация (извършва се със скалпел), електроконизация (извършва се с електронож) и лазерна конизация (извършва се с CO2 лазер). В тези случаи конизацията е диагностична.

Диагностични цели на конизацията

Целите на интервенцията са доказване на инвазивен или микроинвазивен карцином на маточна шийка (КМШ) или установяване на

състоянието на резекционните линии (засягане или не от ракови или предракови клетки). Важно условие при техническото изпълнение на конизацията е да се включи цялата зона на трансформация (ZT) в следоперативния хистологичен препарат (спесимен).

Индикации за конизация

- Колпоскопски данни за инвазия или микроинвазия;
- Хистологични данни за карцином *in situ* от друго хистологично изследване (щипкова биопсия или цервикален кюретаж);
- Неясни данни за инвазия от прицелна биопсия при липсващи клинични данни за инвазивен карцином.

Освен диагностична, конизацията може да бъде и терапевтична, т.е. тази процедура освен

че поставя хистологична диагноза, се оказва дефинитивно лечебна.

Конизацията е метод за диагноза и лечение на КМШ стадии IA по класификацията на FIGO (т.нар. микроинвазивен карцином).¹ Според тази система микроинвазивният карцином се дефинира при хистологично доказване на ракови клетки с максимална инфилтрация в стромата до 5 mm и размер на хоризонтално разпространение не по-голямо от 7 mm. От своя страна, стадий IA се разделя на стадий IA1 и IA2 в зависимост от това дали дълбочината на стромна инфилтрация е до 3 mm (IA1) или от 3-5 mm (IA2).¹

След като се извърши конизация хистологичният препарат се изпраща за изследване, чиято цел е да определи: дълбочина на инвазия на раковите клетки (в mm); широчина на тумора (в mm); диференциация на тумора; лимфоваскуларна инвазия (LVSI), т.е. наличие на туморни емболи; състояние на резекционните линии; наличие на туморни или диспластични клетки в кюретажния материал от цервикалния канал.¹

Според алгоритмите на ESGO за поведението след конизация в зависимост от хистологичните параметри са възможни два варианта. Първият е, когато резекционните линии са засегнати от ракови клетки и/или има наличие на диспластични клетки в ендцервикалния кюретаж. В тези случаи се препоръчва повторна конизация (реконизация) или модифицирана радикална хистеректомия (тип B/клас 2) със или без тазова лимфна дисекция/сентинелна лимфна дисекция. Индикацията за лимфна дисекция е установяването на лимфоваскуларна инвазия (LVSI). Вторият вариант е наличие на чисти резекционни линии и негативен ендцервикален кюретаж за дисплазия. В тези случаи според стадия по FIGO (IA1 и IA2) и наличие или липса на LVSI се препоръчва различни подходи. При стадий IA1 и негативна LVSI се препоръчва конизация (органосъхраняваща опция) или семпла хистеректомия (вагинална, абдоминална, лапароскопска, роботизирана). При стадий IA1 с позитивна LVSI или стадий IA2 се препоръчва конизация или радикална трахелектомия и сентинелна лапароскопска или роботизирана тазова лимфна дисекция (органосъхраняваща хирургия). Друга

опция е радикална хистеректомия клас 2 (тип B) и тазова лимфна дисекция.

Следователно конизацията, освен диагностична, може да бъде и лечебна процедура при следните хистологични параметри: чисти резекционни линии; липса на диспластични клетки в материала от ендцервикалния кюретаж; стадии IA1 по FIGO (туморна инфилтрация в стромата до 3 mm).¹ Ако се установи LVSI, конизацията се комбинира с минимално инвазивна тазова лимфна дисекция.¹ В тези случаи интервенцията се превръща в органосъхраняваща опция за лечение на микроинвазивен КМШ, която е подходяща за жени в хетерогенна възраст, които не са раждали или такива, които не са завършили репродуктивните си планове.

Метаанализ от 2023 г. проучва онкологичната безопасност и репродуктивни резултати след конизация и оценка на регионалния лимфен басейн при ранен КМШ.² Включени са 17 проучвания с общо 620 пациента, от които на 444 е извършена конизация и тазова лимфна дисекция. Честотата на настъпили бременности е 45.4% (95% CI 0.34-0.57), а честотата на живи раждания е 33.9% (95% CI 0.26-0.42). В същото време авторите отчитат честота на рецидиви от 1.9%, която не се различава статистически от тази, докладвана след радикална хистеректомия (OR 0.689; CI 0.506-0.938). Въз основа на тези резултати авторите правят заключение, че при пациенти с ранен КМШ (до 2 cm), стадий IB1 по FIGO, които не са раждали, клиницистите могат да извършват конизация и минимално инвазивна тазова лимфна дисекция, тъй като това е подход, който води до висока честота на бременности при оптимални онкологични резултати.

При забременяване след конизация се препоръчва изследване на маточната шийка за истмикоцервикална недостатъчност между 14-та и 16-та гестационна седмица. Ако на ехографското изследване се установи дължина на цервикалния канал под 2 cm или при дигитално изследване пръстът на изследващия навлиза в цервикалния канал, следва да се извърши серкляж на маточна шийка. В противен случай рискът за спонтанно пукане на околоплодния мехур и аборт или преждевременно раждане нарастват експоненциално.

Ако случаят не налага органосъхраняваща операция (конизация) и пациентката е реализирала своя репродуктивен потенциал, в последните години се появиха научни доказателства за приложимост и онкологичната безопасност на минимално инвазивната радикална (лапароскопска или роботизирана) хистеректомия след конизация.^{3,4} Два метаанализа от 2023 г. и 2024 г. разглеждат въпроса за ползата от извършване на конизация преди радикална хистеректомия при ранен инвазивен РМШ. Първият метаанализ включва 11 проучвания с 4184 пациенти.³ Резултатите показват, че преживяемостта без болест (ПББ) и общата преживяемост (ОП) са статистически достоверно по-добри в групата с предоперативна конизация, съответно с HR 0.23 (95% CI 0.12-0.44) и HR 0.54 (95% CI 0.33-0.86). В същото време авторите установяват, че предоперативната конизация има протективен ефект по отношение на риска от рецидив – OR 0.29 (95% CI 0.17-0.48) при липса на статистически сигнификантна разлика в честотата на интра- и следоперативни усложнения.

Вторият метаанализ от 2024 г. разглежда 15 ретроспективни проучвания, сравняващи групи с предоперативна конизация, последвана от минимално инвазивна радикална хистеректомия (МИРХ) и отворена радикална хистеректомия (ОРХ), както и групи с МИРХ и ОРХ без предоперативна конизация.⁴ Резултатите показват, че вероятността за рецидив е по-висока при групите без предоперативна конизация с HR 0.52 (95% CI 0.41-0.65).

От двата метаанализа става ясно, че предоперативна конизация преди МИРХ при пациенти с ранен стадий на КМШ демонстрира протективен ефект и полза за преживяемост и рецидив и клиницистите трябва да прилагат този двумодален подход.

Във случаите, при които се прилага този двумодален подход, е важно да се определи какъв е времевият интервал между двете оперативни процедури, като по тази тема има някои противоречия за следоперативните усложнения (следоперативна морбидност). Според *Samlal et al.* няма разлика в следоперативния морбидитет между пациенти със и без конизация, предшестваща радикалната хистеректомия, при

условие, че се спази 6 седмичен интервал между двете процедури.⁵ Други автори не намират сигнификантна разлика по този показател в зависимост от времевия интервал и препоръчват планиране на радикална хистеректомия без забавяне и отлагане във времето.^{6,7} *Berek J и Hacker N* са на мнение, че при чисти резекционни линии е по-удачно радикалната интервенция да се извърши 6 седмици след конизацията, а при засегнати от тумор резекционни линии препоръчват да не се отлага хирургичната намеса.⁸

Бременност и конизация

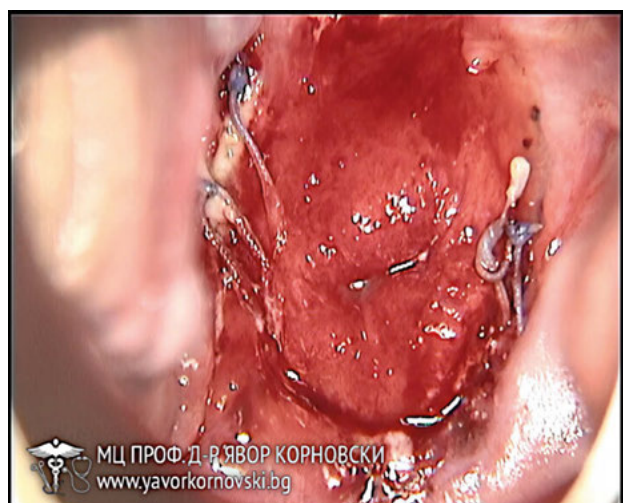
При бременни жени сигнализирана цитонамазка е индикация за колпоскопия. При суспектни данни за *високостепенна плоскоклетъчна интраепителна лезия* (HSIL) или инвазивен карцином на колпоскопията е показана прицелна биопсия. По време на бременност диагнозата HSIL не е показание за лечение чрез конизация, а се препоръчва изчаквателна тактика с повторна колпоскопия и цитонамазка 6 седмици след раждане (препоръки на БДАГ). Единствената индикация за конизация по време на бременност е суспекция за инвазивен карцином или карцином *in situ* след прицелна биопсия. Удачно е процедурата да се извърши след 12 гестационна седмица и да се съчетае със серклаг на цервикалния канал.⁹

Извършване на скалпелна конизация

В технически аспект скалпелната конизация следва следните стъпки: (1) поставяне на прошивни лигатури на низходящите клонове на цервикални артерии; (2) дилатация на цервикалния канал и ектоцервикален кюретаж; (3) циркулярен срез на ектоцервикса извън (наг) изменения участък; (4) ексцизия на цялата ектоцервикална лезия (около 2-3 cm) като скалпелът реже перпендикулярно и циркулярно на ниво вътрешен отвор на цервикалния канал; (4) биполарна коагулация на раневата повърхност, като се избягват шевове, които могат да доведат до стеноза на цервикалния канал; (5) влагалищна тампонада за 24 часа; (6) уретрален катетър за 24 часа. На *Фиг. 1* е показано как изглежда пре-



Фигура 1. Хистопрепарат след скапелна конизация (проф. д-р Я. Корновски)



Фигура 2. Състояние след скапелна конизация на 21-ви ден (проф. д-р Я. Корновски)

паратът след скапелна конизация, а на Фиг. 2 – маточната шийка на 21-и ден след скапелна конизация.

Усложнения след конизация

Конизацията не е безобидна процедура, изисква стационарна обстановка и болничен престой и крие висок процент на риск за ранни и късни усложнения.^{10, 11} Ранните следоперативни усложнения (до 30 дни след конизация) са кръвоизлив и цервицит. Късните следоперативни

усложнения се описват след 30 дни след конизация. Едно от тях е стеноза на цервикалния канал с последици от дисменорея, невъзможна колпоскопска оценка на цервикалния канал със зоната на трансформация и невъзможност за вземане на цитология от цервикалния канал. Друго следоперативно усложнение включва неблагоприятни репродуктивни резултати – стерилитет и инфертилитет. Инфертилитетът най-често се дължи на хабитуални спонтанни аборти във втори триместър и истмиоцервикална недостатъчност.

Електробримкова ексцизия на зоната на трансформация

За да се избегнат недостатъците на конвенционалната конизация, особено болничният престой и общата или спинална анестезия, както и сериозните и много чести ранни и особено късни усложнения, в ежедневната практика се наложи ексцизионна техника, която дава същите предимства, но спестява недостатъците на конизацията – електробримковата ексцизия на зоната на трансформация на маточната шийка (LLETZ, large loop excision of transformation zone). Процедурата се извършва в амбулаторни условия под локална анестезия, не изисква болничен престой и не води до стеноза на цервикалния канал и до репродуктивни проблеми.¹²

В практически аспект съществуват някои специфики при извършването на LLETZ.¹⁰ Необходимо е да се ексцизира цялата зона на трансформация (ZT) и част от цервикалния канал. При навлизане на лезията в цервикалния канал може да се използва двуетапна ексцизия, а при големи лезии се прилага техника с няколко стъпки. На Фиг. 3 е представен финалният изглед маточната шийка след LLETZ, а на Фиг. 4 – пълното епителизиране два месеца след процедурата без деформация на маточната шийка.

Заклучение

Конизацията и нейната LLETZ модификация са ексцизионни техника за диагноза на ранен инвазивен КМШ (до стадий IB1 по FIGO). При

ПРЕДОПЕРАТИВНА КОНИЗАЦИЯ В РАНЕН СТАДИЙ...



Фигура 3. Финален изглед на LLETZ процедура (проф. д-р Я. Корновски)



Фигура 4. Състояние два месеца след LLETZ (проф. д-р Я. Корновски)

жени, които желаят да запазят фертилитет, тези процедури, освен диагностични, могат да бъдат и лечебни. При този стадий конизацията може да бъде предоперативна и да предшества мининвазивна (роботизирана или лапароскопска) радикална хистеректомия и това да се превърне в нов стандарт за оперативно лечение и поведение при ранен (до 2 cm) КМШ.

Литература

1. Available at: www.ESGO.com
2. Wang Y, Chen Y, Wang M, et al. Oncological and reproductive outcomes of conization combined with pelvic node evaluation in patients with early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-

analysis. *Front Oncol* 2023; 13: 1251453. doi: 10.3389/fonc.2023.1251453. eCollection 2023.

3. Han L, Chen Y, Zheng A, et al. Effect of preoperative cervical conization before hysterectomy on survival and recurrence of patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2023; 174: 167-174. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.05.004. Epub 2023 May 17.
4. Zhu X, Ye L, Fu Y, et al. Radical hysterectomy with preoperative conization in early-stage cervical cancer: A systematic review and pairwise and network meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2024; 31 (3): 193-199. doi: 10.1016/j.jmig.2023.11.019. Epub 2023 Nov 26.
5. Samlal R, van der Velden J, Shilthuis MS, et al. Influence of diagnostic conization on surgical morbidity and survival in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA cervical carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 1997; 18: 478-481.
6. Orr JW, Shingleton HM, Hatch KD, et al. Correlation of perioperative morbidity and conization to radical hysterectomy interval. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 726-731.
7. Web MJ, Symmonds RE. Radical hysterectomy: Influence of recent conization on morbidity and complications. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 290-293.
8. Practical Gynecologic Oncology, Forth Edition, 2005, Jonathan S. Berek, Neville F. Hacker.
9. Available at: www.БДАГ.com
10. Singer A, Khan A. Cervical and lower genital tract precancer. Diagnosis and treatment. Print ISBN: 9780470674413 |Online ISBN:9781118800867 |doi: 10.1002/9781118800867.
11. Sellors J, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A beginner's manual. International Agency for Research on Cancer, 2003. ISBN 92 832 0412 3 (NLM Classification: QZ 365).
12. Kornovska YI, Tomov ST, Yordanov AD. LLETZ procedure in an out-patient setting: applicability and cost-effectiveness. *J Biomed Clin Res* 2022; 15 (1): 58-64. doi: 10.2478/jbcr-2022-0007.

**НЕОАДЮВАНТНА ХИМИОТЕРАПИЯ –
ПРЕДИ ХИМИОЛЪЧЕЛЕНИЕ
ИЛИ ПРЕДИ РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ**

г-р Красимир Койнов

МБАЛ *Сердика* – София

НЕОАДЮВАНТНА ХИМИОТЕРАПИЯ – ПРЕДИ ХИМИОЛЪЧЕЛЕНИЕ ИЛИ ПРЕДИ РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ

д-р Красимир Койнов

МБАЛ *Сердика* – София

ОБЗОР

Локорегионалният контрол е от съществено значение за постигане на дълготрайна преживяемост при пациенти с карцином на маточна шийка (КМШ). Хирургията и лъчелечението са стандартните лечебни методи за локорегионална терапия, като приложението им е в зависимост от стадия на заболяване. Докато хирургията е основно лечение при прединвазивен и ранен стадий на заболяване, лъчелечението е предпочитан подход при локално авансирал КМШ (ЛАКМШ). От 25 години стандарт на терапевтично поведение при ЛАКМШ е приложение на едновременно лъчехимиолечение (ЕЛХЛ). Редица клинични проучвания изследват ролята на неоадювантна химиотерапията (НАХТ) преди радикална хирургия при пациенти с ЛАКМШ. Предполага се, че НАХТ би могла да намали размера и стадия на тумора, да улесни хирургичната резекция и да подобри локалния контрол. От друга страна, се очаква тя да редуцира високорисковите хистопатологични фактори вследствие намаление на размера на тумора, което може да доведе до избягване на допълнителна адювантна локорегионална терапия и нейната токсичност без да се компромитират лечебните резултати. Може и да постигне потенциална редукция на риска от развитие на далечни метастази чрез ранно третиране на микрометастатична болест и подобряване на общата преживяемост (ОП). Приложението на НАХТ се препоръчва по правило в комбинация с последваща радикална хирургия, но при една част от пациентите, особено тези които не достигат до оперативно лечение, НАХТ се комбинира с ЕЛХЛ.

Увод

В световен мащаб карциномът на маточна шийка (КМШ) заема четвърто място по честота сред злокачествените заболявания при жените.¹ Годишната смъртност през 2022 г. достигна 350 000 смъртни случая. Малко повече от половината пациенти (53.5%) се диаг-

ностицират в локално авансирал стадий на заболяването (ЛАКМШ). При тях честотата на 5-годишната обща преживяемост (ОП) се движи в широки граници – от 24.0% до 76.1%.² През 1999 г. едновременното лъчехимиолечение (ЕЛХЛ) бе утвърдено за стандарт на терапевтично поведение при пациенти с ЛАКМШ.³ С този терапевтичен подход се постига до 70%

честотата на 5-годишна ОП.⁴ Проведен метаанализ, включващ индивидуални пациентски данни от 18 клинични проучвания, потвърждава ефективността на ЕЛХЛ.⁵ Подобриенето на честотата на 5-годишната ОП е с 6% (от 60% на 66%, HR 0.81) при честота на преживяемост без болест (ПББ) от 58%. Ползите от добавянето на химиотерапия към лъчелечение са независими от възраст, хистология и степен на диференциация, но са по-малки при пациенти с по-напреднало заболяване. Въпреки добрата ефективност на ЕЛХЛ, след проведено терапия заболяването прогресира при около 40% от пациентите.⁶ Това налага създаване и въвеждане в клиничната практика на нови терапевтични стратегии с цел подобряване ефективността на лечението.

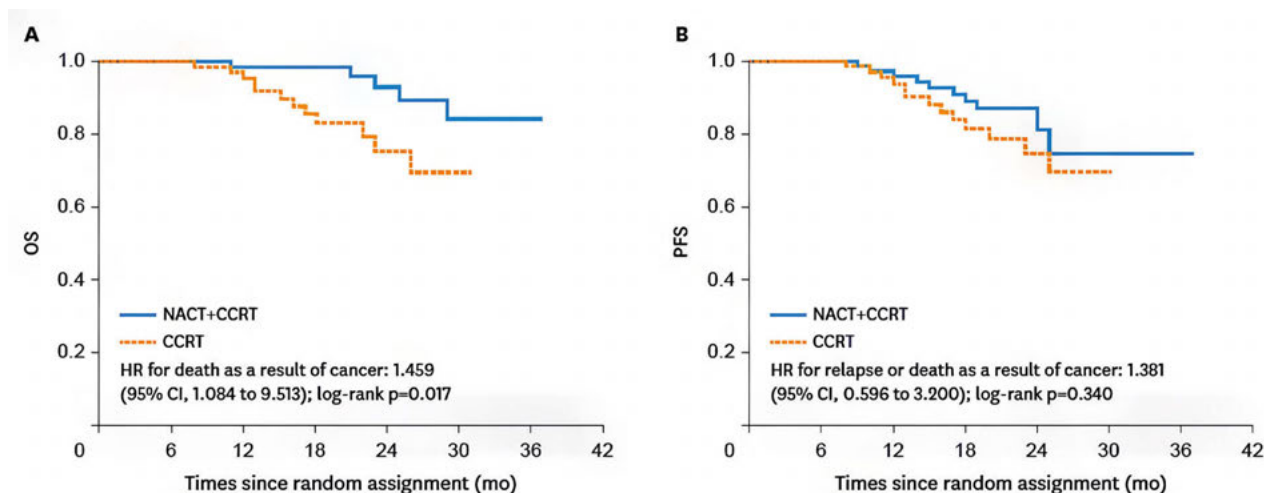
Общи принципи на неоадювантната химиотерапия

През 1982 г. за първи път бе въведена от *Frei* концепцията за използване на неоадювантна химиотерапия (НАХТ) като начално лечение в комплексната терапия на пациенти с ЛАКМШ.⁷ Неоадювантна е терапията, която се прилага преди провеждане на радикално лечение, било то радикална хирургическа интервенция или дефинитивно лъчелечение. Ползите от НАХТ би тряб-

вало да се изразяват в намаляване размера на тумора и подобряване на локорегионалния контрол, улесняване и подобряване хирургичната резекция на тумора, намаляване на патологичните рискови фактори (чисти резекционни линии, негативни лимфни възли) и при възможност избягване на провеждане на постоперативно лъчелечение. Същевременно с НАХТ би трябвало да се осъществи и ранно третиране на микрометастатичното заболяване, за да се постигне намаляване на честотата на развитие на далечни метастази. Следователно приложението на НАХТ би трябвало да има положителен лечебен ефект и да подобри ОП на пациентите.

Цел на НАХТ е да се комбинира с последващо радикално локално лечение – радикална хирургия или ЕЛХЛ. В случая въпросът, на който трябва да се даде отговор, е коя от тези две комбинации ще бъде по-ефективна и по-подходяща за всеки отделен пациент и трябва да бъде оптимален избор на терапевтично поведение.

Комбинирано лечение, включващо НАХТ с ЕЛХЛ понастоящем се прилага сравнително често в клиничната практика, но все още ролята на тази комбинация в лечението на пациенти с КМШ остава противоречива. Изследователите в повечето клинични проучвания непрекъснато препоръчват провеждане на по-нататъшни големи изследвания, чийто резултати да определят при кои пациенти провеждане на НАХТ ще бъде от най-голяма полза.



Фигура 1. Карпан-Меиер криви за ОП (А) и преживяемост без прогресия (ПБП) (В) за НАХТ + ЕЛХЛ спрямо самостоятелно ЕЛХЛ

Доказателства за неоадювантна химиотерапия

Рандомизирано контролирано клинично проучване показва, че спрямо самостоятелно ЕЛХЛ провеждането на НАХТ, включваща *cisplatin* + *paclitaxel* (ТР), с последващо ЕЛХЛ подобрява лечебните резултати, като увеличава честотата на пълни ремисии (ПР) (87.7% срещу 67.6%, $\chi^2 = 54.540$, $p = 0.000$), честотата на ОП на 1-ва и 2-ра година (съотв. 96% срещу 89% и 89% срещу 79%, $\chi^2 = 5.737$, $p = 0.017$) и намалява честотата на рецидиви и далечни метастази (4.11% срещу 7.35%, $\chi^2 = 4.059$, $p = 0.021$) при пациенти с ЛАКМШ с голям туморен обем (Фиг. 1).⁹

Анализът на резултатите от проведено фаза III клинично проучване показва, че приложение на седмичен режим ТР с дозова плътност, последвано от стандартно ЕЛХЛ, постига благоприятен обективен отговор.⁶ След средно проследяване от 28 месеца честотата на 3-годишна ОП за пациенти с НАХТ + ЕЛХЛ е 83.9%, а честотата на 3-годишна преживяемост без прогресия (ПБП) – 73.6%.

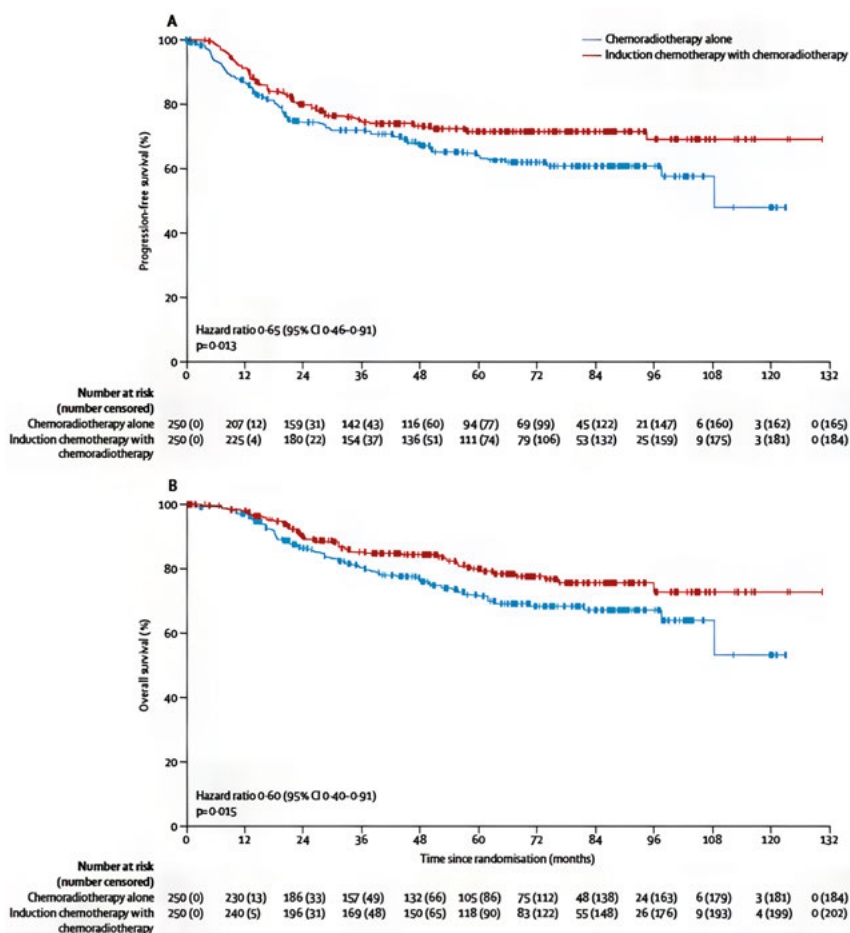
Penra Yeshe and Fang Li публикуват систематичен преглед и метаанализ за оценка на клинична ефикасност и безопасност на НАХТ с *paclitaxel* и *carboplatin* в комбинация с ЕЛХЛ при пациенти с ЛАКМШ.¹⁰ В анализа са включени 8 проучвания. Пациенти с ЛАКМШ, провели ТР-базирана НАХТ, демонстрират подобрене на ОП на 2-ра (RR 1.11; 95% CI 1.07-1.16, $p < 0.001$), 3-та (RR 1.30; 95% CI 1.23-1.37, $p < 0.001$) и 5-та година (RR 1.20; 95% CI 1.10-1.32, $p < 0.001$), както и подобрене на ПБП на 1-ва (RR 1.03; 95% CI 1.00-1.06, $p = 0.035$), 2-ра (RR 1.2; 95% CI 1.04-1.40, $p = 0.012$), 3-та (RR 1.26; 95% CI 1.17-1.34, $p < 0.001$) и 5-та година (RR 1.39; 95% CI 1.25-1.55, $p < 0.001$) в сравнение с пациенти, провели самостоятелно ЕЛХЛ. Също така ТР-базираната НАХТ в комбинация с CCRT е постигнала по-висока честота на CR и по-ниска честота на рецидиви (RR: 1.28, 95% CI: 1.08, 1.50, $p = 0.003$). Въз основа на получените резултати авторите заключават, че ТР-базирана НАХТ в комбинация с ЕЛХЛ демонстрира по-голяма клинична ефикас-

ност в сравнение със самостоятелно приложение на ЕЛХЛ.

Satya Narayan et al. публикуват метаанализ, включващ 713 пациенти с ЛАКМШ, разделени на две групи – пациенти, получили НАХТ (платина + 5-FU [PF] – 28.6% и *taxol* + платина + 5-FU [TRF] – 21.5%) в комбинация с ЕЛХЛ и пациенти, получили само ЕЛХЛ (49.9%).¹¹ Анализът на данните е проведен ретроспективно. Честотата на 5-годишна преживяемост без болест (ПББ) за пациенти с НАХТ и ЕЛХЛ е 58.3% срещу 41.8% за пациенти само с ЕЛХЛ ($p = 0.001$). Изследователите заключават, че TRF/PF като НАХТ е лесно приложимо и високо ефективно лечение при пациенти с КМШ.

Систематичен преглед и метаанализ е проведен от Yunbao Xu et al. въз основа на данни от 22 клинични проучвания, включващи 5627 пациенти.¹² Изследователите са установили, че приложението на НАХТ не повлиява едновременно 3-годишната ПБП и ОП, както и 5-годишната ПАП при пациенти с резектабилен КМШ. Все пак анализът на данните показва сигнификантно подобрене на 5-годишната ОП при тези пациенти (HR 0.83; 95% CI 0.73-0.94, $p = 0.013$). В допълнение ефектът на НАХТ е най-значим в подгрупата пациенти, включени в нерандомизирани клинични проучвания ($p = 0.012$). В заключение авторите правят извода, че НАХТ може да подобри далечната прогноза при пациенти с ЛАКМШ, но за валидиране на това твърдение е необходимо провеждане на големи мултицентрични клинични проучвания.

Интерес представлява проучването INTERLACE – фаза III мултицентрично, рандомизирано клинично проучване, проведено в 32 медицински центъра в Бразилия, Индия, Италия, Мексико и Обединеното кралство.¹³ В проучването са включени 500 жени с ЛАКМШ (FIGO 2008 стадий IB1 с нодално ангажиране или стадий IB2, ПА, ПВ, ППВ или IVA), рандомизирани да получават *cisplatin*-базирано ЕЛХЛ (*cisplatin* – 40 mg/m² i.v. седмично за 5 седмици с 45.0-54.0 Gy перкутанно лъчелечение в 20-28 фракции плюс брахитерапия за постигане минимум общо 2 Gy и еквивалентна доза от 78-86 Gy) самостоятелно или индукционна химиотерапия (*carboplatin* – AUC2 i.v. и *paclitaxel* – 80 mg/m² i.v. седмично за 6 седмици),

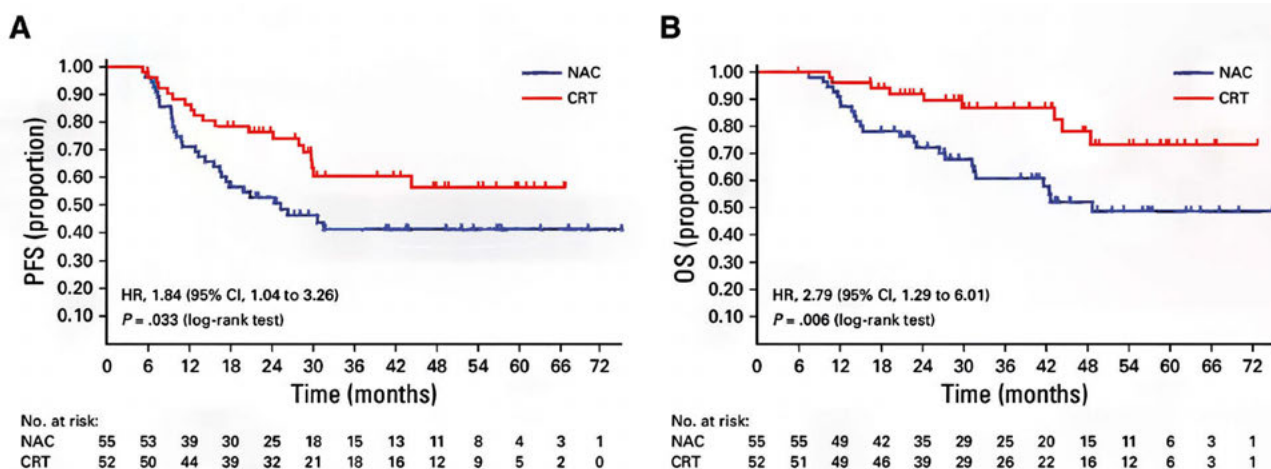


Фигура 2. Kaplan-Meier криви за ПБП (А) и ОП (В)

последвана от стандартна *cisplatin*-базирано ЕЛХЛ. Средният интервал между индукционната химиотерапия и ЕЛХЛ е 7 дни. След средна продължителност на проследяване от 67 месеца честотата на 5-годишна ПБП е 72% в рамото с индукционна химиотерапия и ЕЛХЛ и 64% в рамото само с ЕЛХЛ (HR 0.65; 95% CI 0.46-0.91, $p = 0.013$), а честотата на 5-годишна ОП – съотв. 80% и 72% (HR 0.60; 95% CI 0.40-0.91, $p = 0.015$). Странични ефекти $\text{степен} \geq 3$ са докладвани при 147 пациенти (59%) от общо 250 случая с индукционна химиотерапия и ЕЛХЛ срещу 120 (48%) пациенти от общо 250 случая в рамото само с ЕЛХЛ. Следователно кратката ежеседмична индукционна дозовопълтна химиотерапия с *carboplatin* и *paclitaxel*, приложена непосредствено преди ЕЛХЛ подобрява 5-годишната честота на ПБП с 11% и 5-годишната честота на ОП с 10%. Отчетените ползи са клинично зна-

чими и статистически сигнификантни (Фиг. 2). Това са първи публикувани резултати, които демонстрират подобрене на ОП при пациенти с ЛАКМШ от въвеждането на ЕЛХЛ преди повече от две десетилетия. Изследователите считат, че това лечение трябва да стане стандарт на терапевтично поведение при тази пациентска популация и да бъде включена в дизайн на бъдещи клинични проучвания, които изследват въвеждане на нови агенти в лечението на пациенти с ЛАКМШ.

Все пак не всички клинични проучвания демонстрират ползи от добавяне на НАХТ към ЕЛХЛ. Получени резултати от фаза II рандомизирано клинично проучване показват, че при лечение на пациенти с ЛАКМШ добавянето на НАХТ (с режим *cisplatin* + *gemcitabine*) към ЕЛХЛ не подобрява лечебните резултати срещу самостоятелно приложение на ЕЛХЛ.⁴ Нещо



Фигура 3. Kaplan-Meier криви за ПБП (А) и ОП (В)

повече, комбинацията на НАХТ с ЕЛХЛ може би е свързана дори с по-лоша прогноза. След средно проследяване на пациентите от 31.7 месеца медианата на ПБП в рамото с НАХТ е по-малка при честота на 3-годишна ПБП от 40.9% срещу 60.4% в рамото с ЕЛХЛ (HR 1.84; 95% CI 1.04-3.26, $p = 0.033$) (Фиг. 3). Неоадювантната химиотерапия е свързана и с по-ниска ОП (честота на 3-годишна ОП от 60.7% срещу 86.8%; HR 2.79; 95% CI 1.29-6.01, $p = 0.006$). След приключване на лечението честотата на пълен отговор (ПО) е 56.3% в рамото с НАХТ и 80.3% в рамото с ЕЛХЛ ($p = 0.008$). Токсичността е сходна в двете рамена с изключение на по-висока честота на хипомагнеземия и невропатия в рамото с НАХТ.

В литературата се откриват не малък брой изследвания и проведени метаанализи за приложението на НАХТ в комбинация с радикална хирургия при пациенти с ЛАКМШ, като получените резултати се сравняват спрямо самостоятелна хирургия или самостоятелно ЕЛХЛ. *Larysa Rydzewska et al.* провеждат метаанализ въз основа на 6 клинични проучвания, включващи общо 1078 жени с ранен и ЛАКМШ.¹⁵ Цел на този метаанализ е да се сравни комбинацията НАХТ + радикална хирургия срещу хирургия. Получените резултати показват значимо подобрене както на ПБП (HR 0.75; 95% CI 0.61-0.93, $p = 0.008$), така и на ОП (HR 0.77; 95% CI 0.62-0.96, $p = 0.02$) с приложение на НАХТ. Рискът от локален рецидив е значимо по-нисък при пациенти, провели НАХТ (OR 0.67; 95% CI 0.45-0.99, $p = 0.04$), въпреки отчетена хетерогенност. Наблю-

давана е тенденция за по-ниска честотата на далечни метастази (OR 0.72; 95% CI 0.45-1.14, $p = 0.16$) и честота на резекции (OR 1.55; 95% CI 0.96-2.50, $p = 0.07$) в полза на НАХТ, въпреки налична хетерогенност. Експлораторен анализ на патологичния отговор показва значимо намаление на неблагоприятни патологични фактори с приложение на НАХТ (OR 0.54; 95% CI 0.40-0.73, $p < 0.0001$ за нодален статус и OR 0.58; 95% CI 0.41-0.82, $p = 0.002$ за параметриална инфилтрация), въпреки значителна хетерогенност. Също така ефектът на НАХТ по отношение на ОП е независим от общата доза на *cisplatin*, продължителността на химиотерапевтичния курс и стадия на КМШ. Изводът на изследователите в този метаанализ е, че комбинацията НАХТ + радикална хирургия предлага ползи срещу самостоятелна хирургия при жени с ранен и ЛАКМШ.

Резултати от друг метаанализ, включващ 16 клинични проучвания, от които 7 рандомизирани, показват, че приложение на комбинация от НАХТ + радикална хирургия не постига ползи по отношение на честота на ОП (OR 1.09; 95% CI 0.83-1.43) и честота на ПБП (OR 1.10; 95% CI 0.77-1.57) срещу самостоятелна хирургия.¹⁶ Изводът на авторите е, че въз основа на този метаанализа резултатите, получени с НАХТ + радикална хирургия, са сходни с тези, получени само с хирургия, при пациенти с КМШ в стадий I и II.

Hui Zhao et al. провеждат систематичен преглед върху данни от 13 клинични проучвания с 2158 пациенти, получили комбинация НАХТ +

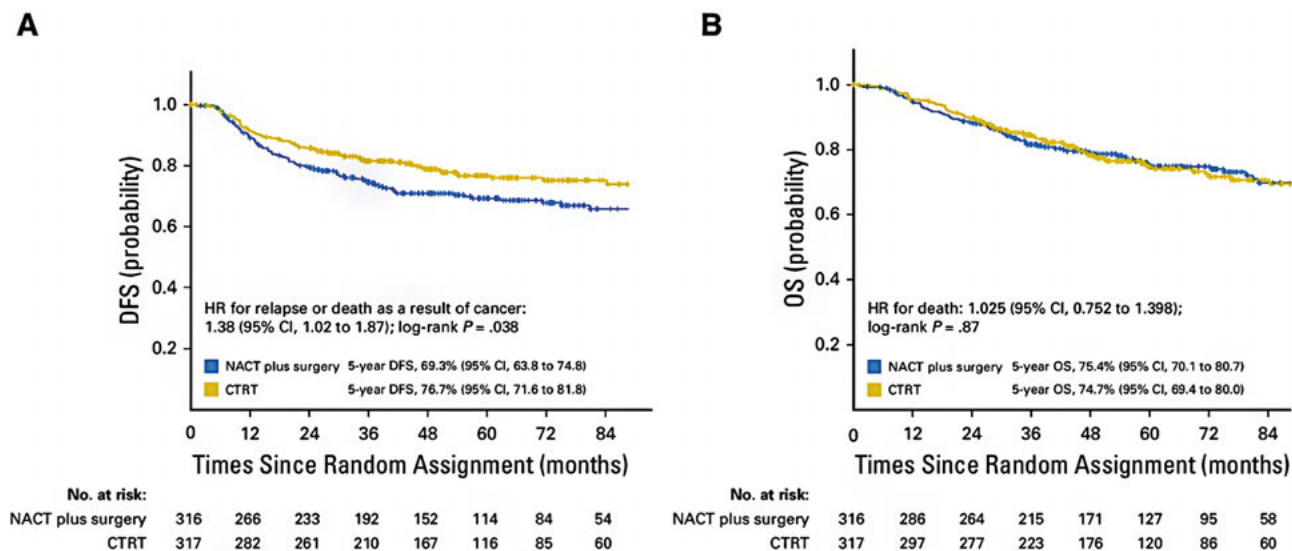
радикална хирургия или само хирургия.¹⁷ По отношение на ОП, ПББ, ПБП, локални и далечни рецидиви и параметриална инфилтрация приложението на НАХТ + радикална хирургия постига сходни резултати спрямо самостоятелна хирургия. Обаче подгрупов анализ, включващ 8 от 13-те клинични проучвания, върху 1544 пациенти с ЛАКМШ (FIGO стадий IB2-IIВ) показва, че НАХТ + радикална хирургия сигнификантно подобрява ОП, намалява честотата на локални и далечни рецииви, намалява честотата на нодални метастази и нивото на параметриална инфилтрация в сравнение със самостоятелна хирургия. Тези резултати показват, че НАХТ е ефективно лечение при част от пациентите с ЛАКМШ (FIGO стадий IB2-IIВ). Тъй като в този метаанализ не се демонстрира корелация между НАХТ и удължени ПББ и ПБП, авторите предполагат, че приложението на НАХТ преди оперативна интервенция зависи от опита на хирурга и клиничната оценка.

Във връзка с противоречията, съществуват по отношение на оптималната лечебна стратегия за пациенти със стадии IB2-IIВ РМШ, е проведен систематичен преглед с мета-анализ, оценяващ ефикасността на НАХТ + радикална хирургия срещу ЕЛХЛ.¹⁸ Включени са 6 ретроспективни и едно рандомизирано клинично проучване с общо 2270 пациенти. Получените резултати показват, че в сравнение с ЕЛХЛ комбинацията НАХТ + радикална хирургия не подобрява ОП при всички пациенти (HR 0.73; 95% CI 0.52-1.02), включително и в подгрупата със стадий IIВ (HR 0.83; 95% CI 0.61-1.15). Комбинацията НАХТ + радикална хирургия не подобрява ПББ при пациенти със стадий IIВ (HR 1.10; 95% CI 0.70-1.71), като при този анализ е установена висока степен на хетерогенност ($I^2 = 84\%$). С използване на анализ за чувствителност с цел елиминиране на хетерогенните данни е установено, че ЕЛХЛ може да подобри ПББ срещу НАХТ + радикална хирургия (HR 1.47; 95% CI 1.12-1.93). В този преглед също така не са отчетени ползи по отношение на ОП за НАХТ + радикална хирургия в сравнение с ЕЛХЛ при пациенти със стадии IB2-IIВ РМШ, но приложението на НАХТ + радикална хирургия е свързано с по-малко регистрирани странични ефекти.

Подобен метаанализ при пациенти със стадии IB2-IIВ РМШ е проведен от *Yue Gao et al.* с цел оценка ефикасността на НАХТ + радикална хирургия срещу самостоятелно ЕЛХЛ.¹⁹ Ползвани са данни от 2 рандомизирани и 8 ретроспективни кохортни проучвания, включващи общо 2879 пациенти със стадии IB2-IIВ РМШ. Резултатите демонстрират липса на сигнификантна разлика по отношение на ОП (HR 0.71; 95% CI 0.51-1.00, $p = 0.052$) и ПББ (HR 0.65; 95% CI 0.38-1.14, $p = 0.132$) между НАХТ + радикална хирургия и ЕЛХЛ. Подгрупов анализ показва, че с НАХТ + радикална хирургия е постигната по-добра ОП при азиатска популация в ретроспективни кохортни проучвания и при приложение на режим TP.

В систематичен преглед с метаанализ на 3 рандомизирани клинични проучвания и 2 проучвания с клинични случаи, включващи общо 1275 пациенти със стадии IB2-IIВ РМШ, е сравнена ефикасност и поносимост на НАХТ + радикална хирургия срещу самостоятелно ЕЛХЛ.²⁰ В общата популация е са установени значими разлики между трите групи пациенти по отношение на ОП и ПББ, но подгрупов анализ показва, че ОП и ПББ са сигнификантно по-добри в групата с НАХТ + радикална хирургия срещу групи с ЕЛХЛ или лъчелечение (за ОП – HR 0.431; 95% CI 0.238-0.781, $p = 0.006$; за ПББ – HR 0.300; 95% CI 0.187-0.482, $p < 0.001$) при популация със средно проследяване повече от 60 месеца. Тези резултати предполагат, че краткотрайните лечебни ефекти на двата терапевтични подхода може би са сходни при пациенти със стадии IB2-IIВ РМШ, но по отношение на дълготрайни ефекти, свързани с подобряване на ОП и ПББ, може би по-добър избор би трябвало да бъде приложение на НАХТ + радикална хирургия срещу ЕЛХЛ или самостоятелно лъчелечение.

Проведени са две фаза III проспективни, рандомизирани клинични проучвания, изследващи и сравняващи ефикасност и поносимост на НАХТ + радикална хирургия срещу ЕЛХЛ. Първото клинично проучване включва 633 пациенти със стадии IB2, IА или IIВ на плоскоклетъчен РМШ, рандомизирани да получават или 3 курса НАХТ с *carboplatin* + *paclitaxel* през 3 седмици с последваща радикална хирургия, или стандартно



Фигура 4. Kaplan-Meier криви за ПБП (А) и ОП (В)

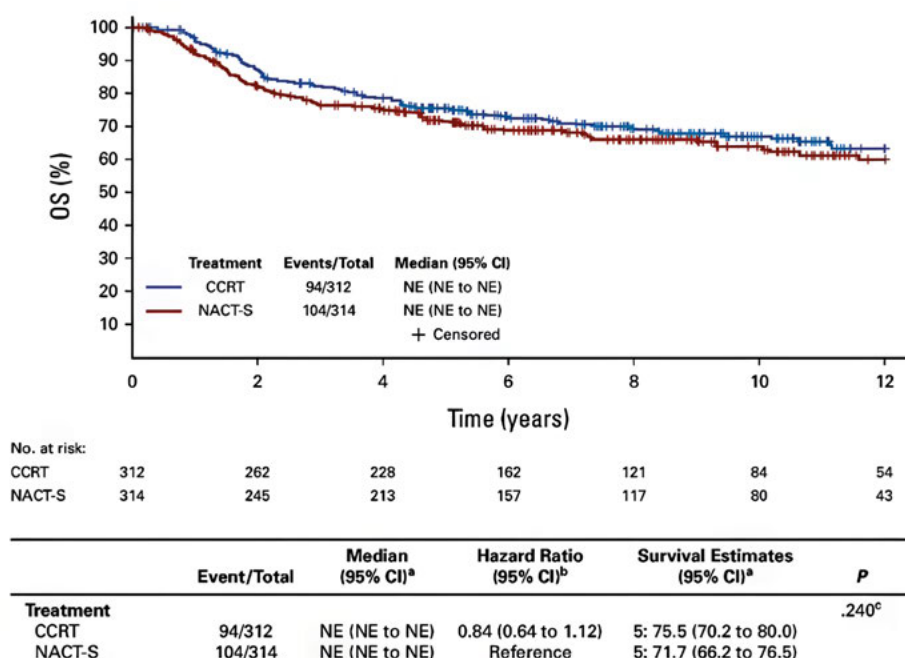
ЕЛХЛ.²¹ Средната продължителност на проследяване е 58.5 месеца. Честотата на 5-годишна ПББ в рамото с НАХТ + радикална хирургия е 69.3% срещу 76.7% в рамото с ЕЛХЛ (HR 1.38; 95% CI 1.02-1.87, $p = 0.038$), а честотата на 5-годишна ОП е съотв. 75.4% и 74.7% (HR 1.025; 95% CI 0.752-1.398, $p = 0.87$). Отложената токсичност на 24-ти месец или по-късно след приключване на лечението в рамото с НАХТ + радикална хирургия и ЕЛХЛ е съотв. за ректум (2.2% срещу 3.5%), за пикочен мехур (1.6% срещу 3.5%) и за влагалище (12.0% срещу 25.6%). Въз основа на тези резултати изводът на изследователите е, че с ЕЛХЛ се постига значимо по-голяма ПББ в сравнение с НАХТ + радикална хирургия (Фиг. 4).

Второто клинично проучване е изследване EORTC-55994, включващо 626 пациенти, рандомизирани да получават НАХТ + радикална хирургия или стандартно ЕЛХЛ.²² Първична крайна цел е честота на 5-годишната ОП. При средна продължителност на проследяване от 8.7 години честотата на 5-годишна ОП в цялата пациентска популация е 72% в рамото с НАХТ + радикална хирургия срещу 76% в рамото с ЕЛХЛ (HR 0.84; 95% CI 0.64-1.12, $p = 0.240$) (Фиг. 5). Подгрупов анализ за ОП не показва разлики според FIGO стадий на заболяването. Тенденция към по-добра ОП след ЕЛХЛ срещу НАХТ + радикална хирургия е отбелязана при жени над 50 години (78% срещу 69% на 5-та година – HR 0.66; 95% CI 0.42-1.03) и с BMI ≤ 25 (81% сре-

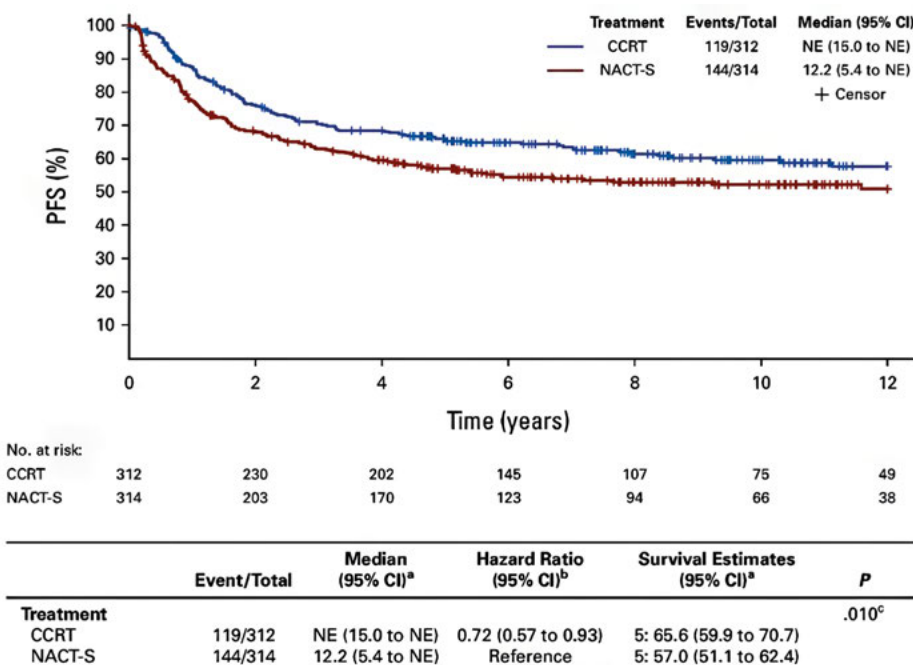
счу 71% на 5-та година; HR 0.59; 95% CI 0.37-0.96). Честотата на 5-годишна ПББ в групата с НАХТ + радикална хирургия е 57% срещу 66% в групата с ЕЛХЛ (HR 0.73; 95% CI 0.57-0.93, $p = 0.011$) (Фиг. 6). Подгрупов анализ на ПБП показва тенденция към по-добра стойност след ЕЛХЛ срещу НАХТ + радикална хирургия при FIGO стадий IIb (66% срещу 50% на 5-та година; HR 0.61; 95% CI 0.44-0.83), над 50-годишна възраст (67% срещу 48% на 5-та година; HR 0.55; 95% CI 0.38-0.81) и с BMI ≤ 25 (74% срещу 58% на 5-та година; HR 0.55; 95% CI 0.36-0.85).

Заклучение

Cisplatin-базираното ЕЛХЛ все още е утвърден стандарт за лечение и избор на терапевтично поведение при повечето пациенти с ЛАКМШ.²³ Прилагане на НАХТ + радикална хирургия е терапевтичен подход, въведен и прилаган като алтернативно лечение най-вече в държави с ниски и умерени доходи, в които са налице трудности, свързани с въвеждане на стандартни лъчетерапевтични протоколи. Друг повод за прилагане на НАХТ + радикална хирургия е стремеж към избягване на свързаната с ЕЛХЛ токсичност. Докато рандомизираните клинични проучвания преди ерата на ЕЛХЛ, сравняващи НАХТ с дефинитивно лъчелечение, показват благоприятни резултати в полза на НАХТ, то съвременните клинични проучвания не успяват да наложат



Фигура 5. Карпан-Меер криви за ОП в цялата пациентска популация



Фигура 6. Карпан-Меер криви за ПБП в цялата пациентска популация

този метод като стандарт. Около 25-30% от пациентите, провели НАХТ, остават неоперабилни и са кандидати за провеждане на ЕЛХЛ. Нещо повече, приблизително същият процент пациенти се нуждаят от провеждане на адювантно (химио)лъчелечение след НАХТ + ради-

кална хирургия, което е свързано със значителна морбидност. Оценката на тенденциите във времето за последните няколко десетилетия показват, че постиженията в областта на прилагане на лъчелечение (перкутанно и брахитерапия) са довели до подобряване на лечебните резул-

мату при пациенти с ЛАКМШ, докато такава тенденция липсва в областта на хирургията и химиотерапията. Явно, все още е необходимо провеждане на по-нататъшни задълбочени клинични изследвания за подхода НАХТ + радикална хирургия с цел получаване на сигурни научни доказателства, особено за отделни подгрупи пациенти, които могат да имат потенциални ползи по отношение на преживяемост, токсичност и качество на живот.

Отговорът на заглавието на тази статия е малко подвеждащ, но изглежда лесен – НАХТ се провежда преди радикална хирургия с цел постигане на по-добри резултати в рамките на комплексното лечение на пациенти с ЛАКМШ и следователно трябва да бъде част от лечебния подход НАХТ + радикална хирургия. Разбира се, при пациенти, които не достигат до оперативно лечение след проведена НАХТ (около 25-30%), би трябвало да се препоръча провеждане на последващо ЕЛХЛ.

Литература

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229-263.
- Wright JD, Matsuo K, Huang Y, et al. Prognostic performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines. *Obstet Gynecol* 2019; 134: 49-57. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003311>.
- Kokka F, Bryant A, Olaitan A, et al. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 8: Cd010260. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010260.pub3>.
- Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer. *Lancet* 2019; 393:169-182.[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X).
- CCCMAC – Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (2008) Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomised trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5802–5812.
- Li J, Li Y, Wang H, et al. Neoadjuvant chemotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel followed by chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *BMC Cancer* 2023; 23: 51. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10517-x>.
- Frei E 3rd. Clinical cancer research: an embattled species. *Cancer* 1982; 50: 1979-1992. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19821115\)50:10<1979::aid-cnrcr2820501002>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19821115)50:10<1979::aid-cnrcr2820501002>3.0.co;2-d).
- Xu Y, Zhang M, Zhang J, et al. Neoadjuvant chemotherapy increases the 5-year overall survival of patients with resectable cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2021; 60: 433-441. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.03.008>.
- Li F, Mei F, Yin S, et al. Improving the efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy by neoadjuvant chemotherapy: a randomized controlled study of locally advanced cervical cancer with a large tumor. *J Gynecol Oncol* 2024; 35: e10. <https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e10>.
- Penpa Yeshe and Fang Li. Clinical efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in combination with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Radiation Res* 2024; 65 (6): 733-743. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrae073>.
- Narayan S, Sharma N, Kapoor A, et al. Pros and cons of adding of neoadjuvant chemotherapy to standard concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: a regional cancer center experience. *J Obstet Gynecol of India* 2016; 66 (5): 385-390 doi: 10.1007/s13224-015-0698-5.
- Xu Y, Zhang M, Zhang J, et al. Neoadjuvant chemotherapy increases the 5-year overall survival of patients with resectable cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Taiwanese J Obstet & Gynecol* 2021; 60: 433-441. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.
- McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2024; 404: 1525-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01438-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01438-7).
- da Costa SCS, Bonadio RC, Gabrielli FCG, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by chemoradiation versus chemoradiation for locally advanced cervical cancer: A randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3124. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00674>.
- Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12 (12): CD007406. doi: 10.1002/14651858.CD007406.pub3.
- Yang SL, Chen L, and Wu YM. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for FIGO stage I–II cervical cancer: A meta-analysis. *J Inter Med Res* 2020; 48 (9): 1-11. doi:10.1177/0300060520945507.

17. Zhao H, He Y, Yang SL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with radical surgery vs radical surgery alone for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotargets and Therapy* 2019; 12: 1881-1891. <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S186451>.
18. Zou W, Han Y, Zhang Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stage IB2-IIB cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2019; 14 (11): e0225264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225264>.
19. Gao Y, Wang H, Jiang M. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stages IB2 to IIB of cervical cancer: A meta-analysis. *Front Oncol* 2024; 14: 1426002. doi: 10.3389/fonc.2024.1426002.
20. Ye Q, Yang Y, Tang X, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus radiotherapy (with or without chemotherapy) in patients with stage IB2, IIA, or IIB cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hindawi Disease Markers* 2020; Article ID 7415056, 7 pages. <https://doi.org/10.1155/2020/7415056>.
21. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (16).
22. Kenter GG, Greggi S, Vergote I, et al. Randomized phase III study comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus chemoradiation in stage IB2-IIB cervical cancer: EORTC-55994. *J Clin Oncol* 2023; 41 (32). <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02852>.
23. Miriyala R, Mahantshetty U, Maheshwari A, Gupta S. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in cervical cancer: past, present and future. *Int J Gynecol Cancer* 2022; 32: 260-265. doi:10.1136/ijgc-2021-002531.

МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА РАДИКАЛНА ХИСТЕРЕКТОМИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

акад. г-р Григор Горчев, дмн^{1, 2}

д-р **Димитър Димитров**^{1,2}

г-р Теодора Семова^{1, 2}

¹УМБАЛ Св. Марина – Плевен

²Медицински университет – Плевен

МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА РАДИКАЛНА ХИСТЕРЕКТОМИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

акад. д-р Григор Горчев, дмн^{1, 2}

д-р Димитър Димитров^{1, 2}

д-р Теодора Седова^{1, 2}

¹УМБАЛ Св. Марина – Плевен

²Медицински университет – Плевен

ОБЗОР

Карциномът на маточна шийка (КМШ) заема четвърто място по заболяемост и смъртност сред всички онкологични заболявания при жени. Всяка година се диагностицират около 660 000 нови случая и около 350 000 смъртни случая на пациенти с КМШ. Традиционният оперативен подход е извършване на радикална хистеректомия (РХ) посредством абдоминален достъп. Освен чрез абдоминален достъп, РХ може да бъде извършена и ендоскопски. Минимално инвазивната радикална хистеректомия (МИРХ) демонстрира безспорно по-добри периперативни резултати като по-кратък болничен престой, по-малка кръвозагуба, по-кратък период за възстановяване и по-нисък риск за следоперативни усложнения. През 2018 г. гинекологичната онкологична общност се раздели на две, след като Ramirez et al. представят резултати от своето проучване – Laparoscopic Approach to Cervical Cancer (LACC) trial, които противоречат на общоприетата до този момент практика по отношение на безопасност и ефективност на минимално инвазивния подход в лечението на ранен КМШ. Тази статия е литературен обзор, изследващ мястото и ролята на минимално инвазивната хирургия в лечението на пациенти с ранен стадий на КМШ.

Увод

Карциномът на маточната шийка (КМШ) заема четвърто място по заболяемост и смъртност сред всички онкологични заболявания при жени. Всяка година се диагностицират около 660 000 нови случая и около 350 000 смъртни случая на пациенти с КМШ. Прогнозата е най-добра, ко-

гато КМШ бъде диагностициран в ранен стадий и бъде проведено своевременно лечение.¹ Традиционният оперативен подход е извършването на радикална хистеректомия (РХ) посредством абдоминален достъп.^{2, 3} Въпреки това абдоминалната радикална хистеректомия (АРХ) корелира със значителни усложнения както в периперативния, така и в постоперативния период.⁴⁻⁶

Доказателства за минимално инвазивна хирургия при КМШ

Освен чрез абдоминален достъп, РХ може да бъде извършена и ендоскопски. Според актуализираните препоръки на ESGO/ESTRO/ESP от 2023 г. РХ чрез минимално инвазивен достъп може да бъде осъществена при диаметър на тумора пог 2 cm, чисти резекционни линии след конизация и при липса на метастази в регионални лимфни възли.⁷ Няколко ретроспективни проучвания описват ползите на минимално инвазивната радикална хистеректомия (МИРХ) като по-кратък болничен престой, по-малка кръвозагуба, по-кратък период за възстановяване и по-нисък риск за следоперативни усложнения, при сходни с АРХ онкологични резултати.⁸⁻¹⁰

Първата лапароскопска РХ с тазова и парааортална лимфна дисекция е извършена и публикувана от Nezhat през 1992 г.¹¹ След първото одобрение от FDA (САЩ) на роботизираната система da Vinci (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA) за гинекологична хирургия през 2005 г. повечето от ограниченията на лапароскопията са преодолени посредством по-добрия триизмерен образ, по-голямото увеличение на образа, по-добрата ергономия, филтрирането на тремора, а също и по-голяма свобода на движенията. Тези предимства улесняват извършването на оперативни интервенции в ретроперитонеалното пространство. С появата на роботиката като нов възможен подход за лечение при пациентки с хистологично доказан КМШ, както и след извършване на първата роботизирана радикална хистеректомия (РРХ) през 2006 г.¹², този тип хирургия е все по-често предпочитан.

През 2018 г., след като Ramirez et al.¹³ представят резултати от своето проучване – Laparoscopic Approach to Cervical Cancer (LACC) trial, гинекологичната онкологична общност се раздели на две. В това многоцентрово рандомизирано контролирано проучване резултатите показват, че минимално инвазивният подход се асоциира с по-кратка преживяемост без болест (ПББ) и по-кратка обща преживяемост (ОП), сравнено с АРХ. Честотата на възникване на

регионални рецидиви в групата на МИРХ също е по-висока. Важно е да се отбележи, че проучването има методологични и организационни ограничения като включване на центрове от различни държави, включване на хирурзи с различен опит в минимално инвазивната хирургия, неправилно предоперативно стадиране и липса на стандартизирана техника на извършване на оперативната интервенция с цел намаляване на риска от разпространение на туморни клетки.

Така през последните години редицата неизвестни, липсата на яснота и продължаващите дебати по темата принуждават глобалната гинекологична общност да преоцени хирургичните си подходи и свързаните с тях резултати. Нашият екип направи и публикува ретроспективно проучване¹⁴, обхващащо данни за над 11 години в два центъра в България и сравни периоперативните и онкологичните резултати при пациенти, на които е извършена АРХ (n = 1006, 74.7%) спрямо тези след РРХ (n = 342, 25.3%). В момента са в ход две многоцентрови, проспективни, рандомизирани проучвания (RACC и ROCC trial), които сравняват робот-асистирана хирургия с конвенционална абдоминална хистеректомия при пациенти с ранен КМШ с цел предоставяне на по-достойствени доказателства относно безопасността и ефективността на минимално инвазивната методика.

Подготовка на пациента

Профилактично антикоагулантно лечение се извършва 12 часа предоперативно. Пациентката се поставя в литотомична гинекологична позиция. По време на въвеждане в анестезия се извършва антибиотична профилактика. След щателна дезинфекция на предна коремна стена, вътрешни полови органи (ВПО) и влагалище се поставя постоянен уретрален катетър. Коремната кухина се инсуфлира с CO₂ до интраабдоминално налягане от 14 mm Hg. За извършване на оперативна процедура с помощта на роботизираната система da Vinci (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA) се поставят три работни порта (8 mm) за роботизираната система и два асистентски порта (12 mm и 5 mm). Първият от тях (за da Vinci Endoscope, 0 – Degree) се въ-

МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА РАДИКАЛНА ХИСТЕРЕКТОМИЯ...

бежда по срединната линия на около 20 cm над симфизата (супраумбиликално). Останалите троакари се поставят под визуален контрол. На една линия с първия порт на 6-10 cm вляво и вдясно се въвеждат троакарите за инструментите на роботизираната система. На 7 cm латерално от поставения порт вдясно се поставя 12-милиметров асистентски порт, а вторият 5-милиметров асистентски порт се въвежда на 2 cm медиално от *spina iliaca anterior superior* след предварително визуализиране на *a. epigastrica inferior dextra*. След това пациентката се поставя в позиция Тренделенбург. Освен ендоскопа, който е инсталиран на втората ръка на робота, в първа ръка се поставя *Meryland Bipolar Forceps*, а в трета ръка – *Monopolar Curved Scissors*. За зашиването на влагалищния чукан монополярната ножица се заменя с *Large Needle Driver*.

Стъпки в МИРХ

Провеждането на МИРХ следва следните последователни стъпки: (1) Експлориране на корем и малък таз за наличие на метастази; (2) Коагулиране и прерязване на *lig. rotundum dextra* и *lig. infundibulopelvicum dextra*; (3) Идентифициране и дисециране на десен уретер; (3) Развиване на паравезикалните и параректалните ямки; (4) Дисециране на *a. iliaca interna dextra* и идентифициране на *a. uterina dextra*; (5) Разделяне и клипсирание на *a. uterina dextra* и *v. uterina superficialis dextra*; (6) Мобилизация на пукочен мехур; (7) Тунелиране на десен уретер и клипсирание на *v. uterina profunda dextra*; (8) Параметректomia вдясно; (9) Идентични стъпки от лява страна на матката; (10) Развиване на ректовагиналното пространство; (11) Прерязване на сакроутеринните лигаменти; (12) Колпотомия и екстирпация на матката с маточната шийка и влагалищната маншета, аднексите и лимфните възли; (13) Затваряне на влагалищния чукан с непрекъснат шев или Z-образни шевове.

Хирургична техника на МИРХ

Дясната кръгла връзка се коагулира и резецира възможно най-латерално и перитонеумът

се отваря странично от *lig. infundibulopelvicum dextra*. Тазовата лимфна дисекция започва с отстраняване на лимфните възли от външната илиачна верига като проксимална граница е бифуркацията на общата илиачна артерия и вена, а дистална граница – мястото на свързване на дълбоката циркумфлексна илиачна вена и външната илиачна вена. Обтураторната ямка се отваря и се идентифицират *m. obturator internus*, *n. obturatorius* и съдовете. Следва отстраняване анблок на лимфните възли от дълбоката верига на вътрешната илиачна артерия, изолиране на обтураторния нерв и дисекция на обтураторната ямка. Аналогични на гореописаните стъпки се извършват и от лявата страна. Следва отваряне на широката връзка вдясно с помощта на монополярна ножица. По тъп и остър начин се развиват паравезикалното и параректалното пространство. Идентифицира се уретерът, след което *lig. infundibulopelvicum* се сепарира и лигира с помощта на *LigaSure 10 mm*. Идентифицират се маточните съдове, клипсират се и се прерязват в близост до илиачните съдове. Аналогично тези стъпки се извършват и вляво от матката. Пукочният мехур се сепарира от маточната шийка и се дисецира дистално, след което се отваря ректовагиналното пространство посредством комбинирана тъпа и остра дисекция. Кардиналният лигамент се разделя, последвано от колпотомия, след което матката с маточната шийка, параметриумите, влагалищната маншета и аднексите се екстирпират през влагалището. Влагалищният чукан се затваря посредством непрекъснат ендоскопски шев или чрез Z-образни шевове.

Специфики на нерв-съхраняваща МИРХ

Извършването на нерв-съхраняваща МИРХ демонстрира следните особености: (1) Изолиране и отделяне на дълбоката маточна вена от тазовия спланхников нерв; (2) Изолиране и отделяне на хипогастралния нерв; (3) Разделяне на съединителната тъкан между ректум и влагалище; (4) Дивизия на сакроутеринния лигамент; (5) Отделяне на прерязания край на дълбоката маточна вена от тазовия спланхников нерв; (6) Дисециране

на кръвоносните съдове на предния лист на везикоутеринния лигамент; (7) Дисециране на кръвоносните съдове на задния лист на везикоутеринния лигамент; (8) Идентифициране на везикалния клон от долния хипогастрален плексус; (9) Сепариране и секция на маточния клон от долния хипогастрален плексус; (10) Разделяне на ректовагинални лигаменти; (11) Сепариране и секция на параколпиума; (12) Екстирпация на матката.

Дискусия

Резултатите от нашето проучване показват по-добри периперативни резултати в групата на роботиката, сравнено с отворена хирургия. Минимално инвазивната методика намалява значително кръвозагубата, честотата на кръвопреливане, както и болничния престой.¹⁴ Получените от нас резултати се потвърждават и от редица проучвания.¹⁵⁻¹⁸ Освен това не открихме значителна разлика в оперативното време при двата оперативни подхода, което е в съответствие с предишни доклади.^{15, 16, 18-21} Роботизираната методика демонстрира значително по-малка честотата на общ брой настъпили усложнения, сравнено с лапаротомия. Резултатите са аналогични и при подгруповия анализ на интраоперативни и постоперативни усложнения.

В световен мащаб са описани разнopolюсни резултати по отношение на усложненията, сравнявайки двете методики. Така например *Vazquez-Vicente et al.* съобщават, че честотата на уретеровагинални фистули и на дехисценции на влагалищния чукан е по-висока в групата на минимално инвазивната хирургия, докато постоперативна дисфункция на пикочен мехур и инфекции на предна коремна стена преобладават в групата на отворената хирургия.²² *Mendivil et al.* описват честота на усложненията в 11.2% при APX срещу 5.1% в групата на RPX²³, *Wright et al.*¹⁷ – съответно 15.8% срещу 13.4%, *Diver et al.*²⁴ – 1.7 % срещу 17.2%, а *Corrado et al.*¹⁸ докладват за съпоставими проценти на усложнения в двете групи (съответно 20.9% и 20.3%). Интересен е фактът, че за разлика от всички тези проучвания, честотата на настъпили усложнения в проведения от

нас анализ е значително по-ниска. В нашият труд резултатите по отношение на ОП и преживяемост без прогресия (ПБП) са аналогични на тези от публикувани по-рано проучвания, сравняващи отворения с минимално инвазивния подход за лечение на ранен КМШ, демонстрирайки липса на значителна разлика между двете групи.^{23, 25-28}

Публикуване на две проучвания през 2018 г. постави под въпрос безопасността и ефективността на минимално инвазивния подход в лечението на ранен КМШ.^{13, 29} В кохортно проучване *Melamed et al.* включват 2461 жени, на които е извършена РХ по повод КМШ в стадий IA2 или IB1, като една част са оперирани между 2010 г. и 2013 г., а друга част са пациенти от регистъра SEER 18, лекувани през периода 2000-2010 г. При 1225 (49.8%) пациенти е използван минимално инвазивен подход, като при 978 (79.8%) от тях оперативната интервенция е извършена чрез роботизирана система. Авторите докладват, че рискът от смърт за период от 4 години е 5.3 % в групата на абдоминална хирургия и 9.1% в тази на минимално инвазивна хирургия. В подгруповите анализи отворената РХ демонстрира по-нисък риск от смърт както от лапароскопска РХ (HR 1.50; 95% CI 0.97-2.31), така и от робот-асистирана РХ (HR 1.61; 95% CI 1.18-2.21).²⁹ Основните критерии към това проучване са в точността на използваните данни, както и включването на ранния период от развитието на лапароскопска и роботизираната методика и недостатъчният опит на хирурзите.

Аналогични на гореописаните резултати докладват и *Ramirez et al.* в проучване Laparoscopy Approach for Cervical Cancer (LACC) trail, в което включват 631 пациенти от 33 центъра по целия свят за периода от 2008 г. до 2017 г.¹³ На 319 пациентки е извършена минимално инвазивна интервенция, а на останалите 312 – абдоминална. На 84.4% от пациентите, при които е използван минимално инвазивен подход, е извършена лапароскопия, а на останалите 15.6% – роботизирана операция. Авторите съобщават, че 91.9% от пациентите в проучването са в стадий IB1. Групата на минимално инвазивна хирургия демонстрира

по-ниска ОП спрямо тази на абдоминална хирургия – на 3-та година 93.8% срещу 99.0% (HR 6.00; 95% CI 1.77-20.30), а също така и по-кратък период без рецидив (ПБР) – за 4.5 години 86.0% срещу 96.5% (95% CI 16.4-4.7). Проучване LACC отчита почти четири пъти по-висок риск от възникване на рецидив, както и шесткратно повишен риск от смърт.

Към така представените резултати от LACC бяха отправени множество критики, една от които беше значително ниският процент на робот-асистирани интервенции. Всеобщо известни са предимствата на роботизираната методика пред конвенционална лапароскопия, които я превръщат в значително по-подходяща за извършване на радикални операции. Лапароскопският подход за лечение на КМШ е широко признат за изключително трудна процедура, изискваща значително по-голям брой случаи за овладяване на техниката и поддържане на уменията. В проучването на LACC всеки център е допринесъл с малък брой пациенти за групата на минимално инвазивната хирургия. Това поражда въпроси относно хирургичните умения на операторите, тъй като е доста вероятно това да е повлияло на крайните резултати. Тези съмнения се засилват и от факта, че рецидивите в групата на минимално инвазивната хирургия са установени в 14 от общо 33 центъра, участващи в проучването. Според *Leitao et al.* липсата на задължителна предоперативна магнитно-резонансна томография (МРТ) би могла да доведе до включване на пациенти с диаметър на тумора по-голям от 4 cm.³⁰ Повечето рецидиви са описани при пациенти с големи тумори. Друго вероятно обяснение за получените от LACC резултати е липса на стандартизирана техника на извършване на минимално инвазивните интервенции и неспазване на основния хирургичен и онкологичен принцип за нефрагментиране на тумора и ограничаване на неговото разпространение. Счита се, че основните рискови фактори за дисеминиране на туморния процес в хода на ендоскопската операция са свързани с използване на маточен манипулатор и интракорпорална колпотомия. Маточният манипулатор увеличава риска от преминаване на туморни клетки през маточните тръби, риска за перфорация на

матката, а също така е възможно да повлияе дълбочината на туморна инвазия и лимфоваскуларна инвазия по време на операцията. От своя страна, интракорпоралната колпотомия в условията на пневмоперитонеум, създаден от инсуфлация на CO₂, би могла да предизвика имплантиране на туморни клетки по париеталния перитонеум.³¹ Методи, които биха могли да сведат до минимум риска от дисеминиране на тумора, са използване на ниско налягане на CO₂, лигиране на маточните тръби, неизползване на маточен манипулатор и зашиване на влагалището с цел изолирането му още в началото на операцията, както и поставяне на матката и отстранените лимфни възли в Endobag преди екстирпирането им от коремната кухина.³²

Описаните мерки за безопасност са изследвани от редица проучвания. В многоцентрово, обсервационно, кохортно проучване SUCCOR са анализирани данни на 693 пациенти с КМШ в стадий IB1 за периода 2013-2014 г. В 291 случая е извършена минимално инвазивна интервенция (228 APX/63 PPX), а при останалите 402 метод на избор е абдоминална РХ. Рискът за рецидив е два пъти по-висок в групата на минимално инвазивният подход (HR 2.07; 95% CI 1.35-3.15, $p = 0.001$). Подгруповият анализ показва, че това е валидно само когато туморът е с диаметър над 2 cm (HR 2.31; 95% CI 1.37-3.90, $p = 0.002$). За тумори с диаметър по-малък или равен на 2 cm не е установена статистически значима разлика (HR 1.63; 95% CI 0.79-3.40, $p = 0.19$). Минимално инвазивната хирургия демонстрира по-нисък процент на ОП и 2.42 пъти по-висок риск от смърт (HR 2.42; 95% CI 1.34-4.39, $p = 0.004$) като тази констатация отново е валидна за тумори над 2 cm, но не и за такива с диаметър под 2 cm. Пациенти, на които е извършена МИРХ без използване на манипулатор и влагалището е зашито дистално от тумора преди оперативната интервенция, имат сходна честота на рецидиви с тези, на които е извършена АХ.³³

Две други проучвания изследват онкологичните резултати между APX и МИРХ при пациенти с КМШ като използват техниката „no-look no-touch“. Тази техника включва избягване на директен контакт с маточната шийка и употреба на маточен манипулатор, създаване на

влаглищна маншета преди започване на същинската част на оперативната интервенция и в последствие екстирпирание на матката от коремната кухина с Endobag. Авторите на двете проучвания докладват, че и двете групи демонстрират сходни резултати по отношение на ОП, ПБП и честотата на рецидиви.^{34, 35}

В друго проучване Kong *et al.* изследват онкологичните резултати при пациенти с КМШ, на които е извършена МИРХ като съпоставят вида на колпотомия – интракорпорална и вагинална. Получените резултати показват, че 2-годишната ПБП е редуцирана в групата на интракорпорална колпотомия (84.5% срещу 95%). Аналогични са и получените резултати по отношение на честота на рецидиви и риск от смърт (рецидиви 16.2% срещу 2.5%; смърт 8.5% срещу 0.0%, $p = 0.006$).³⁶

Водещите европейски дружества като SERGS, ESGE и ESGO към настоящият момент също не препоръчват преход от МИХ към лапаротомия, когато се касае за КМШ с диаметър до 2 cm.^{7, 32} Гинекологичната онкологична общност е в очакване на резултати от две проспективни рандомизирани проучвания, чиято цел е да определят мястото, ефективността и безопасността на минимално инвазивната хирургия в лечението на КМШ (RACC и ROCC trial). Проучване ROCC е многоцентрово, проспективно, рандомизирано и всички пациенти, които участват в него, са с хистологично доказан аденокарцином, плоскоклетъчен карцином или аденосквамозен КМШ в стадий от IA2 до IB2. Задължително изискване е извършване на предоперативна МРТ. Използването на маточен манипулатор по време на операция не е разрешено. Всички хирурзи трябва да спазват точно определени техники за предотвратяване на дисеминиране на тумора.³⁷ Проучване RACC също е многоцентрово, проспективно, рандомизирано и също включва пациенти с хистологично доказан аденокарцином, плоскоклетъчен карцином или аденосквамозен КМШ, но в стадий IB1, IB2 и IIA1. Използването на маточен манипулатор също не е разрешено, а зашиването на влаглището преди извършване на колпотомия е препоръчително, но не е задължително.³⁸

Заклучение

В обобщение може да се каже, че МИХ демонстрира безспорно по-добри периоперативни резултати, а същевременно не прави компромис с онкологичната ефективност, когато са спазени основните хирургични принципи за нефрагментиране на тумора и ограничаване на неговото разпространение. Следователно ние считаме МИРХ за предпочитан вариант за лечение на пациенти с ранен КМШ.

Литература

1. World Cancer Research Fund International (www.wcrf.org).
2. Meigs JV. Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissections; a report of 100 patients operated on five or more years ago. *Am J Obstet Gynecol* 1951; 62 (4): 854-870. doi: 10.1016/0002-9378(51)90175-5.
3. Canis M, Mage G, Wattiez A et al. La chirurgie endoscopique a-t-elle une place dans la chirurgie radicale du cancer du col utérin? [Does endoscopic surgery have a role in radical surgery of cancer of the cervix uteri?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1990; 19 (7): 921.
4. Averette HE, Nguyen HN, Donato DM, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer. A 25-year prospective experience with the Miami technique. *Cancer* 1993; 71 (4 Suppl): 1422-1437. doi: 10.1002/cncr.2820710407.
5. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350 (9077): 535-540. doi: 10.1016/S0140-6736(97)02250-2.
6. Brooks RA, Wright JD, Powell MA, et al. Long-term assessment of bladder and bowel dysfunction after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2009; 114 (1): 75-79. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.036.
7. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33 (5): 649-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429.
8. Clayton RD. Hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20 (1): 73-87. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2005.09.007.

9. Wenzel HHB, Smolders RGV, Beltman JJ, et al. Survival of patients with early-stage cervical cancer after abdominal or laparoscopic radical hysterectomy: A nationwide cohort study and literature review. *Eur J Cancer* 2020; 133: 14-21. doi:10.1016/j.ejca.2020.04.006.
10. Yuan Z, Cao D, Yang J, et al. Laparoscopic vs. open abdominal radical hysterectomy for cervical cancer: a single-institution, propensity score matching study in China. *Front Oncol* 2019; 9: 1107. doi: 10.3389/fonc.2019.01107.
11. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat Fr, et al. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166 (3): 864-865. doi: 10.1016/0002-9378(92)91351-a.
12. Sert BM, Abeler VM. Robotic-assisted laparoscopic radical hysterectomy (Piver type III) with pelvic node dissection – case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27 (5): 531-533.
13. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2018; 379 (20): 1895-1904. doi: 10.1056/NEJMoa1806395.
14. Gorchev GA, Tomov ST, Kiprova DK, et al. Analysis of abdominal vs. robotic radical hysterectomies for patients with cervical cancer: A Bulgarian experience. *J Robot Surg* 2022; 16 (2): 339-352. doi: 10.1007/s11701-021-01244-1.
15. Geetha P, Nair MK. Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review. *J Minim Access Surg* 2012; 8 (3): 67-73. doi: 10.4103/0972-9941.97584.
16. Jin YM, Liu SS, Chen J, et al. Robotic radical hysterectomy is superior to laparoscopic radical hysterectomy and open radical hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *PLoS One* 2018; 13 (3): e0193033. doi:10.1371/journal.pone.0193033.
17. Wright JD, Herzog TJ, Neugut AI, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive and abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 127 (1): 11-17. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.06.031.
18. Corrado G, Vizza E, Legge F, et al. Comparison of different surgical approaches for stage IB1 cervical cancer patients: A multi-institution study and a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28 (5): 1020-1028. doi: 10.1097/IGC.0000000000001254.
19. Lee EJ, Kang H, Kim DH. A comparative study of laparoscopic radical hysterectomy with radical abdominal hysterectomy for early-stage cervical cancer: A long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156 (1): 83-86. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.12.016.
20. Zhang SS, Ding T, Cui ZH, et al. Efficacy of robotic radical hysterectomy for cervical cancer compared with that of open and laparoscopic surgery: A separate meta-analysis of high-quality studies. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (4): e14171. doi: 10.1097/MD.00000000000014171.
21. Estape R, Lambrou N, Diaz R, et al. A case matched analysis of robotic radical hysterectomy with lymphadenectomy compared with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2009; 113 (3): 357-361. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.009.
22. Vázquez-Vicente D, Boria F, Castellanos T, et al. SUCCOR morbidity: complications in minimally invasive versus open radical hysterectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34 (2): 203-208. doi: 10.1136/ijgc-2023-004657.
23. Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN, et al. Survival rate comparisons amongst cervical cancer patients treated with an open, robotic-assisted or laparoscopic radical hysterectomy: A five year experience. *Surg Oncol* 2016; 25 (1): 66-71. doi: 10.1016/j.suronc.2015.09.004.
24. Diver E, Hinchcliff E, Gockley A, et al. Minimally invasive radical hysterectomy for cervical cancer is associated with reduced morbidity and similar survival outcomes compared with laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24 (3): 402-406. doi: 10.1016/j.jmig.2016.12.005.
25. Sert BM, Boggess JF, Ahmad S, et al. Robot-assisted versus open radical hysterectomy: A multi-institutional experience for early-stage cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42 (4): 513-522. doi: 10.1016/j.ejso.2015.12.014.
26. Gil-Moreno A, Carbonell-Socias M, Salicrú S, et al. Radical hysterectomy: Efficacy and safety in the dawn of minimally invasive techniques. *J Minim Invasive Gynecol* 2019; 26 (3): 492-500. doi: 10.1016/j.jmig.2018.06.007.
27. Zhang SS, Ding T, Cui ZH, et al. Efficacy of robotic radical hysterectomy for cervical cancer compared with that of open and laparoscopic surgery: A separate meta-analysis of high-quality studies. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (4): e14171. doi: 10.1097/MD.00000000000014171.

28. Alfonzo E, Wallin E, Ekdahl L, et al. No survival difference between robotic and open radical hysterectomy for women with early-stage cervical cancer: Results from a nationwide population-based cohort study. *Eur J Cancer* 2019; 116: 169-177. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.016.
29. Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med* 2018; 379 (20): 1905-1914. doi: 10.1056/NEJMoa1804923.
30. Leita MM Jr, Zhou QC, Brandt B, et al. The MEMORY Study: Multicenter study of minimally invasive surgery versus open radical hysterectomy in the management of early-stage cervical cancer: Survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2022; 166 (3): 417-424. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.07.002.
31. Fusegi A, Kanao H, Tsumura S, et al. Minimally invasive radical hysterectomy and the importance of avoiding cancer cell spillage for early-stage cervical cancer: a narrative review. *J Gynecol Oncol* 2023; 34 (1): e5. doi: 10.3802/jgo.2023.34.e5.
32. Working Group of ESGE and SERGS. The role of minimally invasive radical hysterectomy for cervical cancer: ESGE-SERGS position document and joint-statement. *Facts Views Vis Obgyn* 2020; 12 (1): 13.
33. Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, et al. SUCCOR study: An international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30 (9): 1269-1277. doi: 10.1136/ijgc-2020-001506.
34. Kanao H, Matsuo K, Aoki Y, et al. Feasibility and outcome of total laparoscopic radical hysterectomy with no-look no-touch technique for FIGO IB1 cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2019; 30 (3): e71. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e71.
35. Fusegi A, Kanao H, Ishizuka N, et al. Oncologic outcomes of laparoscopic radical hysterectomy using the no-look no-touch technique for early stage cervical cancer: A propensity score-adjusted analysis. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (23): 6097. doi: 10.3390/cancers13236097.
36. Kong TW, Son JH, Paek J, et al. Selection criteria and colpotomic approach for safe minimally invasive radical hysterectomy in early-stage cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2020; 31 (1): e7. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e7.
37. Leita MM Jr, Bixel KL, Chase DM, et al. ROCC/ GOG-3043: A randomized controlled trial of robotic versus open surgery for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2025; 35 (7): 101760. doi: 10.1016/j.ijgc.2025.101760.
38. Falconer H, Palsdottir K, Stalberg K, et al. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): An international multi-center, open-label randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29 (6): 1072-1076. doi: 10.1136/ijgc-2019-000558.

**МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА
РАДИКАЛНА ПАРАМЕТРЕКТОМИЯ**

**чл.-кор. проф. Славчо Томов, гмн
г-р Георги Пранджев**

УМБАЛ *Св. Марина* – Плевен

МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА РАДИКАЛНА ПАРАМЕТРЕКТОМИЯ

*чл.-кор. проф. Славчо Томов, дмн
д-р Георги Пранджев*

УМБАЛ Св. Марина – Плевен

ОБЗОР

Радикалната параметректомия (РП) е част от класическата радикална хистеректомия и рядко се извършва изолирано. Статията е литературен обзор на индикациите и минимално инвазивните подходи за тази интервенция. Представени са анатомо-хирургичните концепции и индикаторите за радикалност при РП. Направен е преглед на публикации по темата, включващи проучвания от 2005 г. до 2023 г., включително и собствен опит. Подробно се дискутират параметри на хирургични резултати при минимално инвазивна РП, като оперативно време, усреднена кръвозагуба, среден брой на отстранени тазови лимфни възли, лимфни метастази, ангажиране на резекционни линии, видове усложнения и др. В заключение интервенцията се представя като съвременен модел на хирургия на ретроперитонеалното пространство с периперативни резултати, съпоставими с тези, докладвани в литературата при отворен и лапароскопски подход.

Увод

Радикалната параметректомия (РП) е комплексна хирургична интервенция за лечение на карцином на маточна шийка (КМШ). Това е сложна процедура, включваща отстраняване на параметриалната тъкан, регионалните лимфни възли и горната част на влагалището. При стриктно спазване на диагностичния алгоритъм (скрининг, биопсично изследване, стадиране) операцията не се прилага самостоятелно, а е част от класическата радикална хистеректо-

мия тип C2 по *Querleu & Morrow*¹ или клас III по *Piver-Rutledge-Smith*². Изолираното извършване на РП обикновено се налага при установяване на КМШ след сепла хистеректомия по други индикации.

Честотата на окултна инвазивна болест на маточна шийка варира между 1.9% и 6.4%, достигайки в миналото до 12.9%³, като най-засегнати са жени между 45-50 години^{4, 5}. Най-честата индикация за първоначална тотална хистеректомия е доказване на карцином *in situ*.⁶ Недостатъчна предоперативна оценка и погрешно интер-

претиране на цервикална цитология също могат да доведат до неочакван постоперативен резултат. Разчитане на хистологично непотвърден колпоскопски атипизъм, установяване на дисплазия само с прицелна биопсия и прескачане на повторна ексцизионна процедура при наличие на ангажирани резекционни линии са сред водещите причини за наличие на резидуален малигнитет след тотална хистеректомия.

Параметриектомия – индикатори за радикалност

Съвременната хирургия на ретроперитонеалното пространство при КМШ включва не само лимфаденектомия, но и отстраняване на параметриалните поддържащи тъкани. Параметриумът е анатомична структура, състояща се от съединителна тъкан, мастна тъкан и лимфни канали, организирани около кръвносни съдове, автономни и сензорни нервни структури по пътя си от тазовите стени към висцералните органи.⁷ Различават се преден, заден и латерален параметриум. Различна степен на радикалност се постига с въвеждане на съвременни анатомични концепции, най-вече по отношение на достъпа до съдовете на задния утеровезикален лигамент (средна и долна везикална вена), латералния параметриум, дълбоката маточна вена, средната ректална артерия и задния параметриум (хипогастралните нерви). Степенята на радикалност е в пряка зависимост от анатомо-хирургичния подход към тези структури. *Possover et al.* използват средната ректална артерия като граница между съдовия и невралния компонент, докато други автори определят границата спрямо дълбоката маточна вена.⁸ При минимално инвазивните хирургични техники тези структури стават ясно разграничими, особено с помощта на 3D образните системи с висока резолюция.

При наличие на непредвидена остатъчна инвазия в параметриумите, стандартният оперативен подход е извършването на лапаротомия.⁹ Отворената хирургия се приема за безопасна, въпреки че средната честота на усложнения е между 20% и 30%, а средната кръвозагуба варира от 900 ml до 1750 ml при обем, включващ и лимфаденектомия.^{4, 6}

Доказателства за ефективност

През 2005 г. *Fleisch & Hatch* обобщават резултати от 16 лапароскопски РП с лимфна дисекция, включвайки 6 собствени случая. Те съобщават за средно оперативно време от 207 min, кръвозагуба от 300 ml и две интраоперативни усложнения – лезия на пикочен мехур и чревна бримка. Авторите потвърждават безопасността на процедурата, но подчертават специфичния характер на усложненията, свързани с пикочния мехур.¹⁰ През 2006 г. и 2007 г. екипите на *Liang & Nezhat* споделят първоначален опит с лапароскопска РП, потвърждавайки връзката ѝ с намалена кръвозагуба и по-ниска честота на усложнения.^{11, 12}

Развитието на робот-асистираните технологии значително улесни внедряването на минимално инвазивни подходи в хирургичното лечение и оценка на пациентки с ранен, авансирал или рецидивиращ КМШ. Данните показват, че използването на роботизирана система се свързва с по-кратко време за изпълнение на задачите, повишена прецизност, по-бързо и ефективно извършване на оперативните етапи, както и с намален брой технически грешки в сравнение със стандартна лапароскопска техника. Това дава възможност сложни оперативни интервенции, като радикална хистеректомия, да се осъществяват по-ефективно, като усвояването на необходимите умения става не само за по-кратък период, но и от по-широк кръг хирурзи, които срещат затруднения при конвенционална лапароскопия.

В периода 2008-2012 г. са описани едва 17 такива случая, при които е използвана роботизирана система. *Ramirez et al.* публикуват първата серия от 5 пациентки с плоскоклетъчен карцином след тотална хистеректомия, подложени на робот-асистирана РП и тазова лимфаденектомия.¹³ Отчетено е оперативно време около 365 минути, с усреднена кръвозагуба от 100 ml и среден брой отстранени тазови лимфни възли – 14. Не са установени лимфни метастази или ангажиране на резекционните линии. Докладвани са общо три усложнения – едно интраоперативно (цистотомия) и две постоперативни при една

пациентка – везиковагинална фистула и лимфоцеле. *Geisler et al.* извършват една такава операция за 186 минути, с кръвозагуба от 250 ml и 18 броя отстранени тазови лимфни възли.¹⁴ Не са установени лимфни метастази или ангажиране на резекционни линии. Пациентката е проследявана в продължение на 4 години без данни за рецидив. През 2012 г. *Vitobello et al.* представят една от най-големите серии, включваща 11 случая на роботизирана РП – 5 пациентки с плоскоклетъчен карцином, 2 с аденокарцином и 4 с ендометриален карцином.¹⁵ Средната продължителност на операцията е 262 минути, изчислената кръвозагуба – 100 ml, а средният брой отстранени лимфни възли – 24. Не са установени лимфни метастази или ангажиране на резекционните линии. През същата година *Горчев, Томов и сътр.* публикуват серия от 7 пациентки, на които е извършена робот-асистирана РП с лимфна дисекция и отстраняване на горна трета на влагалище.¹⁷ Средната възраст на жените е 56.4 години ($SD \pm 10.7$). Индикациите включват инвазивен плоскоклетъчен КМШ ($n = 3$), ендометриоиден аденокарцином с инфилтрация на шийка ($n = 2$), папиларен аденокистичен КМШ от светлоклетъчен тип ($n = 1$) и вагинален плоскоклетъчен карцином ($n = 1$). Средният брой отстранени лимфни възли е 8 (от 4 до 29). Продължителност на операцията е средно 228.6 минути ($SD \pm 38.9$), а кръвозагубата – 147 ml ($SD \pm 58.2$). Не са извършвани хемотрансфузии и конверсии към лапаротомия. От крайния хистологичен доклад 3 пациентки са с CIN 3 или инвазивен карцином в горната трета на влагалище, а при една пациентка е доказана лимфна метастаза. При един от случаите е установена ангажирана влагалищна резекционна линия, придружена от параметриална инвазия и два метастатични лимфни възела с последваща следоперативна лъчетерапия. Регистрирани са две усложнения – една лезия на пикочен мехур, коригирана интраоперативно с двуслоен шев 3-0 *Vicryl*, и една следоперативна везиковагинална фистула, проявила се на десети ден и овладяна консервативно чрез катетър на *Foley* за 1 месец. През 2017 г. *Tran et al.* описват ретроспективно 17 пациентки с инвазивен КМШ, диагностицирани след екстрафасциална хистеректомия и подложени на роботизирана

РП с двустранна тазова лимфаденектомия и парциална вагинектомия.¹⁷ Отчетени са две интраоперативни усложнения – едно увреждане на черво и едно увреждане на пикочен мехур. При една пациентка е извършено кръвопреливане с 2 E еритроцитен концентрат. Три пациентки са преминали адювантно химиолъчелечение с *cisplatin* – при първата са установени ангажирани влагалищни резекционни линии, при втората – положителни тазови лимфни възли, а третата е с инфилтрация в параметриуми и тазови лимфни метастази. Рецидиви не са наблюдавани, като една пациентка е починала от неизвестна причина 59.4 месеца след операцията. В допълнение авторите правят литературен обзор на 15 проучвания, включващ общо 238 пациентки, подложени на РП. Резултатите показват, че не могат да бъдат дефинирани специфични предоперативни хистопатологични характеристики, които да предсказват изхода от лечението, необходимостта от адювантна терапия или ангажиране на параметриуми. В заключение авторският колектив подкрепя робот-асистираната РП с двустранна тазова лимфаденектомия като приложим и безопасен метод, свързан с приемлив профил на усложнения.

Съществуват описани случаи на минимално инвазивна РП, извършена по повод неонкологични състояния. *Zapardiel et al.* съобщават за два случая на робот-асистирана РП при пациентки с хронична тазова болка – на 41 и 43 години, с индекс на телесна маса съответно 42.9 и 27.3 kg/m².¹⁸ В миналото двете пациентки са претърпели тотална абдоминална екстрафасциална хистеректомия с двустранна салпинго-оофоректомия респективно поради болка и симптоматична миомна болест. Съответно 8 и 13 месеца по-късно двете жени са хоспитализирани повторно с оплаквания от персистираща хронична тазова болка. Авторите съобщават за оперативно време от 122 и 102 минути с изчислена кръвозагуба съответно 250 ml и 200 ml. Не са наблюдавани интраоперативни инциденти. Докладвано е едно следоперативно усложнение – инфекция на троакарния достъп, третирано консервативно с антибиотици. Проследяването е продължило 100 дни без данни за инциденти през този период, като и двете пациентки

са асимптомни на последния контролен преглед.

Особено внимание заслужава възможността за нервосъхраняваща техника при робот-асистирана РП, която съчетава онкологична радикалност с максимално запазване на тазовата автономна инервация. *Magrina et al.* оперират 41-годишна пациентка с цервикален аденокарцином 5 седмици след тотална хистректомия.¹⁹ Съобщеното оперативно време е 330 минути, общата кръвозагуба – 145 ml, без данни за остатъчен тумор на крайния хистологичен резултат. Жената е изписана след два дни, а нормална функция на пикочния мехур е напълно възстановена на девети постоперативен ден. Авторите потвърждават безопасността и техническата осъществимост на роботизираната нервосъхраняваща РП.

Заклучение

Робот-асистираната РП представлява съвременен модел на хирургия на ретроперитонеалното пространство с периоперативни резултати, съпоставими с тези, докладвани в литературата при отворен и лапароскопски подход. Основните хирургични и анатомични принципи остават непроменени, но триизмерната визуализация позволява по-точна и детайлна интерпретация на морфологичните структури и техните взаимоотношения в таза. Въпреки предимствата на подобрената оптика, съществува риск от урологични усложнения, поради което е необходима повишена предпазливост при използване на енергийни източници. Необходими са по-големи многоцентрови проспективни проучвания, които да утвърдят ефективността и да проследят страничните ефекти на процедурата.

Литература

1. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (11): 3406-3412. doi: 10.1245/s10434-017-6031-z. Epub 2017 Aug 7.
2. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974; 44 (2): 265-272.
3. Bai H, Cao D, Yuan F, et al. Occult invasive cervical cancer after simple hysterectomy: A multi-center retrospective study of 89 cases. *BMC Cancer* 2016; 16: 507. doi: 10.1186/s12885-016-2480-1.
4. Ayhan A, Otegen U, Guven S, Kucukali T. Radical reoperation for invasive cervical cancer found in simple hysterectomy. *J Surg Oncol* 2006; 94: 28.
5. Gori JR, Fritsches HG, Castanno R, et al. Radical parametrectomy for occult cervical carcinoma detected posthysterectomy. *J Lower Gen Tract Dis* 2004; 8: 102.
6. Leath CA 3rd, Straughn JM, Bhoola SM, et al. The role of radical parametrectomy in the treatment of occult cervical carcinoma after extrafascial hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2004; 92 (1): 215-219. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.10.018.
7. Gorchev G, Tomov S, et al. Minimal invasive gynecological surgery [Минимално инвазивна гинекологична хирургия]. Sofia: Prof. Marin Drinov Academic Publishing House 2023. 440 p. ISBN: 978-619-245-286-5.
8. Possover M, Stöber S, Plaul K, Schneider A. Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III. *Gynecol Oncol* 2000; 79 (2): 154-157. doi: 10.1006/gy.2000.5919.
9. Zapardiel I, Zanagnolo V, Magrina JF, Magtibay PM. Robotic radical parametrectomy in cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2011; 72 (3): 179-182. doi: 10.1159/000324499.
10. Fleisch MC, Hatch KD. Laparoscopic assisted parametrectomy/upper vaginectomy (LPUV)-technique, applications and results. *Gynecol Oncol* 2005; 98 (3): 420-426. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.04.046.
11. Liang Z, Xu H, Chen Y, et al. Laparoscopic radical trachelectomy or parametrectomy and pelvic and para-aortic lymphadenectomy for cervical or vaginal stump carcinoma: report of six cases. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (4): 1713-1716. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00650.x.
12. Nezhat F, Prasad Hayes M, Peiretti M, Rahaman J. Laparoscopic radical parametrectomy and partial vaginectomy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104 (2): 494-496. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.09.032.

13. Ramirez PT, Schmeler KM, Wolf JK, et al. Robotic radical parametrectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111 (1): 18-21. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.06.011.
14. Geisler JP, Orr CJ, Khurshid N, et al. Robotically assisted laparoscopic radical hysterectomy compared with open radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20 (3): 438-442. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181cf5c2c.
15. Vitobello D, Siesto G, Bulletti C, et al. Robotic radical parametrectomy with pelvic lymphadenectomy: Our experience and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38 (6): 548-554. doi: 10.1016/j.ejso.2012.02.188.
16. Gorchev GA, Tomov ST, Radionova ZV, Tanchev LS. Robotic-assisted radical parametrectomy in patients with malignant gynecological tumors. *J Robot Surg* 2013; 7 (4): 317-323. doi: 10.1007/s11701-012-0387-7.
17. Tran AQ, Sullivan SA, Gehrig PA, et al. Robotic radical parametrectomy with upper vaginectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with occult cervical carcinoma after extrafascial hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24 (5): 757-763. doi: 10.1016/j.jmig.2017.02.016.
18. Zapardiel I, Zanagnolo V, Magrina JF, Magtibay PM. Robotic radical parametrectomy in benign disease: Report of two cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89 (8): 1108-1110. doi: 10.3109/00016349.2010.481016.
19. Magrina JF, Magtibay PM. Robotic nerve-sparing radical parametrectomy: Feasibility and technique. *Int J Med Robot* 2012; 8 (2): 206-209. doi: 10.1002/rcs.454.

проф. д-р Петър Марков, дм

Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ *Tokuda* – София

ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ В РАНЕН СТАДИЙ – КОГА МОЖЕМ ДА Я ПРОПУСНЕМ

проф. д-р Петър Марков, дм

Аджигадем Сити Клиник УМБАЛ *Tokuda* – София

ОБЗОР

Лимфогенното разпространение на карцином на маточна шийка (КМШ) е важен прогностичен фактор за онкологичните резултати така, както размерът на първичния тумор или параметралната инвазия. В последната FIGO 2018 класификация наличието на лимфни метастази води до повишаване на стадия, независимо от всички други обстоятелства. Същевременно рискът от лимфогенна дисеминация остава нисък в ранните стадии, което поставя въпрос за смисъла на лимфаденектомията като част от хирургичното му лечение при тези случаи. Основен прогностичен фактор за лимфогенна дисеминация е наличието на лимфоваскуларно засягане от интерпретацията на хистологичния резултат при първичната диагноза. Концепцията за сентинелна лимфна биопсия (СЛБ) придобива все по-широко приложение, като данните от последните систематични прегледи и метаанализи потвърждават нейните ползи. Всички тези доказателства са причина за ревизия на съвременните препоръки за поведение при КМШ, при които се обръща специално внимание кога системната лимфаденектомия може да се замени със СЛБ и кога може изобщо да се пропусне.

Увод

Карциномът на маточна шийка (КМШ) се презентира като социално значимо заболяване и важен здравен проблем поради високата си честота и морбидитет, въпреки напредъка в скрининговите програми, средствата за диагностика и терапевтичните стратегии.

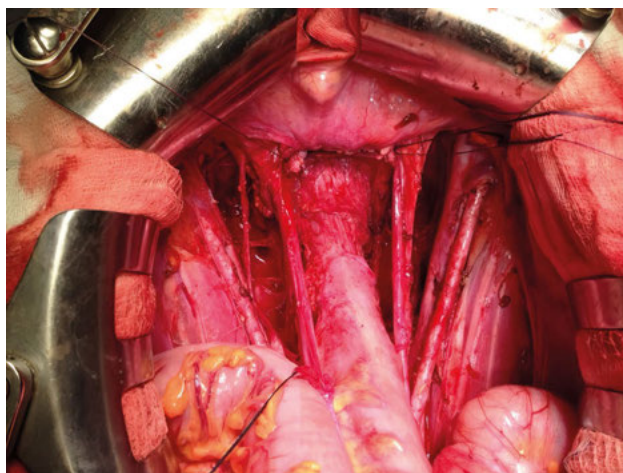
Благодарение на развитието на консервативните методи за терапия на КМШ хирургичното лечение все повече отстъпва мястото си в терапевтичния план. Разширената радикална хирургия, която в миналото се прилагаше при

напреднали стадии, в съвремието все повече се избягва поради високата си честота на усложнения, при недостатъчно по-добри онкологични резултати спрямо консервативните методи – лъчелечение, химиотерапия, имунотерапия. Налице е постепенна прогресия към ограничаване на обема на оперативните намеси, реализация на орган-съхраняваща и нервно-съхраняваща хирургия, употреба на миниинвазивни техники и т.н. Респективно се промотира и редукция на обема на лимфната дисекция като част от хирургичното лечение при КМШ.

Общи положения

Лимфогенното разпространение на КМШ е важен прогностичен фактор, така както и параметралната инвазия или пък позитивните резекционни линии при хирургичното му лечение.¹ Ето защо през 2018 г. Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique (FIGO) публикува ревизия на стадирането на КМШ, при която се отделя специално място на наличието на лимфни метастази.² Всички случаи с наличие на позитивни тазови и/или парааортални лимфни метастази, установени чрез хистологично (p) или образно (r) изследване, се реферират като стадий ПС, независимо от размера на първичния тумор. Това разбираемо води и до промяна на терапевтичните стратегии.³

По-добрите диагностични методи и скринингови програми дават възможност за по-ранна диагностика на КМШ и в идеалния случай – по-ниска честота на лимфни метастази. Данните показват, че тазови лимфни метастази се установяват само при 0-4.8% от пациенти с IA стадий и при 0-17% от пациентите с IB стадий.⁴ Честотата на лимфогенно засягане достига до 29% при пациенти във ПА-ПВ стадий. Това означава, че около 75% от пациентите, подложени на стандартно радикално хирургично



Фигура 1. Тазова анатомия след осъществяване на системна лимфна дисекция при радикална хистеректомия. Въпреки че тази картина е радост за окото на всеки онкохирург, потенциалните усложнения при такива операции не са за подценяване (снимка: П. Марков)

лечение, се третираят със системна тазова лимфаденектомия, въпреки липсата на лимфни метастази. Лимфната дисекция не само увеличава оперативното време и общата кръвозагуба, но може да доведе до засягане на големи кръвоносни съдове, уретери и нервни структури в таза или пък до дългосрочни последици – лимфоцеле, лимфедем и т.н.⁵ Логично се поставя въпросът дали лимфната дисекция може да се редуцира или пък да се избегне при хирургичното лечение на този карцином, особено в ранните му стадии (Фиг. 1).

Лимфоваскуларно засягане (LVSI)

Лимфогенното разпространение на КМШ зависи от хистологичния вид, размера на тумора и стадирането и степенята на стромална инвазия. За един от важните прогностични фактори се посочва наличие или липса на лимфоваскуларно засягане – lymphovascular space involvement (LVSI). Дефинира се като наличие на туморни клетки в съдовете или лимфните ендотелни пространства около, но извън пределите на първичния инвазивен карцином. Тази информация би трябвало да бъде добре представена в интерпретацията на трайния хистологичен препарат при първоначалната диагноза на пациенти с КМШ. По литературни данни LVSI се намира в 3-22% от случаите в стадий IA1 и при 11-43% в стадий IA2.⁶⁻⁹

Margolis *et al.* през 2020 г. публикуват систематичен преглед върху 3239 пациенти с КМШ в стадий IA1 и 1049 пациенти в стадий IA2, като са включени хистологичните варианти – плоскоклетъчен карцином, аденосквамозен карцином и аденокарцином. При 10.5% от пациентите в стадий IA1 се установява LVSI срещу 18.8% при стадий IA2. Хистологична оценка на лимфните възли е направена при 64.1% от пациентите в стадий IA1 с LVSI и при 26.0% от пациентите в стадий IA1 без LVSI; данните показват, че позитивни лимфни възли се установяват при по-малко от 1% от пациентите в стадий IA1 без LVSI и при 7.8% от тези с LVSI ($p < 0.001$). При стадий IA2 повечето пациенти (75.2%) са претърпели лимфна биопсия/дисекция, при която се установяват лимфни метастази при 1.7% от

случаите без LVSI срещу 14.6% при тези с LVSI ($p < 0.001$). Средният период на проследяване в този анализ е 36 месеца при пациенти в стадий IA1 (IQR 24-53 месеца) и 38 месеца в кохортата със стадий IA2 (IQR 25-54 месеца). Петгодишната преживяемост е изчислена на 95.8% (95% CI 90.0-98.2) при стадий IA1 с LVSI срещу 96.6% (95% CI 95.2-97.6) при случаи без LVSI ($p = 0.90$). Коефициентът на вероятност (HR) за смърт в стадий IA1 е 1.05 (95% CI 0.45-2.45) при жени с LVSI срещу тези без LVSI. Петгодишната преживяемост при пациенти в стадий IA2 е изчислена на 90.1% (95% CI 80.0-95.2) при жени с LVSI срещу 96.2% (95% CI 93.7-97.8) при тези без LVSI ($p = 0.03$). Чрез унивариационен пропорционален анализ се установява HR за смърт от 2.36 (95% CI 1.04-5.33), свързан с LVSI при пациенти в стадий IA2. Авторите правят заключението, че LVSI е важен прогностичен фактор при жени в стадий IA и наличието му е силен предиктор за лимфни метастази. Въпреки много добрата обща прогноза в този ранен стадий, наличието на LVSI се свързва с понижена преживяемост в стадий IA2. При пациентите в стадий IA1 наличието или липсата на LVSI не оказва значимо влияние върху прогнозата.¹⁰

Тези данни се потвърждават и от друго проучване на *Ronsini et al.*, които през 2021 г. публикуват ретроспективен анализ на 442 пациенти с ранен КМШ. Авторите осъществяват полуколичествено изчисление на площта на лимфоваскуларното засягане (фокално и дифузно) и го корелират с по-добра стратификация на риска в сравнение с традиционните методи, при които LVSI е или позитивно, или негативно. Данните показват, че дифузното LVSI е независим рисков фактор за лимфни метастази (OR 9.844, $p < 0.001$) и за параметрално засягане (OR 5.566, $p < 0.001$). Рецидиви в лимфната система се появяват по-често при групата с дифузно LVSI (негативно LVSI срещу фокално LVSI $p = 0.369$; негативно LVSI срещу дифузно LVSI $p = 0.002$; фокално LVSI срещу дифузно LVSI $p = 0.214$). Дистални рецидиви също се появяват по-често при дифузно LVSI (негативно LVSI срещу фокално LVSI $p = 0.623$; негативно LVSI срещу дифузно LVSI $p = 0.002$; фокално LVSI срещу дифузно LVSI $p = 0.026$). Авторите обобщават, че

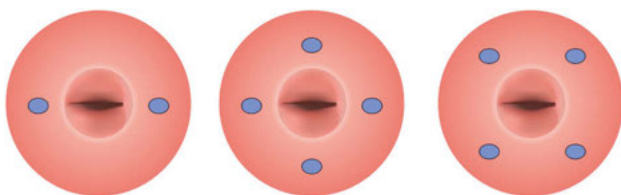
дифузно LVSI е независим прогностичен фактор както за лимфогенно метастазиране, така и за далечни метастази (коригиран коефициент на шанс OR 2.57, $p < 0.001$). Пациенти с дифузно LVSI са с по-лоши резултати за преживяемост без болест (ПББ) (негативно LVSI срещу фокално LVSI $p = 0.938$; негативно LVSI срещу дифузно LVSI $p < 0.001$; фокално LVSI срещу дифузно LVSI $p = 0.036$). Въпреки че проучването е ретроспективно и с ниско качество на доказателства, то все пак отправя основателно предположение за това, че полуколичествената оценка на LVSI би трябвало да се предпочита за по-добро оптимизиране на терапевтичния план при пациенти с ранен КМШ.¹¹

Сентинелна лимфна биопсия

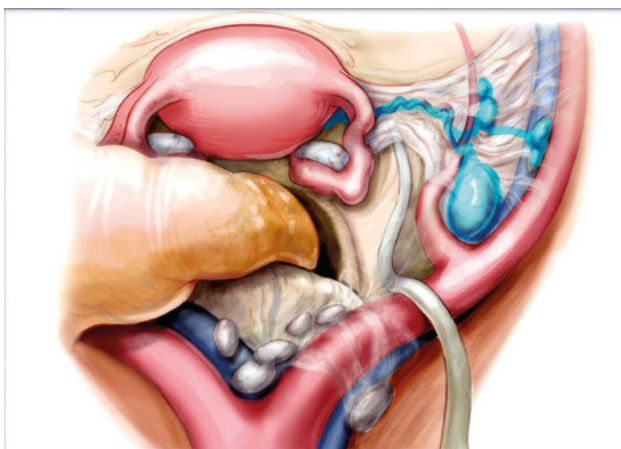
През 1977 г. *Cabanas* предлага идея за биопсия на сентинелен лимфен възел (СЛВ) като първоначално място за лимфна метастаза при пациенти с карцином на пенис. Авторът отчита, че при случаи с клинично непроменени лимфни възли СЛВ най-често е единственият засегнат.¹² Впоследствие концепцията за сентинелна лимфна биопсия (СЛБ) придобива широко приложение при лечебните стратегии за карцином на гърда, кожен меланом и др.

Сентинелната лимфна биопсия при КМШ започва с инжектиране на лимфотропно маркиращо вещество на две или четири места в областта около първичния тумор (Фиг. 2). Маркерът преминава през лимфните съдове и след определено време достига до регионалните лимфни възли, които са разположени в ретроперитонеалните тазови пространства двустранно. В зависимост от конкретния лимфотропен маркер, визуално или чрез употреба на специална техника за детекция, се идентифицира първият (сентинелен) лимфен възел, който е маркиран. След детекцията на СЛВ те се отстраняват и се изпращат за хистопатологично изследване за установяване на макро- или микрометастази (Фиг. 3).¹³

Използват се няколко вида лимфотропни маркери. Метиленово синьо е безопасно багрило, което може да се инжектира около първичния тумор и след около 10-20 минути да се визуализи-



Фигура 2. Локации за инжектиране на лимфотропен маркер при СЛБ за КМШ (източник: Collins A. Sentinel lymph node mapping in the modern management of gynaecological malignancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2023;25:2101³)



Фигура 3. Най-честа локализация на СЛБ при КМШ (източник: 2013 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

ра в СЛБ, където се задържа константно за около 30 минути, след което постепенно се резорбира и след около 50 минути вече не може да се детектира. Дисекцията и идентификацията на СЛБ следва да се осъществи в тази времева рамка.¹³

Радиомаркиран колоиден технеций 99 (Tc^{99}) също може да се инжектира около тумора и впоследствие неговият сигнал да се улови в лимфните зони с портативен гама-детектор. Този метод дава възможност и за предоперативно провеждане на СПЕКТ-СТ или лимфосцинтиграфия за по-добро хирургично планиране. Радиоактивните маркери трябва да бъдат инжектирани преди операцията, защото отнема повече време да достигнат до СЛБ, като оптималният времеви период за дисекция е около 1-6 часа след апликацията им.¹³

Индоцианин зелено (ICG) е водноразтворим трикарбоцианин, който флуоресцира при дължина на светлината близо до инфрачервения

спектр. За визуализация са необходими уреди за детекция на такава светлина, които са налични и могат да се използват при отворена, лапароскопска и роботизирана хирургия. Маркирането с ICG показва по-добри резултати за детекция на СЛБ двустранно срещу употреба на метиленово синьо.¹³

Все повече данни и анализи дават окуражителни резултати и отправят препоръки за въвеждането на СЛБ при пациенти с ранен КМШ. Метаанализ от Wang *et al.* от 2015 г. се фокусира върху СЛБ при пациентки с КМШ в ранен стадий. В резултатите на този анализ е включено и сравнението на този тип лимфаденектомия при миниинвазивен подход (лапароскопия, робот-асистиран метод) и при отворен подход – лапаротомия. Използван е протокол QUADAS за качествен подбор на диагностичните проучвания. Стойностите за чувствителност са изчислени чрез random effect модел, защото специфичността е определена на 100% (липса на възможност за фалшиво положителни СЛБ). Включени са 49 проучвания с общо 2476 биопсии на СЛБ. Общата чувствителност за детекция на сентинелни лимфни метастази е изчислена на 88% (95% CI 0.84-0.90), с хетерогенност ($v^2 = 80.17$, $df = 47$, $p = 0.002$). По отношение на сравнение между миниинвазивен подход срещу отворен достъп за СЛБ авторите не установяват значими различия. Изчисленията за положително идентифициране на СЛБ показват 87% (95% CI 0.83-0.91) при лапаротомия, 93% (95% CI 0.90-0.96) при лапароскопия и 92% (95% CI 0.88-0.95) при роботизиран подход ($p = 0.05$). Чувствителността за детекция на метастази също не се различава значимо между лапаротомия – 86% (95% CI 0.80-0.90), лапароскопия – 90% (95% CI 0.86-0.94) и робот-асистирана хирургия – 84% (95% CI 0.72-0.92). Авторите признават, че е налице широка хетерогенност в пациентската популация, хирургичната експертиза, вида на процедурите, хистологичната диагностика в различните институции, която би могла да води до понижение на диагностичната точност на анализа.¹⁴

В метаанализ на Parpinel *et al.* от 2023 г. са изследвани 6 проучвания (4 проспектив-

ни) при ранен КМШ, които обхващат общо 992 пациентки със СЛБ, а при 299 пациентки е осъществена системна тазова лимфаденектомия. Резултатите показват 5-годишна ПББ при 98% от пациентките (95% CI 0.96-0.99) при висока обща хетерогенност от 77%. В 5 от 6-те включени проучвания е възможно да се осъществи метаанализ и на техниката за ултрастадиране. В три от тях системно е осъществено ултрастадиране с изследване на сентинелни лимфни възли с 92% 5-годишна ПББ (95% CI 0.89-0.96). При другите две проучвания не е осъществена ултрастадираща техника и 5-годишната ПББ е изчислена на 96% (95% CI 0.88-1.03) с random effect model. Авторите правят заключение, че липсва статистически значима разлика в преживяемостта при пациентки с ранен КМШ, третирани със СЛБ срещу тези с тазова лимфаденектомия.¹⁵

Balaya et al. през 2022 г. публикуват резултати за дългосрочна околостатистическа ефективност на СЛБ при пациентки с ранен КМШ. Те са базирани на проспективните рандомизирани проучвания SENTICOL I и SENTICOL II. Изследвани са общо 259 пациентки, 87 със СЛБ и 172 с тазова лимфаденектомия. Пациентките с позитивни сентинелни лимфни възли или тези, при които не е осъществена двустранна детекция на СЛБ, са изключени от анализа. Средният период на проследяване е 53 месеца (5-85) за групата със СЛБ и 46 месеца (4-127) за групата с тазова лимфаденектомия ($p = 0.09$). Седемгодишната ЛББ е 85.1% (95% CI 0.76-0.94) за групата със СЛБ срещу 80.4% (95% CI 0.62-0.99%) за групата с тазова лимфаденектомия ($p = 0.24$). Чрез приложение на Cox пропорционални модели се установява, че самостоятелна СЛБ не води до понижена преживяемост спрямо системна тазова лимфаденектомия (HR 1.67; 95% CI 0.71-3.94, $p = 0.24$). Авторите правят заключение, че при пациентките с ранен стадий на КМШ и с двустранни негативни СЛБ може да се пропусне осъществяване на системна тазова лимфна дисекция. Според техните резултати в тези случаи СЛБ не води до повишен риск от рецидив.¹⁶

Актуални препоръки

Като част от усилията за подобряване на грижите за пациенти с КМШ в Европа през 2018 г. се публикуват препоръки, основани на доказателства, със съвместните усилия на три европейски организации: European Society of Gynecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), European Society of Pathology (ESP).¹⁷ Предвид голямото количество нови данни за поведение при КМШ през 2023 г. се публикуват ревизирани препоръки за поведение от ESGO/ESTRO/ESP.¹⁸ В тях 27 водещи експерти от цяла Европа формират мултидисциплинарен панел, който провежда изследване на най-новите данни от рандомизирани проучвания, систематични прегледи и метаанализи. На базата на съществуващите доказателства този експертен панел критично изготвя съвременните препоръки. Впоследствие, преди да бъдат публикувани, те са предадени за ревизия на 155 външни независими международни специалисти, фокусирани в областта на онкологичната нозология на маточната шийка. Публикуваните препоръки са всеобхватни и покриват стадиране, лечение, проследяване, дългосрочна преживяемост, качество на живот и палиативни грижи. Качеството на доказателствата и степенята на препоръчителност са представени на Фиг. 4.

Ревизираните препоръки за поведение при КМШ включват и фертилитет-съхраняващо лечение при ранен стадий. В ранните стадии, които се третират първично с оперативно лечение се поставя фокус върху хистологичната (хирургична) верификация на лимфогенното разпространение.¹⁸ В препоръките на ESGO/ESTRO/ESP от 2023 г. СЛБ или тазова лимфна дисекция не се препоръчва единствено в стадий IA1 (FIGO 2018) без данни за лимфоваскуларно засягане (LVSI). Наличието или липсата на лимфоваскуларна инвазия би трябвало да бъде добре описано в хистологичния резултат от осъществената ексцизия на първичния тумор – чрез конизация на маточната шийка или чрез електрохирургична бримкова ексцизия. Във всички случаи на КМШ в стадий IA1 с позитивни данни за LVSI се препоръчва (но не е задължително) извършва-

LEVELS OF EVIDENCE	
I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted, randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions
GRADES OF RECOMMENDATIONS	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Фигура 4. Качество на доказателствата и степен на препоръчителност при ревизираните през 2023 г. от ESGO/ESTRO/ESP насоки за поведение при КМШ (източник: Cibula D, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33:649–666¹⁸)

нето само на биопсия на сентинелни лимфни възли, които следва да бъдат изпратени интраоперативно за експресно хистологично изследване, а впоследствие – за ултрастадиране (на траен препарат).¹⁸ При пациентки с КМШ в стадий IA2 извършване на СЛВ е с препоръчителен, но не задължителен характер тогава, когато няма данни за лимфоваскуларна инвазия. При всички случаи с LVSI следва да се идентифицират и биопсират СЛВ двустранно.¹⁸ При пациентки с КМШ в стадий IB1 се осъществява сентинелна лимфна дисекция двустранно, независимо от данните за лимфоваскуларна инвазия. В случаи, когато не могат да бъдат идентифицирани СЛВ чрез използване на лимфотропно багрило/радиоизотопи, се преминава към извършване на системна тазова лимфна дисекция.¹⁸

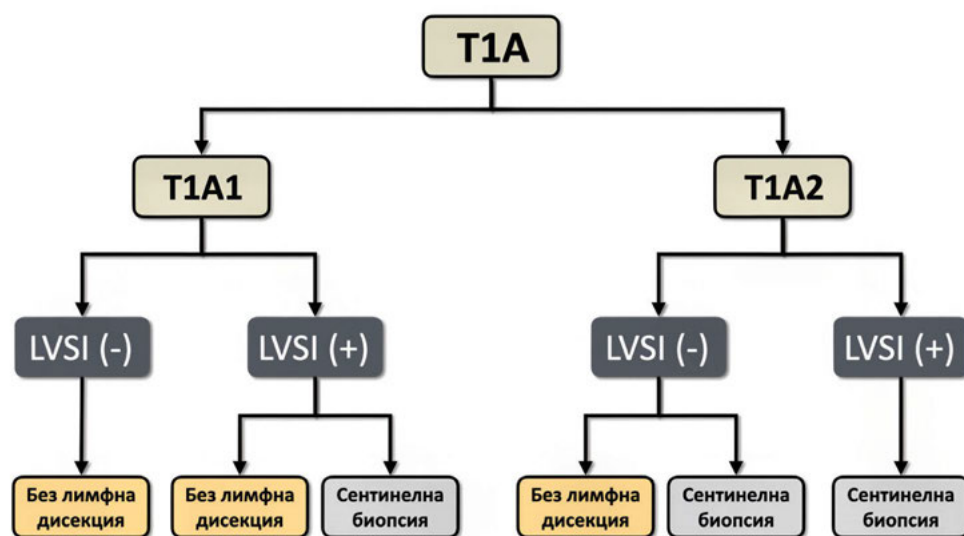
Хистологичната верификация с експресно интраоперативно изследване (зефрир) на лимфогенното разпространение на КМШ чрез СЛВ следва да бъде осъществена като първа хирургична стъпка преди резекцията на самия тумор (радикална или фертилитет-съхраняваща), защото ако се установи позитивна находка (лимфна метастаза) това води до повишаване на стадия (IIIC, FIGO 2018) и съответна промяна на терапевтичното поведение. Сентинелната лимфна биопсия трябва да бъде двустранна. При случаи с идентификация само на един СЛВ в една тазова половина той се отстранява, а в другата тазова област се осъществява системна лимфаденектомия.¹⁸ Всички СЛВ е препоръчително

да бъдат изследвани на траен препарат по протокол с микросрезове на парафинови блокчета (ултрастадиране), включително и имунохистохимия за потвърждение или отхвърляне на микрометастази.

Насоките по отношение на необходимост от лимфна дисекция при случаите с ранен стадий на КМШ са реферирани с висока към средна степен на препоръчителност, при ниско качество на доказателствата [IV, B] (Фиг. 4). Експертите от ESGO/ESTRO/ESP обобщават, че от всеки клиницист, който прилага или се консултира с тези препоръки, се очаква да използва независима медицинска преценка в контекста на индивидуалните клинични обстоятелства, за да определи грижите или лечението на всеки пациент. Тези насоки не дават никакви гаранции от какъвто и да е вид относно тяхното съдържание, употреба или приложение. Авторите се отказват от всякаква отговорност за тяхното приложение или употреба по какъвто и да е начин.¹⁸

Препоръките за осъществяване или пропускане на лимфна дисекция при конкретизирани случаи на КМШ в ранен стадий са представени схематично като клиничен протокол на Фиг. 5:

- T1A – микроинвазивен карцином с дълбочина на стромална инвазия < 5 mm (FIGO 2018); резекционните линии на ексцизията следва да бъдат свободни от туморни клетки;
- T1A1 – дълбочина на стромална инвазия < 3 mm (FIGO 2018);



Фигура 5. Клиничен алгоритъм за осъществяване или пропускане на тазова лимфна дисекция при хирургично лечение на пациенти с ранен стадий на КМШ.

- T1A2 – дълбочина на стромална инвазия ≥ 3 mm и < 5 mm (FIGO 2018);
- LVSI – лимфоваскуларно засягане (LVSI).

Заклучение

Тенденцията и стремежът при КМШ е диагностицирането му да става в ранен стадий благодарение на съвременни скринингови програми и подобрения в диагностичните методи. При тези случаи, когато все още няма лимфогенна дисеминация, се презентира възможност за деескалация на хирургичното лечение чрез приложение на фертилитет-съхраняващи оперативни намери и чрез избягване на разширени лимфни дисекции. Това води до намалена честотата на интраоперативни и постоперативни усложнения, респективно дж подобряване на качеството на живот при тези пациенти. Лимфната дисекция (под форма на СЛБ или системна лимфаденектомия) остава част от хирургичното лечение при случаи с лимфоваскуларно засягане (LVSI) или при тези с макроскопски видим КМШ, като обемът на лимфаденектомията се реализира съобразно съществуващите протоколи и съответната преценка на клинициста в процеса на индивидуализация на терапевтичния подход.

Литература

1. Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2007; 12 (3): 165-75. doi: 10.1007/s10147-007-0661-2
2. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145 (1): 129-135. doi: 10.1002/ijgo.12749
3. Grigsby PW, Massad LS, Mutch DG, et al. FIGO 2018 staging criteria for cervical cancer: Impact on stage migration and survival. *Gynecol Oncol* 2020; 157 (3): 639-643. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.027
4. Darai E, Rouzier R, Ballester M, et al. Sentinel lymph node biopsy in gynaecological cancers: the importance of micrometastases in cervical cancer. *Surg Oncol* 2008; 17 (3): 227-235. doi: 10.1016/j.suronc.2008.04.002
5. Jansen A, de Jong A, Hoogendam JP, et al. Lymphocele following lymph node dissection in cervical and endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2023; 170: 273-281. doi:10.1016/j.ygyno.2023.01.022
6. Haller H, Krašević M, Mamula O, et al. Treatment and outcome of stage IA1 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 72-75. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.10.027
7. Creasman WT, Fetter BF, Clarke-Pearson DL, et al. Management of stage Ia carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 164-170. doi: 10.1016/0002-9378(85)90105-x

8. Yoshinaga M, Hamada T, Orita Y, et al. Clinical outcome of stage IA1 squamous cell carcinoma of the uterine cervix and pathological findings of initial conization. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 1645-1649. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01590.x
9. Qian Q, Yang J, Cao D, et al. Analysis of treatment modalities and prognosis on microinvasive cervical cancer: A 10- year cohort study in China. *J Gynecol Oncol* 2014; 25: 293-300. doi: 10.3802/jgo.2014.25.4.293.
10. Margolis B, Cagle-Colon K, Chen L, et al. Prognostic significance of lymphovascular space invasion for stage IA1 and IA2 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 735-743. doi: 10.1136/ijgc-2019-000849
11. Ronsini C, Anchora LP, Restaino S, et al. The role of semiquantitative evaluation of lympho-vascular space invasion in early-stage cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2021; 162 (2): 299-307. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.06.002.
12. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466. doi: 10.1002/1097-0142(197702)39
13. Collins A, Phillips A. Sentinel lymph node mapping in the modern management of gynaecological malignancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2023; 25: 210-219. doi: 10.1111/tog.12872
14. Wang XJ, Fang F, Li YF. Sentinel-lymph-node procedures in early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med Oncol* 2015; 32 (1): 385. doi: 10.1007/s12032-014-0385-x
15. Parpinel G, Laas-Faron E, Balaya V, et al. Survival after sentinel lymph node biopsy for early cervical cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33: 1853-1860. doi: 10.1136/ijgc-2023-004726
16. Balaya V, Guani B, Morice P, et al. Long- term oncological safety of sentinel lymph node biopsy in early- stage cervical cancer: A post- hoc analysis of SENTICOL I and SENTICOL II cohorts. *Gynecol Oncol* 2022; 164:53-61. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.10.074
17. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28 (4): 641-655. doi: 10.1097/IGC.0000000000001216.
18. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33 (5): 649-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429

**ПРЕДОПЕРАТИВНО КАРТИРАНЕ НА СЕНТИНЕЛНИ
ЛИМФНИ ВЪЗЛИ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА –
ДАЛИ, КОГА И КАК**

доц. д-р Валерия Хаджийска, дм

УМБАЛ Александровска – София

ПРЕДОПЕРАТИВНО КАРТИРАНЕ НА СЕНТИНЕЛНИ ЛИМФНИ ВЪЗЛИ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА – ДАЛИ, КОГА И КАК

доц. д-р Валерия Хаджзийска, дм

УМБАЛ Александровска – София

ОБЗОР

Карциномът на маточна шийка (КМШ) заема челни места по показателите за *боля*Предоперативното картиране на сентинелни лимфни възли (СЛВ) при карцином на маточна шийка (КМШ) се дефинира като инжектиране на вид маркер в шийката на матката, последвано от образно изследване и/или интраоперативна визуализация с помощта на флуоресцентна камера или гама сонда за локализиране на СЛВ.

Статията анализира основните предимства и ограничения (източници на грешки) и главните индикации за провеждане на предоперативно картиране на СЛВ при КМШ. Представени са различните техники за картиране: радиоизотопен метод с технеций-99m (^{99m}Tc), синьо багрило (изосулфан синьо или метиленово синьо), флуоресцентен метод с индоцианин зелено (ICG), както и комбинирани техники (^{99m}Tc + багрило или ICG + ^{99m}Tc).

Представя се литературен обзор и се формулират заключения за СЛВ като подходяща интервенция с висока диагностична точност при внимателно подбрани пациенти с ранен карцином (IA2-IB1, тумор < 2 cm), при които се осигурява двустранна детекция и се спазва стриктен алгоритъм за обработка и ултрастадиране на възлите.

Увод

Предоперативното картиране на сентинелни лимфни възли (СЛВ) при карцином на маточна шийка (КМШ) представлява процес на идентифициране и маркиране на първите лимфни възли, които дренират лимфната течност от тумора, с цел да се оцени наличие на метастази в локорегионални лимфни възли (ЛВ) и да се избегне ненужна системна лимфаденектомия при пациенти с ранен стадий на заболяването. Най-общо процедурата включва инжектиране на

вид маркер (най-често индоцианин зелено (ICG), технеций-99m (^{99m}Tc) или синьо багрило) в шийката на матката, последвано от образно изследване (лимфосцинтиграфия или еднофотонна емисионна томография/компютърна томография, SPECT/CT) и/или интраоперативна визуализация с помощта на флуоресцентна камера или гама сонда за локализиране на СЛВ. Счита се, този метод има висока чувствителност и негативна предиктивна стойност (NPV) при ранни стадии на заболяването (IA1-IB1), особено при тумори < 2 cm, и позволява откриване на микрометас-

тази, които могат да бъдат пропуснати при рутинното хистологично изследване.^{1, 2} Понастоящем сентинелната лимфна биопсия (СЛБ) е включена в актуалните клинични ръководства за КМШ, като според Националната мрежа за комплексна онкологична грижа (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) тя е препоръчителна, но не задължителна опция за стадиране при ранни стадии на заболяването и може да се използва като алтернатива на системната лимфаденектомия при правилен подбор на пациентите и спазване на валидиран протокол.³

Основни принципи на предоперативно картиране на СЛБ при КМШ – гали

В този раздел ще бъдат разгледани основните предимства и ограничения (източници на грешки) на предоперативното картиране на СЛБ при КМШ, чиято цел е да отговори възможно най-обективно на въпроса *дали*, обобщавайки публикации в литературата. След преглед на литературните данни могат да се обобщят две предимства на предоперативното картиране на СЛБ при ранен КМШ.

Подобрена диагностична точност за нодално стадиране. В обзорна статия на *Margioulas-Siarkou et al.* се подчертава, че предоперативното картиране на СЛБ при ранен КМШ осигурява значителни ползи основно чрез намаляване на хирургичната морбидност и подобряване на диагностичната точност спрямо класическата тазова лимфаденектомия.⁴ В нея авторите обследват диагностичната точност на този подход като го сравняват със системната лимфна дисекция (СЛД) и останалите стадиращи образни методи. Така например, насоките на NCCN препоръчват ултрастадиране на СЛБ, което включва щателно изследване със серийни срезове и имунохистохимия за цитокератин, особено върху хематоксилин и еозин (H&E) негативни препарати. Този подход открива метастази с малък обем, които конвенционалната лимфаденектомия може да пропусне. Метастатичните лимфни възли се категоризират по размер като макрометастази (МАС) (> 2 mm), микрометастази (ММС) (0.2-2 mm) и изолира-

ни туморни клетки (ИТС) (< 0.2 mm) съгласно класификацията на American Joint Committee on Cancer (AJCC).⁵ За сравнение при рутинната лимфаденектомия обикновено не се прилага ултрастадиране, което увеличава вероятността за диагностициране на заболяване в стадий IIIС поради наличието на ММС и изолирани туморни клетки.⁶ Следователно пациенти, подложени на СЛБ, е по-вероятно да бъдат идентифицирани с метастази и да получат адювантна терапия в сравнение с тези, подложени на СЛД. Въпреки това, съществува дебат относно значението на тези метастази с малък обем при СЛБ, които могат или да подобрят традиционното стадиране, или да доведат до фалшиво положителни резултати, ако тези метастатични огнища са клинично несигнификантни.⁴

Основно приложението на СЛБ се базира на концепцията, че след доказване на метастази в сентинелен възел или възли СЛД вече не предлага значително предимство за стадиране, измествайки фокуса към адювантно лечение. Следователно главният въпрос е дали СЛД може да има допълнителна терапевтична полза за преживяемостта. В метаанализ на *Ronsini C et al.* са включени 1952 пациенти с FIGO стадий IA1 до IIA, като 383 са подложени на СЛБ, а 1569 – на СЛД. За период от 4.5 години нивата на преживяемостта без болест (ПББ) варират между 85.1% и 93.8% за групата със СЛБ и между 80.4% и 93.1% за групата със СЛД, съответно без значима разлика между двете (OR 1.04; 95% CI 0.66-1.66, $p = 0.85$). За съжаление, само 3 от 4 намерени сравнителни проучвания предоставят данни за обща преживяемост (ОП), включвайки 302 пациенти в групата със СЛБ и 1351 в групата с СЛД; анализът не разкрива значима разлика в ползите за ОП между групите. Метаанализът има ниска степен на хетерогенност както за ПББ ($I^2 = 33\%$, $p = 0.21$), така и за ОП ($I^2 = 33\%$, $p = 0.21$).⁷

В контекста на образно-диагностичните методи за стадиране магнитнорезонансната томография (МРТ) се счита за оптимален метод за оценка на първичния тумор. Обратно, когато става въпрос за оценка на нодално ангажиране, позитронно-емисионната томография (ПЕТ) е по-често предпочитана.⁴ До момента

не е публикуван метаанализ, който директно да сравнява диагностичната точност на СЛБ и ПЕТ/КТ при пациенти с ранен стадий на КМШ. Съществуват обаче метаанализи, които поотделно оценяват диагностичната точност на СЛБ и ПЕТ/КТ за откриване на лимфни метастази. Данните от ретроспективни и проспективни сравнителни проучвания показват, че СЛБ има по-висока чувствителност и отрицателна предиктивна стойност спрямо ПЕТ/КТ за откриване на тазови лимфни метастази при ранен КМШ.^{2, 8, 9} В метаанализ на Wang et al. са включени 1164 пациенти от 28 проучвания, вариращи от 12 до 405 пациенти. Комбинираният общ процент на детекция и чувствителност на сентинелно картографиране е 95%, като сборният процент на двустранно откриване е 72%. Общият процент на откриване на СЛБ е 96% за синьо багрило с ^{99m}Tc, 95% за ^{99m}Tc и 98% за ICG техника. Хетерогенността на анализа е посочена като съществена.² В метаанализ на Zhang et al. с общо 24 проучвания са включени 2112 пациенти с FIGO стадий IA~IIIB, като са използвани синьо багрило, ^{99m}Tc, комбинирана техника (синьо багрило с ^{99m}Tc) и ICG. Общата степен на детекция е 85% при тумори до 2 cm и 67% при тумори над 2 cm, съответно 75.2% за синьо багрило, 74.7% за технеций, 99.84% за комбинирана техника и 85.5% за ICG ($I^2 = 89.2\%$; 95% CI 80.7-97.7).⁹ В трети метаанализ с 14 проучвания, които изследва диагностичната точност на ПЕТ/КТ, чувствителността и специфичността са съответно 0.71 и 0.97. Диагностичното съотношение на шансовете (DOR) е 70.59, а площта под кривата (AUC) е -0.95 [$I^2 = 87.6\%$ за чувствителност (95% CI 78.2-97.0) и $I^2 = 67.2\%$ за специфичност (95% CI 41.2-93.2)].⁹ От 10-те проучвания, включени в обзорната статия на Margioulas-Siarkou, четири демонстрират превъзходство на диагностичната точност на СЛБ в сравнение с ПЕТ/КТ при пациенти с ранен стадий на КМШ.⁴ Според две ретроспективни и едно проспективно многоцентрово проучване NPV, чувствителността и специфичността варират съответно между 97-100%, 75-96.3% и 94-100% за групата със СЛБ. От друга страна, за групата с ПЕТ/КТ същите са съответно 74 -88%, 8-68% и 84-98%.¹⁰⁻¹² В обобщение, ПЕТ/

КТ демонстрира висока специфичност, но ниска чувствителност, особено при малки метастази или микрометастази.

Ведно от най-големите скорошни проспективни мултицентрови проучвания (SENTIX), включващо 731 пациенти, оценява безопасността на СЛБ без СЛД при КМШ в ранен стадий. Между 2016 г. и 2020 г. са включени пациентки със стадий IA1/LVSI+ до IB2 от 47 центъра в 18 държави. Всички са претърпели СЛБ, последвана от хистеректомия/трахелектомия. Пациентки с неоткрити, едностранни или интраоперативно метастатични СЛБ са изключени от кохортата с намерение за лечение, а СЛБ са оценени чрез ултрасадиране. Метастази в СЛБ са идентифицирани при 82 пациенти (12%) – 56.1% интраоперативно и 43.9% чрез ултрасадиращия метод. Честотата на рецидив за двугодишен период е 6.1% (едностранен 95% CI 7.9%), потвърждавайки не по-малка ефективност от референтния процент от 7%. Двугодишната ПББ и ОП са съответно 93.3% (95% CI 94.9-91.6) и 97.9% (95% CI 98.9-97.0). Тези резултати показват, че СЛБ без СЛД не увеличава риска от рецидив при пациенти с ранен КМШ. Патологичното ултрасадиране на СЛБ открива около 44% от случаите на N1, които биха били пропуснати при стандартна оценка на лимфни възли.¹³

Намалена оперативната морбидност.

По отношение на хирургичните резултати предоперативното картиране на СЛБ значително намалява оперативната морбидност, включително лимфедем, неврологични усложнения и кръвозагуба в сравнение със СЛД. Това води до по-бързо възстановяване и по-нисък риск от дългосрочни усложнения, без компромис по отношение на онкологична безопасност при внимателно подбрани пациенти с малки тумори и стриктно спазване на валидиран алгоритъм. В едно проспективно проучване (SENTICOL-2) пациенти с ранен КМШ (FIGO 2009 стадий IA2 до IA1) са рандомизирани в група само с СЛБ (105 пациенти) и такива със СЛБ плюс СЛД (101 пациенти). Резултатите показват значително по-ниска честота на лимфни усложнения в групата със СЛБ (31.4%) отколкото в групата със СЛБ + СЛД (51.5%, $p = 0.0046$), както и честотата на постоперативни неврологични симптоми (съ-

ответно 7.8% срещу 20.6%, $p = 0.01$). Въпреки това, не е наблюдавана значима разлика в дела на пациентите със значителен лимфедем между двете групи. През 6-месечен следоперативен период разликата в заболяемостта намалява с времето, като 3-годишната преживяемост без рецидив (ПБР) не се различава достоверно (92.0% в групата със СЛБ и 94.4% в групата със СЛБ + СЛД).¹⁴

В друго проспективно проучване (SENTIREC) са включени 245 пациенти с ранен КМШ, които са претърпели СЛБ, като тези с тумори над 20 mm са подложени на СЛД и отстраняване на FDG-ПЕТ/КТ позитивни лимфни възли. От 245 пациенти 38 (15.5%) са с нодални метастази, като общият процент на детекция на СЛБ е 96.3% (236/245) и 82.0% (201/245) за двустранно откриване. В подгруповия анализ от 103 пациенти с тумори > 20 mm 27 (26.2%) са с нодални метастази. Чувствителността на СЛБ е 96.3% (95% CI 81.0-99.9), а NPV – 98.7% (95% CI 93.0-100). За FDG-ПЕТ/КТ чувствителността е 14.8% (95% CI 4.2-33.7), специфичността – 85.5% (95% CI 75.6-92.5%), NPV – 73.9% (95% CI 63.4-82.7%) и PPV – 26.7% (95% CI 7.8-55.1%). По този начин картирането на СЛБ се доказва като адекватна процедура за стадиране при КМШ в ранен стадий ≤ 20 mm. При тумори > 20 mm картографирането на СЛБ е силно чувствително, но изисква пълно придържане към алгоритъма за СЛБ. Поради тази причина авторите препоръчват завършване на СЛД при тумори > 20 mm, докато се установи онкологичната безопасност на нейното пропускане.¹²

В обобщение може да се каже, че диагностичната точност на СЛБ е сравнима или по-висока от тази на СЛД, особено при двустранно картографиране и използване на ултрастадиране, като чувствителността и негативната предиктивна стойност достигат до 100% при оптимално изпълнение. Предоперативното картиране на СЛБ позволява откриване на микрометастази и изолирани туморни клетки, които често остават недетектирани при рутинна хистология на СЛД. Освен това СЛБ може да идентифицира лимфни възли извън стандартните анатомични граници на дисекция, което подобрява стадирането. В допълнение дълго-

срочните онкологични резултати (рецидиви и преживяемост) при пациенти с двустранно негативни СЛБ не се различават съществено от тези при СЛД. Тези предимства са отразени и в последните прегледи и метаанализи, както и в резултатите от SENTICOL-2 и SENTIX. По отношение на хирургичните резултати СЛБ достоверно намалява общата оперативна морбидност, като честотата на лимфните усложнения и неврологични симптоми е значимо по-ниска спрямо СЛД, без компромис по отношение на онкологична безопасност при внимателно подбрани пациенти в ранен стадий.

Наред с гореизброените предимства, превръщащи техниката за предоперативно картиране на СЛБ при КМШ в препоръчителен метод в съвременните ръководства по онкология и хирургия, тук трябва да бъдат изброени и нейните ограничения (източници на грешки) за целите на адекватното клинично поведение.

Голям размер на тумора (над 2 cm). По-големи тумори са свързани със значимо по-висок риск от неуспех на картографирането и фалшиво отрицателни резултати. В метаанализ на *Ao et al.* с общо 27 проучвания, обхващащи 4059 пациенти, сред значимите фактори за неуспех на картографирането на СЛБ е размерът на тумора ≥ 2 cm (OR 1.35; 95% CI 1.05-1.74, $p = 0.018$).¹⁶ Това е така, защото по-голям туморен обем често причинява обструкция или инфилтрация на лимфни съдове, което нарушава нормалния лимфен дренаж. Това може да доведе до непълно или изкривено маркиране на лимфните пътища, поради което маркерът не достига до истинския СЛБ или се разпределя по алтернативни лимфни пътища, които не отразяват реалната първа станция на лимфен дренаж.^{16, 17} Друг механизъм е свързан с това, че при по-големи тумори вероятността за лимфоваскуларна инвазия и микрометастази е по-висока, което допълнително може да блокира лимфния ток и да увеличи риска от фалшиво отрицателни резултати при СЛБ. Освен това при обемни тумори техническият достъп до цервикса и инжектирането на маркер може да бъде затруднен, което намалява ефективността на картографирането.¹⁷ Клиничните данни също показват, че при тумори ≥ 2 cm се наблюдава по-ниска честота на двустранно

откриване на СЛВ и по-висок риск от неуспех на картографирането, което налага по-често извършване на допълнителна лимфаденектомия за осигуряване на адекватно стадиране.

Възраст над 50 години. Тя е предиктивен фактор за неуспех при картографиране на СЛВ при КМШ, тъй като с напредване на възрастта настъпват структурни и функционални промени в лимфната система, които водят до намалена лимфна перфузия и понижена способност на маркерите да достигнат и маркират СЛВ. Това включва фиброза, склероза и редукция на лимфните съдове, както и понижена контрактилност на лимфните съдови стени, което забавя или блокира транспорта на маркера.^{15, 18} Допълнително при по-възрастни пациенти често се наблюдават съпътстващи съдови и метаболитни промени, които могат да променят анатомията и проходимостта на лимфната система, както и да доведат до по-голяма честота на неочаквани или аберантни лимфни пътища. Това затруднява идентифицирането на истинския СЛВ и увеличава риска от фалшиво отрицателни резултати.^{15, 18} В същия метаанализ на *Ao et al.* е показано, че възраст ≥ 50 години е независим рисков фактор за неуспех на картографирането (OR 2.71), а аналогични механизми са описани и при други тумори, като меланом, където възрастта е свързана с по-ниска детекция на СЛВ поради лимфна дисфункция.¹⁵

Проведена неоадювантна химиотерапия. Предшестваща неоадювантна химиотерапия (НАХТ) е предиктивен фактор за неуспех на сентинелното картиране, тъй като тя може да индуцира фиброза, склероза и ремоделиране на лимфната система, което води до нарушаване или блокиране на нормалния лимфен дренаж. Това затруднява достигането на маркера до истинския СЛВ и увеличава риска от фалшиво отрицателни резултати, подобно на механизмите при голям туморен обем, напреднал FIGO стадий и възраст над 50 години. Освен това НАХТ може да промени анатомията на лимфните съдове чрез индуциране на възпалителни и регресивни промени, което води до аберантни лимфни пътища или до пълна липса на лимфен ток в засегнатите региони. Това отново е потвърдено в метаанализа на *Ao et al.*, където НАХТ е незави-

сим рисков фактор за неуспех на сентинелното картиране (OR 1.44).¹⁵

Лимфоваскуларна инвазия. Тя също е източник на грешки, тъй като води до туморна инфилтрация и обструкция на лимфни съдове, което нарушава нормалния лимфен дренаж от първичния тумор към регионалните лимфни възли. Това може да блокира или пренасочи лимфния ток, така че маркерът може да се разпредели по алтернативни лимфни пътища. В резултат се увеличава рискът от фалшиво отрицателни резултати и пропускане на метастатични възли. Въпреки че метаанализът на *Ao et al.* не установява статистически значима връзка между лимфоваскуларна инвазия и неуспех на сентинелно картиране, повечето клинични данни и патофизиологични механизми подкрепят ролята ѝ като рисков фактор за нарушаване на лимфния ток и затруднено маркиране на СЛВ.^{2, 15, 19-22} Лимфоваскуларната инвазия е тясно свързана с по-висока честота на лимфни метастази и по-агресивно туморно поведение, което допълнително компрометира надеждността на СЛВ. Данни от множество проучвания показват, че при наличие на лимфоваскуларна инвазия рискът от лимфни метастази и неуспех на картографирането е значително по-висок, независимо от други фактори, като размер на тумора или FIGO стадий.¹⁹⁻²²

Липса на двустранно откриване. Това е източник на грешка при сентинелно картиране, тъй като лимфната дренажна система на маточната шийка е двустранна и метастазите могат да се разпространят по всеки от двата тазови лимфни пътя. При едностранно откриване съществува риск да се пропуснат метастази в контралатералната тазова област, което води до фалшиво отрицателни резултати и подценяване на стадия на заболяването. В голямо мултицентрово ретроспективно проучване с 618 пациенти е постигнато двустранно картиране на СЛВ при 531 (85.9%) жени. Едностранно или неуспешно картиране са наблюдавани съответно при 71 (11.5%) и 16 (2.6%). Чувствителността, NPV и точността са съответно 85.9%, 98.1% и 98.3%. Фалшиво отрицателният процент е по-висок при едностранно картографиране (5.9%) срещу двустранно (1.9%), макар

разликата да не достига статистическа значимост ($p = 0.061$).²³ Този риск е особено изразен при пациенти с авансирал FIGO стадий (II-IV), проведена НАХТ и лимфоваскуларна инвазия, тъй като тези фактори са свързани с по-голяма вероятност за нарушен или блокиран лимфен ток, аберантни лимфни пътища и по-висока честота на метастази. В тези ситуации маркерът може да не достигне до всички релевантни СЛВ, особено от контралатералната страна, което увеличава риска от пропускане на метастатични възли.¹⁵ Данните показват, че чувствителността и NPV на СЛВ са значимо по-високи при двустранно откриване в сравнение с едностранно, а честотата на фалшиво отрицателни резултати е по-ниска. Поради това при липса на двустранно картографиране се препоръчва допълнителна лимфаденектомия за осигуряване на адекватно стадирание, особено при високорискови пациенти.²³

Анатомични вариации и аберантни лимфни пътища. Те са източник на грешки при картиране на СЛВ при КМШ, защото могат да доведат до локализиране на възли извън типичните тазови зони. Стандартната лимфаденектомия при КМШ включва обтураторна, външна илиачна, вътрешна илиачна и обща илиачна лимфна верига. В някои случаи се включват и парааортални лимфни възли, особено при по-напреднали стадии или при наличие на метастази в тазови възли. Сентинелното картиране показва, че най-чести места за СЛВ са обтураторната и външната илиачна верига, но при 10-20% от пациентите се откриват възли и в атипични локации: парааортална, параметриална, пресакрална и сакрална област. Тези анатомични вариации и аберантни лимфни пътища могат да доведат до пропускане на метастатични възли, ако не се изследват всички потенциално засегнати зони.²⁵

²⁶ Основните резултати от проучване на *Vila et al.* показват, че при използване на стандартизирана техника с двойно маркиране (ICG и ^{99m}Tc наноколоид) атипична лимфна дренажна пътека се открива при 21.1% от пациентите. От всички биопсирани СЛВ 10.3% са в атипични зони (парааортални, общи илиачни, пресакрални, вътрешни илиачни и параметриални). По правило СЛВ в атипични зони имат по-висока честота

на метастази (37.5% срещу 16.7% в типичните зони), което подчертава тяхното клинично значение за точно стадирание и индивидуализиране на терапията.²⁴ Тези резултати директно илюстрират, че анатомичните вариации и аберантните лимфни пътища са съществен източник на грешки при картографиране на СЛВ, тъй като могат да доведат до пропускане на метастатични възли, ако не се изследват атипичните зони. Използването на двоен маркер и стандартизирана техника достоверно повишава детектабилната способност и намалява риска от фалшиво отрицателни резултати, като позволява идентифициране на „истинския“ СЛВ, независимо от анатомичните вариации. Това потвърждава необходимостта от внимателно търсене и биопсиране на възли извън стандартните тазови вериги при ранен КМШ.

Използвана техника и опит на оператора. Доказано е, че комбинация на изотопен маркер и багрило (например ^{99m}Tc и синьо багрило или ICG) повишава процента на детекция и намалява грешките, докато използването само на багрило е по-неточно, особено при по-големи тумори или дълбока инвазия.²⁶ Освен това оператори с по-малък опит са по-склонни да не разпознаят или да не биопсират възли в атипични локации, което е особено важно при пациенти с анатомични вариации. Основни техники за картиране и биопсия на СЛВ са разгледани и сравнени подробно в третия раздел на статията.

В обобщение може да се отбележи, че основни източници на грешки при картиране на СЛВ при КМШ са голям размер на тумора (≥ 2 cm), възраст ≥ 50 години, напреднал FIGO стадий (II-IV), наличие на тазови лимфни метастази, проведена НАХТ, лимфоваскуларна инвазия, анатомични вариации и атипичен лимфен дренаж, както и недостатъчен опит на оператора и използване на некомбинирани техники. За минимизиране на грешките е задължително стриктно спазване на алгоритъма за СЛВ, осигуряване на двустранна детекция и използване на комбинирана техника (радиотрасер плюс багрило), което значително повишава чувствителността и негативната предиктивна стойност. При пациенти с високорискови характеристики (например голям тумор, напреднал стадий) или

при неуспешна двустранна детекция трябва да се извърши допълнителна тазова лимфаденектомия. Операторите трябва да бъдат добре обучени и с достатъчен опит, тъй като високите обеми и експертизата на центъра са свързани с по-висок процент на успешна детекция. Важно е да се изследват и атипични лимфни зони при наличие на анатомични вариации, за да се избегне пропускане на метастатични възли.

Основни индикации за предоперативно картиране на СЛВ при КМШ – кога

Понастоящем маркирането и СЛВ при КМШ не са задължителен метод според днешните клинични ръководства и не се считат за „златен стандарт“ за нодално стадиране при всички пациенти. Водещите международни препоръки все още препоръчват СЛД като основен подход за стадиране, особено поради липса на достатъчно проспективни данни за дългосрочна онкологична безопасност на самостоятелно използване на СЛВ, особено при тумори ≥ 2 cm или напреднал FIGO стадий. Например основните изводи от обзорна статия на *Margioulas-Siarkou et al.* са, че дисекцията на СЛВ е точен и по-малко морбиден метод за нодално стадиране при ранен КМШ, като превъзхожда образните методи (ПЕТ/КТ) по чувствителност и NPV, без да показва по-ниска онкологична ефективност спрямо СЛД при внимателно подбрани пациенти. Въпреки това СЛВ не е „златен стандарт“ според настоящите международни клинични ръководства поради липса на достатъчно проспективни данни за дългосрочна онкологична безопасност, особено при по-големи тумори и напреднали стадии.⁴ В друг обзор на *Alonso-Espias et al.* също се посочва, че СЛВ осигурява значими предимства спрямо стандартна тазова лимфаденектомия, включително по-ниска интра- и постоперативна морбидност (особено по отношение на лимфедем), по-добра поносимост и възможност за ултрастадиране и откриване на атипични лимфни пътища, което позволява идентифициране на пациенти с висок риск от рецидив, които иначе биха останали неразпознати. В контекста на текущите

дебати и клинични ръководства авторите подчертават, че СЛВ все още не е утвърдена като „златен стандарт“ за стадиране на лимфни възли при КМШ, тъй като по-голяма част от наличните данни са ретроспективни и липсват достатъчно дългосрочни проспективни проучвания, които да потвърдят онкологичната безопасност на метода като самостоятелна стратегия. Въпреки това СЛВ се разглежда като обещаваща алтернатива при внимателно подбрани пациенти в ранен стадий, при които се осигурява двустранна детекция и се спазва стриктен протокол.²⁷

Както стана ясно, обобщените резултати от цитираните в предходния раздел проспективни проучвания, като SENTICOL 1, 2, SENTIREC и SENTIX, ясно демонстрират, че СЛВ е безопасна и ефективна алтернатива при стриктно подбрани пациентки, с по-ниска морбидност и по-висока диагностична точност спрямо образните методи и стандартната лимфаденектомия. Свързани с тях са и последните резултати от проучването SENTIX на *Kocian R. Et al.*, което показва, че патологичното ултрастадиране на СЛВ открива допълнително 43% от N1 случаите (макро- и микрометастази), които биха били пропуснати при стандартна интраоперативна оценка. При 12.5% от пациентите със стадий IA1/LVSI+ до IB2 и двустранна детекция на СЛВ се установява лимфна метастаза, като 56.8% са открити интраоперативно, а останалите – само чрез ултрастадиране. Интензивността на ултрастадиране (брой нива на срезове) корелира с честотата на откриване на метастази; изследването на четири нива улавя над 90% от N1 случаите и се препоръчва като международен стандарт. Тези данни потвърждават предходните резултати от SENTIX и SENTICOL, че ултрастадиране на СЛВ значимо повишава диагностичната чувствителност и намалява риска от фалшиво отрицателни резултати при ранен КМШ. Основното клинично значение е, че при оптимално ултрастадиране и подбор на пациентите СЛВ може да замести тазовата лимфаденектомия без компромис в онкологичната безопасност, като същевременно намалява морбидността.²⁸

Освен изброените проспективни проучвания в това направление съществуват и множество ретроспективни изследвания, каквото е на *Salvo et al.*, което показва, че чувствителността на СЛВ при жени с ранен КМШ е 96.4% (95% CI 79.8-99.8), а NPV е 99.3% (95% CI 95.6-100). Фалшиво отрицателен резултат е установен само при една пациентка (3.6%), като повечето метастази са открити чрез стандартно оцветяване с H&E, но 22% са идентифицирани само чрез ултрастадиране и имунохистохимия.²⁹

С оглед на всички гореизброени резултати съвсем скоро се очаква актуализация на ръководствата, свързани с препоръките за сентинелно маркиране при КМШ. Понастоящем СЛВ се разглежда като подходяща и с висока диагностична точност при внимателно подбрани пациентки с ранен карцином (IA2-IB1, тумор < 2 cm), при които се осигурява двустранна детекция и се спазва стриктен алгоритъм за обработка и ултрастадиране на възлите. Основните дебати и противоречия са свързани с риска от фалшиво отрицателни резултати при едностранна детекция, значението на микрометастазите, оптималната техника и необходимия опит на оператора, както и с възможността за пропускане на метастази при атипичен лимфен дренаж.

Основни техники за предоперативно картиране на СЛВ при КМШ – как

Основните техники за картиране са радиоизотопен метод с технеций-99m (^{99m}Tc), синьо багрило (изосулфан синьо или метиленово синьо), флуоресцентен метод с индоцианин зелено (ICG), както и комбинирани техники (например ^{99m}Tc + багрило или ICG + ^{99m}Tc).

Техника за картиране на СЛВ чрез радиоизотопен метод с ^{99m}Tc. Тази радиоизотопна техника включва инжектиране на радиофармацевтик, съдържащ ^{99m}Tc-колоид, в четири квадранта на маточната шийка (обикновено субмукозно или перицервикално). След инжектиране радиомаркерът се абсорбира от лимфната система и се натрупва в първия лимфен възел по пътя на лимфния дренаж – СЛВ. Приложението включва предоперативна лимфосцинтиграфия

и/или еднофотонна емисионна томография/компютърна томография (SPECT/CT) за визуализация на лимфния дренаж и локализация на СЛВ, последвано от интраоперативно откриване с гама-сонда. По правило СЛВ се идентифицират чрез повишена радиоактивност и се ексцизират за патологична оценка, включително за ултрастадиране. Техниката позволява откриване на възли в типични (обтурааторна, външна илиачна) и атипични (парааортална, обща илиачна) зони, като осигурява висока обща и двустранна детекция – над 90% за поне един възел и 63-66% за двустранна детекция според различни проучвания.^{2, 8, 29} Например основните резултати от метаанализа на *Chiyoda et al.* (2022), включващ данните от 41 проучвания с общо 4 675 пациентки, показват, че радиоизотопният метод с ^{99m}Tc, самостоятелно или в комбинация със синьо багрило, осигурява висока честота на детекция на СЛВ при ранен КМШ. Медианата на честотата на детекция в една тазова половина е 95.7%, а в двете – 80.4% за ^{99m}Tc със/без багрило. Чувствителността и специфичността на ^{99m}Tc са високи, като AUC е 0.988, което показва отлична диагностична точност. Метаанализът също така установява, че комбиниране на ^{99m}Tc с багрило незначимо повишава двустранната детекция спрямо самостоятелен ^{99m}Tc. За сравнение ICG демонстрира малко по-висока двустранна честота на детекция (90%), но ^{99m}Tc остава валидиран и широко използван метод. Данните показват, че при пациенти с тумор ≤ 2-4 cm СЛВ с ^{99m}Tc (със/без багрило) без системна тазова лимфаденектомия не води до повишен риск от рецидив или влошена преживяемост. Степента на хетерогенност (I²) за честотата на детекция с ^{99m}Tc със/без багрило е 77% за едностранна и 87% за двустранна детекция, което показва висока хетерогенност между включените проучвания.³⁰ В друг метаанализ на *Wang et al.* с включени 49 проучвания и 2476 пациентки резултатите показват, че радиоизотопният метод с ^{99m}Tc за картиране на СЛВ при ранен КМШ осигурява висока обща честота на детекция (95%) и чувствителност (94.99%), но двустранната детекция е по-ниска (63%) в сравнение с други техники като ICG – 85% или комбинирана техника (^{99m}Tc + багрило) – 76%). Маркерът ICG де-

монстрира най-висока обща (98%) и двустранна (85%) детекция, но ^{99m}Tc остава валидиран и широко използван метод. Степента на хетерогенност за чувствителността е ограничена ($\chi^2 = 80.57$, $df = 47$, $p = 0.002$), което показва умерена до висока хетерогенност между проучванията.² В допълнение основните резултати от проучването на *Togami et al.* показват, че SPECT/CT и планарна лимфосцинтиграфия с ^{99m}Tc имат сходна висока ефективност за идентифициране на САВ при ранен КМШ. В ретроспективен анализ на 128 пациентки честотата на откриване на поне един САВ е 91% със SPECT/CT и 88% с планарна лимфосцинтиграфия, без статистически значима разлика. Двустранната детекция също е сравнима – 66% за SPECT/CT и 65% за планарно изследване. Както стана ясно, най-чести локализации на САВ са обтураторна (56%) и външна илиачна (30%) област. Използваният метод включва инжектиране на ^{99m}Tc -фитат в маточната шийка и предоперативна визуализация с двете техники. Закljučението е, че и двете техники са подходящи за клинична употреба, като SPECT/CT не показва значимо предимство по отношение на честотата на детекция спрямо планарна лимфосцинтиграфия.³¹ Независимо от тези данни резултатите от допълнителни метаанализи и проучвания показват и други констатации. Така например се счита, че основно предимство на SPECT/CT спрямо планарна лимфосцинтиграфия при картиране на САВ е по-висока обща честота на детекция на поне един сентинелен възел. Метаанализ на *Hoogendam JP, et al.* показва, че SPECT/CT осигурява обща честота на детекция 98.6% (95% CI 92.2-100), докато при планарна лимфосцинтиграфия тя е 85.3% (95% CI 70.0-100), с превъзходство на SPECT/CT (OR 2.5; 95% CI 1.2-5.3). Това означава, че SPECT/CT значимо намалява риска от пропускане на пациенти без идентифициран САВ.³² Двустранната детекция (идентифициране на възли и в двата хемипелвиса) е сходна между двете техники – 69% за SPECT/CT и 66.7% за планарна лимфосцинтиграфия, без статистически значима разлика.^{31, 32} Използването на SPECT/CT обаче осигурява по-добра анатомична локализация на възли, което е особено важно при наличие на атипичен или аберантен лимфен дренаж, и

подпомага по-прецизното им интраоперативно откриване и ексцизия. Също така SPECT/CT намалява времето за интраоперативна детекция и подобрява съответствието между предоперативна локализация и реална анатомична позиция на възлите. Това е клинично значимо при минимално инвазивни техники и при пациенти с по-сложна анатомия.³³ Следователно SPECT/CT превъзхожда планарната лимфосцинтиграфия по обща честота на детекция и анатомична прецизност, което води до по-надеждно картографиране и по-нисък риск от пропуснати метастатични възли при ранен КМШ.

Техника за картиране на САВ със синьо багрило (изосулфан синьо или метиленово синьо). Тази техника включва инжектиране на 1-2 ml багрило в четирите квадранта на маточната шийка, обикновено субмукозно или перицервикално, непосредствено преди операция. След 10-20 минути се извършва експлорация (лапароскопска или отворена), като визуално се проследява оцветяването на лимфните съдове и възли, а оцветените възли се ексцизират за патологична оценка. В сравнение с други техники процентът на детекция на синьото багрило е по-нисък: метаанализите показват обща честота на детекция от 84-89% и двустранна детекция от 54-75% за синьо багрило, докато за радиоизотопната техника с ^{99m}Tc тези стойности са 88-95% (обща) и 63-76% (двустранна), а за комбинирана техника (^{99m}Tc + багрило) е до 97% (обща) и до 76% (двустранна).^{2, 8, 32} В проучване на *Preston et al.* с 62 пациенти в стадий I общата двустранна детекция на САВ е 89%, а едностранната – 94%. При използване само на синьо багрило двустранната детекция е 85%, а едностранната – 92%. При използване само на ICG двустранната детекция е 87%, а едностранната – 93%. При комбиниране на ICG със синьо багрило двустранната детекция достига 92%, а едностранната – 96%.³⁴ Според метаанализ на *Ruscito et al.* ефективността на синьо багрило за картиране на САВ при КМШ и ендометриум е значимо по-ниска както по отношение на обща, така и на двустранна детекция в сравнение с ICG. По правило ICG показва по-висока обща детекция (OR 0.27; 95% CI 0.15-0.50, $p < 0.0001$) и по-висока двустранна детекция (OR 0.27; 95% CI 0.19-0.40,

$p < 0.00001$) срещу синьо багрило. Не са установени разлики между ICG и ^{99m}Tc , както и между ICG и комбинация от синьо багрило с ^{99m}Tc по отношение на обща и двустранна детекция. Степента на хетерогенност (I^2) за обща честота на детекция при сравнение на ICG със синьо багрило е 0%. За двустранната детекция I^2 също е 0%, отново без значима хетерогенност. Това означава, че резултатите за предимството на ICG пред синьо багрило по отношение на обща и двустранна детекция са консистентни между анализиранияте проучвания.³⁵

В обобщение може да се отбележи, че ICG превъзхожда синьо багрило по брой идентифицирани възли и честота на двустранно маркиране, без разлика в честота на фалшиво отрицателни резултати. Синьото багрило е по-лесно достъпно и евтино, но е по-малко чувствително, особено при пациенти с по-голям тумор или атипичен лимфен дренаж.^{2, 35, 36} Синьото багрило самостоятелно не е препоръчителен първи избор за СЛБ при КМШ, освен при липса на възможност за ICG или ^{99m}Tc , поради по-ниска двустранна детекция и по-висок риск от пропускане на метастази. Комбинирането с ^{99m}Tc или използване на ICG достоверно повишава надеждността и се препоръчва като стандартен подход.

Техника за картиране на СЛБ чрез флуоресцентен метод с ICG. Техниката включва инжектиране на 1-2 ml разтвор на ICG в четирите квадранта на маточната шийка (интрацервикално, субмукозно или перицервикално) непосредствено преди операция. След това по време на хирургичната интервенция (лапароскопска или робот-асистирана) лимфните съдове и възли се визуализират в реално време чрез флуоресцентна камера за близка инфрачервена област (NIR), което позволява тяхното прецизно идентифициране и ексцизия.

Както стана ясно, ICG демонстрира значимо по-висока обща и двустранна честота на детекция спрямо синьо багрило и е еквивалентен или по-добър от ^{99m}Tc , особено по отношение на двустранно маркиране и идентифициране на възли в атипични зони. Това е доказано в множество рандомизирани проучвания и метаанализи, в които ICG осигурява двустранна детекция от 78-98%, докато синьото багрило достига до 43-

75%, а ^{99m}Tc – 63-80%.³⁵⁻³⁸ Вече цитираният метаанализ на *Ruscito et al.* показва, че ICG осигурява значимо по-висока обща и двустранна честота на детекция на СЛБ при КМШ и ендометриум в сравнение със синьо багрило, но не са установени разлики между ICG и ^{99m}Tc , както и между ICG и комбинацията от синьо багрило с ^{99m}Tc по отношение на обща и двустранна детекция. Честотата на фалшиво отрицателни резултати не се различава между ICG, синьо багрило и ^{99m}Tc . От друга страна, ICG се отличава с по-добър профил на безопасност и по-лесно приложение, което го прави предпочитан маркер за СЛБ при тези пациенти.³⁵ Във фаза III рандомизирано мултицентрово проучване FILM на *Frumovitz et al.* се показва, че ICG с NIR осигурява значимо по-висока честота на детекция на СЛБ в сравнение с изосулфан синьо багрило при КМШ и ендометриум. Във вътрегрупов анализ ICG идентифицира 96-97% от възлите, докато синьото багрило – само 46-47%, като разликата е статистически значима – 50% (95% CI 39-62, $p < 0.0001$). Няма разлика в патологичната верификация на възли между двата метода, което потвърждава, че по-високата детекция с ICG не е за сметка на фалшиво положителни резултати.³⁶ В проучването на *Buda et al.*, включващо 163 пациенти със стадий I на ендометриален карцином или КМШ, приложение на ICG демонстрира по-висока обща честота на детекция (100%) и значимо по-висока двустранна детекция (85%) на СЛБ при ранен стадий на КМШ и ендометриум в сравнение с конвенционален радиомаркер ^{99m}Tc със/без синьо багрило (97% обща, 58% двустранна) и самостоятелно синьо багрило (89% обща, 54% двустранна). Разликата в двустранната детекция между ICG и ^{99m}Tc със/без багрило е статистически значима ($p = 0.003$), както и между ICG и синьо багрило ($p = 0.001$). Чувствителността и NPV е 100% за всички техники, което означава, че няма компромис в диагностичната сигурност при използване на ICG. По-високата двустранна детекция с ICG потенциално намалява нуждата от системна лимфаденектомия, което съкращава оперативното време и намалява хирургичната морбидност и разходите.

В обобщение, ICG е предпочитан маркер за картографиране на СЛБ при пациенти с ра-

нен КМШ. Осигурява значимо по-висока обща и двустранна честота на детекция спрямо синьо багрило и е еквивалентен или по-добър от ^{99m}Tc или от комбинираните техники по отношение на чувствителност и NPV. В допълнение ICG се отличава с по-добър профил на безопасност, по-лесно приложение и липса на радиационна експозиция. Въз основа на тези данни ICG се препоръчва като първи избор за СЛБ при ранен КМШ, когато е наличен.

Комбинираните техники за картиране на СЛБ. Включват едновременно използване на радиомакер ^{99m}Tc със/без синьо багрило (метиленово или изосулфан синьо), както и комбинации на ICG с ^{99m}Tc или синьо багрило. Най-често използвана комбинирана техника е ^{99m}Tc със синьо багрило, а все по-често се прилага и ICG самостоятелно или в комбинация с други маркери. Като цяло, комбинираните подходи, особено ^{99m}Tc със синьо багрило, осигуряват по-висока обща и двустранна честота на детекция спрямо всеки от агентите поотделно. Данните от съществуващите метаанализи в това направление вече бяха цитирани отделно в предходните раздели на статията, като обобщените резултатите от тях показват, че общата честота на детекция при ^{99m}Tc със синьо багрило е 96-97%, а двустранната е до 76%; за самостоятелен ^{99m}Tc е до 95% (обща) и до 63% (двустранна); за самостоятелно ICG е до 98% (обща) и до 85% (двустранна). Данните сочат, че ICG превъзхожда комбинираната техника по двустранна детекция, но няма разлика в чувствителност и NPV между ICG и ^{99m}Tc със синьо багрило. Комбинирането на ICG с ^{99m}Tc не повишава допълнително двустранната детекция срещу самостоятелно ICG.^{2, 14, 35, 39} В някои от ретроспективните проучвания се срещат и допълващи данни. Така например резултати от изследване на Lührs et al. също показват, че комбиниране на ICG с ^{99m}Tc -наноколоид не повишава честотата на двустранна детекция на СЛБ при ранен КМШ в сравнение с използване на самостоятелно ICG. В анализираната кохорта двустранната детекция с ICG е 98.5%, докато с ^{99m}Tc -наноколоид е 60% ($p < 0.01$), а комбиниране на двата трасера не води до допълнително увеличение на детекцията. Всички пациентки с лимфни метастази са идентифицирани чрез ICG, а добавянето на ^{99m}Tc -

наноколоид не подобрява чувствителността или откриването на метастатични възли.⁴⁰ Тези резултати са в съответствие с други проучвания и метаанализи, които показват, че самостоятелно ICG осигурява по-висока или еквивалентна двустранна детекция срещу комбинираните техники с ^{99m}Tc и синьо багрило, без компромис в чувствителност или NPV. В заключение, ICG остава предпочитан маркер за СЛБ при ранен КМШ, а комбинираните техники с ^{99m}Tc и/или синьо багрило остават валидна алтернатива, когато ICG не е наличен или приложим.

Литература

1. Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I, et al. Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2011; 122 (2): 269-74. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.002. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21529908.
2. Wang L, Liu S, Xu T, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer: Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100 (34): e27035. doi: 10.1097/MD.00000000000027035. PMID: 34449483; PMCID: PMC8389869.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. Version 1.2025.
4. Margioulas-Siarkou C, Almpieris A, Gullo G, et al. Sentinel lymph node staging in early-stage cervical cancer: A comprehensive review. *J Clin Med* 2023; 13 (1): 27. doi: 10.3390/jcm13010027. PMID: 38202034; PMCID: PMC10779478.
5. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
6. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 964-970. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182954da8.
7. Ronsini C, De Franciscis P, Carotenuto RM, et al. The oncological implication of sentinel lymph node in early cervical cancer: A meta-analysis of oncological outcomes and type of recurrences. *Medicina* 2022; 58: 1539. doi: 10.3390/medicina58111539.
8. Bao B, Wang S, Yi M, et al. Sentinel lymph node biopsy in early stage cervical cancer: A meta-analysis. *Cancer Med* 2021; 10 (8): 2590-2600. doi: 10.1002/cam4.3645. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33314779; PMCID: PMC8026927.

9. Yu W, Kou C, Bai W, et al. The diagnostic performance of PET/CT scans for the detection of para-aortic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14 (7): e0220080. doi: 10.1371/journal.pone.0220080. PMID: 31318962; PMCID: PMC6638976.
10. Papadia A, Gasparri ML, Genoud S, et al. The combination of preoperative PET/CT and sentinel lymph node biopsy in the surgical management of early-stage cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 2275-2281. doi: 10.1007/s00432-017-2467-6.
11. Tanaka T, Sasaki S, Tsuchihashi H, et al. Which is better for predicting pelvic lymph node metastases in patients with cervical cancer: Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography or a sentinel node biopsy? A retrospective observational study. *Medicine* 2018; 97: e0410. doi: 10.1097/MD.00000000000010410.
12. Sponholtz SE, Mogensen O, Hildebrandt MG, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer – A national prospective multicenter study (SENTIREC Trial). *Gynecol Oncol* 2021; 162: 546-554. doi: 10.1016.
13. Cibula D, Marnitz S, Jarkovský J, et al. Sentinel lymph node biopsy without systematic pelvic lymphadenectomy in females with early-stage cervical cancer: Final outcome of the SENTIX prospective, single-arm, noninferiority, international trial. *Nat Cancer* 2025. doi: 10.1038/s43018-025-01016-y. Epub ahead of print. PMID: 40615729.
14. Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, et al; Senticol 2 group. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). *Eur J Cancer* 2021; 148: 307-315. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.009. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33773275.
15. Ao M, Zhao A, Wu Y, et al. Predictive factors of sentinel lymph node mapping failure in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2025; 51 (9): 110230. doi: 10.1016/j.ejso.2025.110230. Epub ahead of print. PMID: 40555135.
16. Balaya V, Bresset A, Guani B, et al. Risk factors for failure of bilateral sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2020; 156 (1): 93-99. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.10.027. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31839343.
17. Zarganis P, Kondi-Pafiti A, Arapantoni-Dadioti P, et al. The sentinel node in cervical cancer patients: Role of tumor size and invasion of lymphatic vascular space. *In Vivo* 2009; 23 (3): 469-473. PMID: 19454516.
18. Cianci S, Rosati A, Vargiu V, et al. Sentinel lymph node in aged endometrial cancer patients „The SAGE Study“: A multicenter experience. *Front Oncol* 2021; 11: 737096. doi: 10.3389/fonc.2021.737096. PMID: 34737952; PMCID: PMC8560967.
19. Widschwendter P, Janni W, Scholz C, et al. Prognostic factors for and pattern of lymph-node involvement in patients with operable cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300 (6): 1709-1718. doi: 10.1007/s00404-019-05341-3. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31696367.
20. Sun X, He L, Wang S. Risk factors for pelvic lymph node metastasis in cervical cancer: a retrospective analysis of 186 patients. *Front Oncol* 2025; 15: 1525946. doi: 10.3389/fonc.2025.1525946. PMID: 39959672; PMCID: PMC11825327.
21. Cao L, Kong W, Li J, et al. Analysis of lymph node metastasis and risk factors in 975 patients with FIGO 2009 stage IA-IIA cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2023; 88 (1): 30-36. doi: 10.1159/000527712. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36450266.

**СЕНТИНЕЛНА ДИСЕКЦИЯ НА ЛИМФНИ ВЪЗЛИ
ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА –
НОВ НАЧИН НА ПОВЕДЕНИЕ?**

доц. д-р Ася Консулова, дм²

²УСБАЛО Проф. д-р Иван Черноземски – София

СЕНТИНЕЛНА ДИСЕКЦИЯ НА ЛИМФНИ ВЪЗЛИ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА – НОВ НАЧИН НА ПОВЕДЕНИЕ?

доц. д-р Ангел Йорданов, дм¹

доц. д-р Ася Консулова, дм²

¹УМБАЛ Д-р Георги Странски – Плевен

²УСБАЛО Проф. д-р Иван Черноземски – София

ОБЗОР

Статусът на лимфните възли е един от най-важните прогностични фактори при карцином на маточна шийка (КМШ) и е от изключително значение за определяне на терапевтичната стратегия. Статистиката показва, че само 15-20% от пациентите с ранен стадий на КМШ са с метастази в регионални лимфни възли (ЛВ), т.е. повече от 80% от пациентите са претърпели излишна тазова лимфна дисекция. Ето защо идеята за сентинелна лимфна биопсия (СЛБ) при КМШ е логичен избор – потенциално тя би спестила оперативно време, финансов ресурс и последващи усложнения. Въпреки доказателствата за висока чувствителност на СЛБ при КМШ, все още няма консенсус какво трябва да е поведението след успешна детекция на сентинелни лимфни възли (СЛВ). Историята на СЛБ започва в началото на 90-те години на миналия век, когато се публикуват първите доклади с данни за различна успеваемост. Въпреки натрупаните данни за ефективност, безопасност и онкологични резултати все още има въпроси без категоричен отговор.

Увод

Карциномът на маточна шийка (КМШ) е четвъртата по честота онкологична болест сред жените в световен мащаб като за 2022 г. са регистрирани около 660 000 нови и около 350 000 смъртни случая.¹ Разпространението на тази болест не е равномерно по света – докато честотата в страни с висок доход значително намалява, то в тези със среден или нисък се увеличава.¹

Статусът на лимфните възли (ЛВ) е независим прогностичен рисков фактор и през 2018 г. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) включи метастатичното засягане на регионални ЛВ в актуализирана класификация за стадиране на КМШ.³ Статусът на ЛВ е от изключително значение за определяне на терапевтичната стратегия – на оперативно лечение подлежат само пациенти с ранен стадий на болестта (FIGO IA1- IIA1 стадий – до 4 cm) без ангажиране на ЛВ, а тези с метастатични регионални ЛВ подлежат на лъчехимиоле-

чение (ЛХЛ).⁴ Оперирани пациенти, при които в последствие след траен хистологичен резултат е установено лимфогенно метастатично засягане, също се насочват за следоперативно ЛХЛ.^{4,5} Статистиката показва, че само 15-20% от пациентите с ранен стадий са с метастази в регионални ЛВ, т.е. повече от 80% от пациентите претърпяват излишна тазова лимфна дисекция.⁶ Ето защо идеята за сентинелна лимфна биопсия (СЛБ) при КМШ е логичен избор – потенциално тя би спестила оперативното време, финансов ресурс и последващи усложнения. В резултат на извършването на тази процедура може да се осъществи свръхстадиране (ultrastaging) на сентинелен лимфен възел (СЛВ) или да се открие СЛВ на нетипично място. Като СЛВ се определя този ЛВ, който пръв дренира лимфа от първичния тумор и служи като индикатор за състоянието на близките и следващи възли.⁷ Теоретично, ако СЛВ е негативен – без метастатично засягане, би могла да бъде избегната последваща тазова лимфна дисекция (ЛД). Според използвания за детекция на СЛВ радиофармацевтик дефиницията за СЛВ се променя: СЛВ е първият оцветен (при използване багрило) или първият „горещ“ (при използване на радиоизотопно маркиране с technetium Tc 99m (^{99m}Tc)).

Въпреки доказателствата за висока чувствителност на СЛБ при КМШ, все още няма консенсус какво трябва да е поведението след успешна детекция на СЛВ.⁷⁻¹² Това е първата процедура в хода на оперативна интервенция за КМШ – след идентифициране на СЛВ и неговата дисекция начинът на патоанатомична оценка и наличие или не на метастатично засягане се различават. Европейското дружество за гинекологична онкология (ESGO – European Society of Gynecological Oncology), както и Европейското дружество по патология (European Society of Pathology) и Европейското дружество по лъчелечение и онкология (ESTRO – European Society for Radiotherapy and Oncology) препоръчват изследване на СЛВ чрез интраоперативноgefрирно изследване (frozen section). В резултат на това изследване след премахване на СЛВ се взема решение каква да е модалността за локорегионален контрол на болестта – при метастатичен СЛВ оперативната процедура се прекратява и от хирургия се преминава

към ЛХЛ; ако СЛВ е незасегнат, се продължава с хирургия – извършва се тазова ЛД с радикална хистеректомия.¹³ Не се препоръчва използване на СЛБ като самостоятелна процедура, освен случаите с pT1a2. За разлика от европейските професионално общества Американската мрежа NCCN (National Comprehensive Cancer Network) препоръчва провеждане на СЛБ като самостоятелна процедура при пациенти в IA1 с лимфоскуларна инвазия, в IA2, IB1, IB2 и IIA1, т.е. при тумори до 4 cm като изрично се подчертава, че най-добри резултати се наблюдават при тумори до 2 cm.¹⁴

Историята на СЛБ започва в началото на 90-те години на миналия век, когато се публикуват първите доклади с данни за различна успеваемост. Въпреки натрупаните данни за ефективност, безопасност и онкологични резултати, все още има въпроси без категоричен отговор.

В кои случаи с КМШ да се извършва сентинелна лимфна биопсия

В ранните години на СЛБ тази процедура се прилага при ранни стадии на КМШ (FIGO стадии IA, IB1 и IB2) – тумори над 4 cm без ангажиране на околните структури според актуалната тогава класификация на FIGO 1998 г.¹⁵⁻¹⁷ Някои автори, обаче, прилагат СЛБ и при пациенти с по-напреднала болест – FIGO IIA стадий.¹⁸⁻²¹ Въпреки това с нарастване на размер на първичния тумор чувствителността на метода за детекция на СЛВ намалява – по-висок процент на успеваемост се отчита при тумори под 4 cm.¹⁸ През 2008 г. са публикувани резултатите на AGO Study Group, които провеждат СЛБ при пациенти в стадий IA1-IVB според FIGO 1998.²² Те докладват значително по-висока успеваемост на СЛБ при пациенти с първични тумори до 2 cm спрямо тези над 2 cm (94.0% срещу 83.6%).²² Тези резултати не се потвърждават от *Salvo et al.*²³ Интервенцията СЛБ е включена като самостоятелна в препоръките на NCCN при размер на първичния тумор < 4 cm.³⁰ Трябва да се отбележи, че повечето проучвания са провеждани при пациенти с първични тумори до 4 cm.²⁴⁻²⁶

Засега се приема, че СЛБ е приложима при всички пациенти, подходящи за оперативно лечение в стадий FIGO IA до IB2, както и IIA1 (тумор с $p-r < 4$ cm според FIGO 2018). По-големи тумори не са подходящи за оперативно лечение и затова СЛБ не е процедура на избор при тях.

Какъв маркер да се използва за интраоперативно откриване на сентинелни лимфни възли и как да се провежда маркиране

Първите доклади съобщават за използване на багрило в различни разновидности като patent blue, isosulfan blue или lymphazurin, самостоятелно или в комбинация с радиоизотопно маркиране с ^{99m}Tc . В последствие се налага самостоятелното използване на indocyanine green (ICG). Към момента за детекция на СЛБ ESGO препоръчва да се използва или комбинация от blue dye и ^{99m}Tc или самостоятелно багрило ICG.²⁷ Самостоятелното използване на blue dye не се препоръчва поради по-ниската успеваемост.²⁷ Багрилото ICG превъзхожда isosulfan blue dye²⁸, но не превъзхожда комбинация от blue dye и ^{99m}Tc .²⁹ Въпреки това, два метаанализа докладват, че маркиране с ICG е по-добрият метод за детекция на СЛБ, сравнен с blue dye, ^{99m}Tc или комбинация от двата.^{30, 31}

От наличните данни може да се направи следният извод: за идентификация на СЛБ най-подходящо е използване на ICG като начинът на инжектиране зависи от провеждащия интервенцията хирург.

Може ли интраоперативната процедура СЛБ да бъде заменена от образна диагностика преди хирургия

С развитието на различните методи на образната диагностика се увеличи и успеваемостта на детекция на метастатични лимфни възли. Докато магнитнорезонансна томография (МРТ) се приема за оптимален избор за начална

оценка на локален статус и първичен тумор^{32, 33}, то за оценка на регионален статус и ангажиране на лимфни възли се налага провеждане на ПЕТ/КТ³⁴. Прилагане на ПЕТ/КТ демонстрира много по-висока чувствителност и специфичност (съответно 73% и 98%) в сравнение с МРТ (съответно 56% и 93%), както и спрямо КТ (съответно 58% и 92%).³⁵ За съжаление, много проучвания показват по-ниска негативна предиктивна стойност (NPV), съответно 74-88% срещу 97-100%, чувствителност (8-68% срещу 75-96,3%) и специфичност (84-98% срещу 94-100%) на ПЕТ/КТ срещу СЛБ.^{36, 37} Всичко това показва, че към този момент СЛБ не може да бъде заменена от нито един образен метод.

Каква е успеваемостта на СЛБ за откриване на сентинелен лимфен възел

Когато се говори за успеваемост на СЛБ, се визуира възможността за детекция на поне един СЛБ (т.е. еностранно) или двустранно и тя зависи от това какъв маркер е използван. Също така трябва да се отчетат и някои допълнителни величини като чувствителност, специфичност, фалшиво негативна стойност и негативна предиктивна стойност. Има няколко големи проучвания, които са се опитали да намерят отговор на този въпрос.

Проучване SENTICOL докладва, че при използване на комбиниран метод за идентификация на СЛБ (blue dye и ^{99m}Tc) при 139 жени с тумор до 4 cm успеваемостта е 97.8%, а двустранно е 76.5%.¹⁰ Чувствителността на СЛБ за откриване на метастази в лимфни възли е (92.0%), NPV е (98.2%) и фалшиво негативна стойност 1.4%.

Kim et al. използват ICG при 103 жени с КМШ в стадий IA1 с LVSI+ до IIA и докладват, че в 100% от случаите е намерен поне един СЛБ, а двустранно – в 85.44%, т.е. степента на откриване на СЛБ е 92.72% със специфичност от 100%, чувствителност от 71.43%, с фалшиво негативно значение от 23.08% и негативно предиктивно значение от 92.41%.³⁸ Интересното е, че за тумори под 2 cm без лимфаденопатия при образни тестове се докладват чувствител-

ност от 100%, специфичност от 100% (95% CI 94.42-100) и негативно предиктивно значение от 100%.³⁹

Dostálek et al. използват друга комбинация за откриване на САВ – синьо багрило и радиоактивен нуклеид при 350 жени, 210 от които са с тумори 20-39 mm и 140 с тумор ≥ 40 mm.³⁸ Те докладват обща успеваемост в 93 % от случаите, за откриване на САВ с двустранна локализация – в 80%, а при едностранна – в 13 %. Чувствителността е 93% и 96% в подгрупи с едностранно и двустранно откриване на САВ като не се намират разлики между групите с различни размери на тумора. Фалшиво негативните случаи достигат 1.6%, 1.5% и 0.0% в подгрупите с различни размери на първичния тумор, които са до 2 cm, 2-4 cm и над 4 cm. Честотата на фалшиво негативни САВ е още по-ниска при пациенти с двустранно откриване, без разлика между подгрупите – 0.9%, 0.9% и 0.0%.³⁸

Проучване SENTIREC докладва, че при използване на ICG при 245 жени има 96.3% успеваемост за откриване на САВ с двустранно откриване при 82.0%.³⁶ При тумори > 20 mm успеваемостта е 94.8%, а двустранно САВ се намират при 80.9%; при тумори ≤ 20 mm степента на откриване на САВ е 97.7%, а двустранно се откриват при 83.1%. Докладваната чувствителност е 96.3%, с негативна предиктивна стойност от 98.7%.

Papadia et al. използват комбинация от синьо багрило и ^{99m}Tc или ICG при 60 пациенти с КМШ в IA1-IIA стадий като докладват чувствителност от 93%, специфичност от 100%, позитивна предиктивна стойност 100% и негативна предиктивна стойност 97%.³⁵ Обща и двустранна честота на откриване за цялата кохорта от пациентите са съответно 91.7 и 83.4%.

Проучване SENTIX докладва резултати за откриване на САВ чрез комбинация от трите метода за маркиране при 395 пациенти с тумори до 4 cm.⁴⁰ Откриване на САВ двустранно е в 91%. Най-разпространена техника е комбинация от синьо багрило и ^{99m}Tc , следвана от синьо багрило самостоятелно или самостоятелно ICG и комбинация от синьо багрило и ICG.

Метаанализ на *Chiyoda et al.* докладва много висока степен на откриване на САВ едно-

странно – 95.7% и 100%, а двустранно – 80.4% и 90% за ^{99m}Tc със/без синьо багрило и със самостоятелно ICG.⁴¹

Друг метаанализ, включващ седем проучвания с 589 пациенти с ранен КМШ, сравнява успеваемост за откриване на САВ чрез ICG спрямо комбинация ^{99m}Tc със синьо багрило и заключват, че ICG води до по-висок двустранен процент на откриване на САВ спрямо комбинирания метод – 90.3% срещу 73.5%, но качеството на доказателствата е твърде ниско, за да може да се отхвърли комбинираният подход.⁴²

Всички тези данни говорят, че успеваемостта на методата е достатъчно висока, за да може да се използва в клиничната практика.

Какво е последващото поведение при липса на открит сентинелен лимфен възел

Когато не се намери САВ, се извършва тотална тазова АД. Ако въпреки проведеното маркиране не се намери интраоперативно САВ само от едната страна на малкия таз, тогава се извършва АД от тази страна.⁴³ Засега САВ се извършва като самостоятелна процедура само при тумори до 4 cm според NCCN критериите като изрично е подчертано, че най-добри резултати за детекция е при тумори до 2 cm.¹⁴ Ако се намери метастатичен САВ според ESGO критериите, операцията трябва да приключи.¹³

Как да се изследва открит и дисециран сентинелен лимфен възел – бързо интраоперативно гефривно изследване или като траен препарат

Изследването на САВ е от изключително значение, затова е важно да се определи как ще бъде извършено – на срочно гефривно изследване или като траен препарат. При извършване на първото изследване е възможно да се получат фалшиво негативни резултати и да се загуби

материал за последващо изследване. От друга страна, при изследване на дисециран СЛВ само като траен препарат може да се получи информация, която ако е била известна предварително интраоперативно, би променила хода на хирургия и терапията.

Има няколко големи проучвания, разглеждащи точността на гефрирното изследване. Единственото проспективно проучване е SENTICOL I, при което са установени много ниска чувствителност от 45% и негативна предиктивна стойност от 93.8%. Дори само за откриване на макрометастази (над 2 mm) чувствителността е 71%. Авторите заключават, че срочното изследване има много ниска предиктивна стойност.⁴⁴ Различни ретроспективни проучвания дават чувствителност и негативна предиктивна стойност в доста широки граници: чувствителност от 63% до 88.9% за макро- и микрометастази, само за макрометастази – от 81% до 100%, а негативна предиктивна стойност – от 91% до 98.8%.⁴⁵⁻⁴⁹ Един голям метаанализ, включващ 7 проспективни и 7 ретроспективни проучвания с 1270 пациенти с ранен КМШ, докладва, че срочно изследване на СЛВ идентифицира 65% от пациентите с метастази. Този процент се увеличава до 72%, ако не се взема предвид детекция само на изолирани туморни клетки (ИТС), т.е. използване на интраоперативна оценка на СЛВ може да предотврати ненужна радикална операция при значим процент пациенти с ранен КМШ.⁵⁰ Възможни обяснения за тези разлики има много и различните патологоанатомични протоколи са една от вероятните основни причини.⁴³

За да се избегнат възможни пропуски и загуба на материал за трайно изследване и ултрастадиране, *McCluggage and Cibula* предлагат протокол за работа със СЛВ при срочно изследване.⁵¹ Гефрирното изследване повишава възможността да се пропусне малка по обем болест – микрометастази и единични туморни клетки. Затова при решение за провеждане на СЛВ и гефрирна оценка патолозите трябва да са специално обучени и да спазват определени протоколи. Ако се вземат предвид всички видове метастази, може да се обобщи, че чувствителността на срочното изследване варира от 42.3% до 87.5%, а негативната прогностична стойност варира

от 89.7% до 98%; чувствителността варира от 56.4% до 88.9%, с негативна прогностична стойност от 91% до 98.8%, ако се изключат ИТС.^{44-46, 52, 53}

Какво е значението на ултрастадирането на сентинелни лимфни възли – роля на микрометастази и единични туморни клетки

Метастатичните лимфни възли се категоризират по размер: макрометастази – над 2 mm, микрометастази – 0.2-2 mm и изолирани туморни клетки – < 0.2 mm, както е определено от Американския съвместен комитет по рака (AJCC).⁵⁴ Ултрастадиране на СЛВ, което представлява специфично патологоанатомично изследване, прави възможно откриване на метастази с малък обем, които конвенционално патологоанатомично изследване може да пропусне. Този подход увеличава откриването на метастатични ЛВ до 15%.⁵⁵ При рутинна ЛД по правило ЛВ не се подлагат на ултрастадиране поради трудоемкост и цена. Обаче СЛВ може да се подложи и така да се увеличи вероятността за диагностициране на болест в стадий IIIС поради наличие на микрометастази или ИТС в изследвания СЛВ.⁵⁶ Приблизително 15% до 20% от стандартно изследваните хистологично неметастатични възли съдържат микрометастази и тази честота се доближава до степента на рецидив при пациенти с хистология и следоперативно стадиране pN.⁵⁷ Така при откриване на метастази чрез ултрастадиране пациентите биха били в подгрупа с висок риск за рецидив след хирургично лечение и биха могли да бъдат подложени на адювантна терапия, която не биха получили при стандартно изследване. Към момента ролята на макрометастази при КМШ е ясна, но ролята на микрометастази и ИТС все още не е изяснена напълно.²⁷ Съгласно ревизираната класификация на FIGO наличие на микрометастази се класифицира като IIIС стадий, докато изолирани туморни клетки могат да бъдат отбелязани без промяна на стадия.^{58, 59} Идентифициране на ИТС изглежда няма влияние върху онкологичните резултати и не променя онкологичното лечение.⁶⁰

Интраоперативно провеждане на СЛБ променя ли онкологичните резултати и преживяемост

Метаанализ на *Chiyoda et al.*, включващ едно рандомизирано клинично проучване и още 5 проучвания, докладва, че извършване само на СЛБ при КМШ до 4 cm не променя преживяемостта без рецидив (ПБР) и общата преживяемост (ОП), като за детекция на СЛБ може да се използва ^{99m}Tc в комбинация със/без синьо багрило или самостоятелно ICG.⁴¹

Друг метаанализ, включващ 2226 пациенти, разпределени в четири проучвания с КМШ в стадий IA-IIA по FIGO 2009, докладва тригодишна ПБР в 93.1% при пациенти, претърпели само СЛБ, и 92.5% при пациенти, претърпели биопсия на СЛБ и лимфаденектомия ($p = 0.773$).⁶¹

Casper Tax et al. анализират 47 проучвания с 4130 пациенти с КМШ с размер до 4 cm и достигат до извода, че случаи, при които няма съществени пред- и интраоперативни лимфни възли и са налице двустранно негативни СЛБ след ултрастадиране, демонстрират остатъчен риск от 0.08% за окултни метастази и препоръчват при тези пациенти да не се извършва тазова ЛД.¹²

Метаанализ на *Ronsini et al.* включва 1952 пациенти с тумори до 4 cm и директно сравнява онкологичните резултати при СЛБ и тазова ЛД.⁶² Те докладват, че литературните данни не показват по-лоша онкологична прогноза при извършване на СЛБ спрямо тазова ЛД, а напротив – по-високият процент на откриване на метастатични ЛВ и рядкостта на рецидиви на лимфни възли дават надежда, че СЛБ може да се изравни с тазова ЛД относно онкологичния резултат и би намалила усложненията от извършването на тазова ЛД.

Интересни резултати се докладват в проучването SCCAN, където са включени ретроспективно 1083 пациенти, разделени на две групи – с тазова ЛД и такива със СЛБ + тазова ЛД, като всички СЛБ са подложени на ултрастадиране.⁶³ На базата на подобреното откриване на метастази в СЛБ се докладват рецидиви в 8.4% в групата без СЛБ срещу 3.7% за групата със СЛБ; починали – 3.8% срещу 1.3%; 5-годиш-

на преживяемост без болест (ПББ) – 92% срещу 96%; не е намерена разлика в 5-годишната ОП – 98.4% срещу 96.8%; честотата на тазовите централни рецидиви е по-висока в групата без СЛБ – 1.7% срещу 4.5%.

Проучване SENTICOL 2 докладва сходна 4-годишна ПББ при пациенти със СЛБ и такива със СЛБ + тазова ЛД – 89.51% и 93.1%.⁶⁴

От всички налични литературни данни може да се заключи, че СЛБ не променя онкологичния изход за пациента, сравнено с тазовата ЛД, но поради увеличена вероятност за откриване на микрометастази може да доведе до по-често провеждане на адювантна терапия и така да подобри преживяемостта.

Провеждане на СЛБ корелира ли с честота на ранни и късни постоперативни усложнения

Провеждането на СЛБ води до намален риск от развитие на различни усложнения като увреждания на нерви, големи съдове и уретери, намалена загуба на кръв и оперативно време, загуба на сетивност и лимфедем.^{65, 66} Лимфедем на долни крайници е едно от най-инвалидизиращите дългосрочни заболявания, свързани със системна тазова ЛД. Честотата му варира според определението и критериите, използвани за диагностицирането му – повечето проучвания докладват 10% до 15% от пациентите⁶⁷, но има и такива, които съобщават за 40%.⁶⁸ Лимфедемът повлиява отрицателно качеството на живот на пациентите и може да доведе до значителни разходи за здравеопазване.⁶⁸

Прилагане на СЛБ може да бъде алтернатива на тазовата ЛД, която да намали честотата на това постоперативно инвалидизиращо усложнение. При КМШ има малко проучвания, които анализират честота на лимфедем след СЛБ срещу тазова ЛД.

Според критериите за поставяне на диагноза за лимфедем, възникнал след лечение на КМШ, усложнението варира в широки граници – от 0% до 69%.^{69, 70} Единствения проспективен

анализ за риск от развитие на лимфедем при пациенти с извършена СЛБ показва кумулативна честота на лимфедем на 24-и месец от 17.3% за лека, 9.2% за умерена и 0.7% за тежка форма. Средният интервал до началото на заболяването е 9 месеца.⁷¹ Авторите стигат до заключение, че СЛБ при хирургично лечение на КМШ не елиминира риска от лека до умерена форма на лимфедем, която се развива независимо от брой на отстранени СЛВ.

Заклучение

Интервенцията СЛБ е безопасна и надеждна, с висок процент на успеваемост и негативна предиктивна стойност. Индикациите за тази процедура са при ранен КМШ. Използваните методи за идентификация на СЛВ са маркиране с ICG, а при невъзможност – комбинирано приложение на метиленово синьо с радиоизотоп. Детекцията на СЛВ дава възможност за извършване на ултрасадиране и по този начин прави възможно откриване на метастази с малък обем, което, от своя страна, би могло да доведе до по-прецизно лечение. Прилагане на СЛБ води до по-нисък процент ранни и късни усложнения, включително лимфедем на долни крайници.

Литература

1. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143 (Suppl 2): 22-36. doi: 10.1002/ijgo.12611.
3. Available at: https://www.esgo.org/media/2019/03/Pocket-Guidelines_Cervical-cancer_June2023.pdf
4. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
5. Ferrandina G, Pedone AL, Gallotta V, et al. Can we define the risk of lymph node metastasis in early-stage cervical cancer patients? A large-scale, Retrospective Study. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (8): 2311-2318.
6. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39 (2): 456-466.
7. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the falsenegative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol* 2012; 127 (3): 462-466.
8. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 (18): 2943-2951.
9. Diaz JP, Gemignani ML, Pandit-Taskar N, et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; 120 (3): 347-352.
10. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (13): 1686-1691.
11. Du XL, Sheng XG, Jiang T, et al. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 157.
12. Tax C, Rovers MM, de Graaf C, et al. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecol Oncol* 2015; 139 (3): 559-567.
13. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother Oncol* 2018; 127 (3): 404-416.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Cervical Cancer. Version 2.2025.
15. Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79 (3): 411-415. doi: 10.1006/gyno.2000.5999.
16. Medl M, Peters-Engl C, Schütz P, et al. First report of lymphatic mapping with isosulfan blue dye and sentinel node biopsy in cervical cancer. *Anticancer Res* 2000; 20 (2B): 1133-1134.
17. Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, et al. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (1): 135-138. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00831-0

18. O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, et al. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: A pilot study. *Gynecol Oncol* 2000; 79 (2): 238-243. doi: 10.1006/gyno.2000.5930.
19. Malur S, Krause N, Köhler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80 (2): 254-257. doi: 10.1006/gyno.2000.6041.
20. van Dam PA, Hauspy J, Vanderheyden T, et al. Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (2): 182-186. doi: 10.1046/j.1525-1438.2003.13003.x.
21. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002; 20 (3): 688-693. doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.688.
22. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 (18): 2943-2951. doi: 10.1200/JCO.2007.13.8933.
23. Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 145 (1): 96-101. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.005.
24. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (13): 1686-91. doi: 10.1200/JCO.2010.32.0432.
25. Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, Boutitie F, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). *Eur J Cancer* 2021; 148: 307-315. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.009.
26. Lecuru FR, McCormack M, Hillemanns P, et al. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29 (4): 829-834. doi: 10.1136/ijgc-2019-000332.
27. Margioulas-Siarkou C, Almperis A, Gullo G, et al. Sentinel Lymph Node Staging in Early-Stage Cervical Cancer: A Comprehensive Review. *J Clin Med* 2023; 13 (1): 27. doi: 10.3390/jcm13010027.
28. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Saet al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (10): 1394-1403. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30448-0.
29. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, et al. Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer: Indocyanine green versus other conventional dyes – A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (11): 3749-3756. doi: 10.1245/s10434-016-5236-x.
30. Zhang X, Bao B, Wang S, et al. Sentinel lymph node biopsy in early stage cervical cancer: A meta-analysis. *Cancer Med* 2021; 10 (8): 2590-2600. doi: 10.1002/cam4.3645.
31. Wang L, Liu S, Xu T, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer: Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100 (34): e27035. doi: 10.1097/MD.00000000000027035.
32. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: Results of the Intergroup Study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9329-9337.
33. Kodama J, Mizutani Y, Hongo A, et al. Optimal surgery and diagnostic approach of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 192-195.
34. Selman TJ, Mann C, Zamora J, et al. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2008; 178: 855-862.
35. Papadia A, Gasparri ML, Genoud S, et al. The combination of preoperative PET/CT and sentinel lymph node biopsy in the surgical management of early-stage cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 2275-2281.
36. Sponholtz SE, Mogensen O, Hildebrandt MG, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer – A national prospective multicenter study (SENTIREC trial). *Gynecol Oncol* 2021; 162 (3): 546-554. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.06.018.
37. Tanaka T, Sasaki S, Tsuchihashi H, et al. Which is better for predicting pelvic lymph node metastases in patients with cervical cancer: fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography or a sentinel node biopsy? A retrospective observational study. *Medicine* 2018; 97: e0410.

38. Dostálek L, Zikan M, Fischerova D, et al. SLN biopsy in cervical cancer patients with tumors larger than 2cm and 4cm. *Gynecol Oncol* 2018; 148 (3): 456-460. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.01.001.
39. Kim JH, Kim DY, Suh DS, et al. The efficacy of sentinel lymph node mapping with indocyanine green in cervical cancer. *World J Surg Oncol* 2018; 16 (1): 52. doi: 10.1186/s12957-018-1341-6.
40. Cibula D, Kocian R, Plaikner A, et al. Sentinel lymph node mapping and intraoperative assessment in a prospective, international, multicentre, observational trial of patients with cervical cancer: The SENTIX trial. *Eur J Cancer* 2020; 137: 69-80. doi: 10.1016/j.ejca.2020.06.034.
41. Chiyoda T, Yoshihara K, Kagabu M, et al. Sentinel node navigation surgery in cervical cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J Clin Oncol* 2022; 27 (8): 1247-1255. doi: 10.1007/s10147-022-02178-w.
42. Baeten IGT, Hoogendam JP, Jeremiasse B, et al. Indocyanine green versus technetium-99m with blue dye for sentinel lymph node detection in early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep (Hoboken)* 2022; 5 (1): e1401. doi: 10.1002/cnr2.1401.
43. Cormier B, Diaz JP, Shih K, et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 122 (2): 275-280. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.023.
44. Bats A-S, Buénerd A, Querleu D, et al. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 230-235.
45. Slama J, Dundr P, Dusek L, et al. High false negative rate of frozen section examination of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 384-388.
46. Martínez A, Mery E, Filleron T, et al. Accuracy of intraoperative pathological examination of SLN in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 525-529.
47. Rychlik A, Angeles MA, Migliorelli F, et al. Frozen section examination of sentinel lymph nodes can be used as a decisional tool in the surgical management of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30 (3): 358-363. doi: 10.1136/ijgc-2019-000904.
48. Sonoda K, Yahata H, Okugawa K, et al. Value of intraoperative cytological and pathological sentinel lymph node diagnosis in fertility-sparing trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Oncology* 2018; 94: 92-98.
49. Ballester M, Dubernard G, Bats A-S, et al. Comparison of diagnostic accuracy of frozen section with imprint cytology for intraoperative examination of sentinel lymph node in early-stage endometrial cancer: Results of Senti-Endo study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3515-3521.
50. Agustí N, Viveros-Carreño D, Mora-Soto N, et al. Diagnostic accuracy of sentinel lymph node frozen section analysis in patients with early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2023; 177: 157-164. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.08.019.
51. Cibula D, McCluggage WG. Sentinel lymph node (SLN) concept in cervical cancer: current limitations and unanswered questions. *Gynecol Oncol* 2019; 152: 202-207.
52. Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I, et al. Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2011; 122 (2): 269-274. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.002.
53. Balaya V, Guani B, Benoit L, et al. Diagnostic value of frozen section examination of sentinel lymph nodes in early-stage cervical cancer at the time of ultrastaging. *Gynecol Oncol* 2020; 158 (3): 576-583. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.043.
54. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474.
55. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: Is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 2010; 116 (1): 28-32. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.10.049.
56. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 964-970.
57. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 496-501.

58. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145 (1): 129-135. doi: 10.1002/ijgo.12749.
59. Corrigendum to “Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri” [Int J Gynecol Obstet 145(2019) 129-135]. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 147 (2): 279-280. doi: 10.1002/ijgo.12969. Erratum for: *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145(1):129-135. doi: 10.1002/ijgo.12749.
60. Delomenie M, Bonsang-Kitzis H, Bats AS, et al. The clinical implication of lymph nodes micrometastases and isolated tumor cells in patients with cervical cancer: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 241: 71-76. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.08.010.
61. Mauro J, Viveros-Carreño D, Vizzielli G, et al. Survival after sentinel node biopsy alone in early-stage cervical cancer: A systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33 (9): 1370-1375. doi: 10.1136/ijgc-2023-004692.
62. Ronsini C, De Franciscis P, Carotenuto RM, et al. The oncological implication of sentinel lymph node in early cervical cancer: A meta-analysis of oncological outcomes and type of recurrences. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58 (11): 1539. doi: 10.3390/medicina58111539.
63. Bizzarri N, Querleu D, Ramirez PT, et al. Survival associated with the use of sentinel lymph node in addition to lymphadenectomy in early-stage cervical cancer treated with surgery alone: A sub-analysis of the Surveillance in Cervical CANcer (SCCAN) collaborative study. *Eur J Cancer* 2024; 211: 114310. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114310
64. Favre G, Guani B, Balaya V, et al. Sentinel lymph-node biopsy in early-stage cervical cancer: The 4-year follow-up results of the Senticol 2 Trial. *Front Oncol* 2021; 10: 621518. doi: 10.3389/fonc.2020.621518.
65. Vicus D, Covens A. Role of sentinel lymph node biopsy in cervical cancer: pro. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20 (11 Suppl 2): S34-6. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181f60d60.
66. Eiriksson LR, Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? *BJOG* 2012; 119 (2): 129-133. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03134.x.
67. Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, et al. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix – clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (1): 294-297. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00354.x.
68. Biglia N, Librino A, Ottino MC, et al. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25 (3): 521-525. doi: 10.1097/IGC.0000000000000341.
69. Hareyama H, Hada K, Goto K, et al. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: A retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 751-757.
70. Nakamura K, Kitahara Y, Satoh T, et al. Analysis of the effect of adjuvant radiotherapy on outcomes and complications after radical hysterectomy in FIGO stage IB1 cervical cancer patients with intermediate risk factors (GOTIC study). *World J Surg Oncol* 2016; 14: 173.
71. Cibula D, Borčinová M, Marnitz S, et al. Lower-limb lymphedema after sentinel lymph node biopsy in cervical cancer patients. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (10): 2360. doi: 10.3390/cancers13102360.

ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛА БОЛЕСТ С НОВИ ЕДНОВРЕМЕННИ КОМБИНАЦИИ

**проф. г-р Татяна Хаджиева, гмн
г-р Доротея Иванова**

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛА БОЛЕСТ С НОВИ ЕДНОВРЕМЕННИ КОМБИНАЦИИ

проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн

д-р Доротея Иванова

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

ОБЗОР

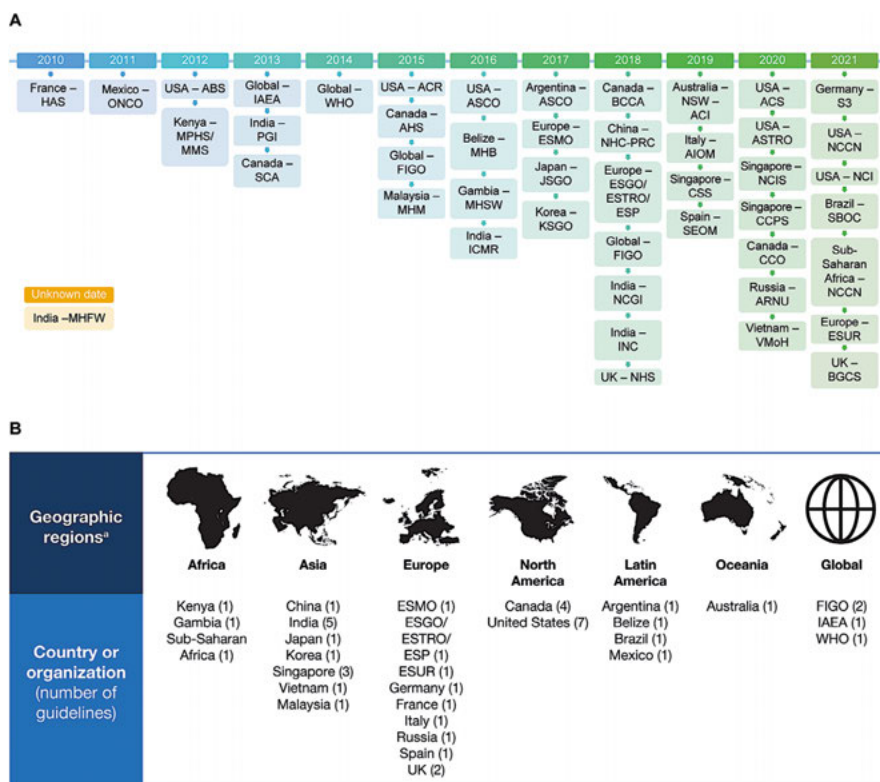
Изложени са данните от доказателствената медицина, които запазват дефинитивното едновременно лъчехимиолечение (ДЕЛХЛ) като стандарт за лечение на карцином на маточна шийка (КМШ) в стадии T1b2, T2a-T2b, T3a-bT4 (FIGO IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB и IVA). Петгодишните резултати за преживяемост без болест (ПББ) и обща преживяемост (ОП), макар и най-високи досега, варират в отделните стадии от 47% до 80%. Това аргументира разширяване на лечебната стратегия с включване на нови лекарствени комбинации. Последователно са изложени доказателства за полза от добавяне на кратък курс индукционна химиотерапия (ХТ) с *carboplatin* и *paclitaxel* към ДЕЛХЛ въз основа на проучване INTERLACE. След проучване KEYNOTE-A18 в лечебната стратегия за ДЕЛХЛ се добави и *pembrolisomab* в стадии IB2-IIIB с лимфогенни метастази и в стадии III-IVA. Това мотивира множество проучвания върху имуностимулиращия ефект на лъчелечението и синергията му с различни имунни чекпойнт инхибитори (ИЧИ). Последователно се излагат доказателства за полза от включването към ДЕЛХЛ на нови едновременни комбинации като антиангиогенни агенти (AAAs) и PARP-инхибитори (PARPi), както и за синхронната им токсичност с най-съвременните техники за лъчелечение. Извършеният през последната декада огромен технологичен напредък в лъчелечението (IMRT + IGRT) позволява безопасно и успешно постигане на контрол на КМШ с ДЕЛХЛ без хирургия, с по-високо качество на живот и с контролирана болест.

Увод

Значителният напредък във философията и технологията на лъчелечението (ЛЛ) през последните две десетилетия, приложени в дефинитивната терапия на локално авансирания карцином на маточна шийка (КМШ), значително подобриха локорегионалния туморен контрол и

преживяемост, докато прогресът в химиотерапията (ХТ) след въвеждане на едновременно приложение на *cisplatin* преди 25 години бе незначителен.

Съществуват 46 световни препоръки от 31 страни, области и международни организации за добра практика в диагностика и лечение на напреднал КМШ (Фиг. 1).¹ Основният извод в



Фигура 1. Налични препоръки през годините (2010-2021) и в различните континенти и държави (Европа – 10, Северна Америка, САЩ и Канада – 11, Азия – 13) (с благодарност към *Rujade-Lauraine et al.*)

публикацията на *Rujade-Lauraine E, et al.*, която ги сравнява, е, че с малки изключения дефинитивното едновременно лъчевимнолечение (ДЕЛХЛ), базирано на cisplatin, е стандарт за добра практика за стадии T1b2, T2a-T2b, T3a-b-T4 (по FIGO: IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB и IVA). Варират обаче препоръките за лечение в стадий IB2 -IIA2 (T1b1, T1b2 и T1a2) без лимфоваскуларна съдова инвазия (LVSI), за следоперативно ЕЛХЛ при висок риск за рецидив и за следоперативно ЛЛ при групи с междинен риск. Във връзка със стадиращите критерии (ПЕТ/КТ и магнитнорезонансна томография, МРТ) и ресурсите за лечение препоръките в отделните страни също варира. Няма и единна препоръка за адювантна и неoadювантна ХТ.

През 2023 г. бяха обнародвани ревизирани и подобрени насоки за лъчелечение на КМШ от трите организации – ESGO/ESTRO/ESP.² Публикувани са и три азиатски метанализа от 2018 г. и 2021 г. които обсъждат дали хистеректомия след ДЕЛХЛ с брахитерапия в стадии IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB и IVA (T1b2, T2a-T2b, T3a-b1, T4a)

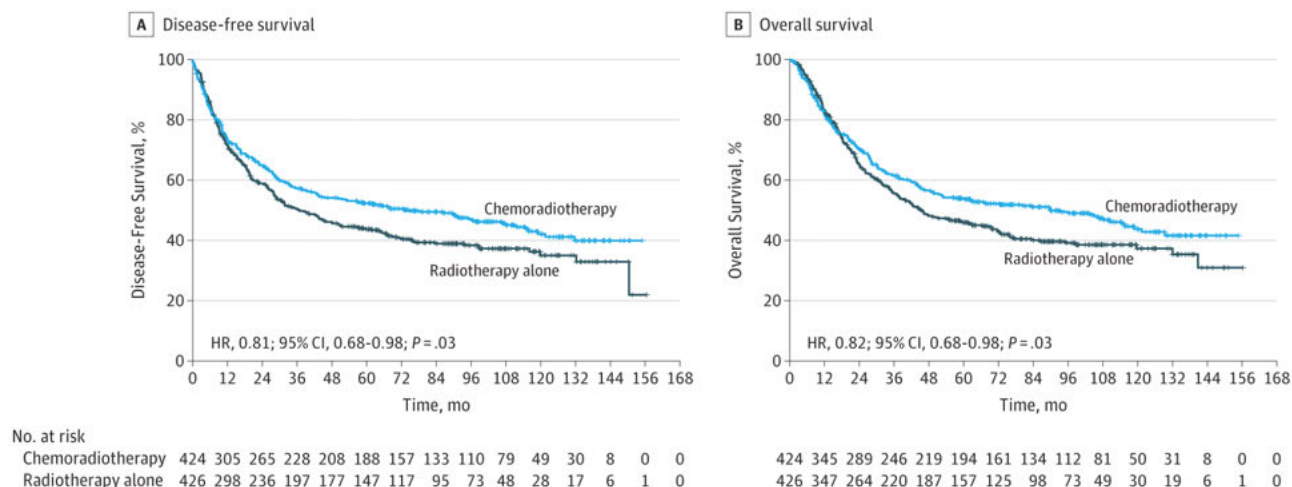
подобрява онкологичните резултати.³⁻⁵ Анализирани са 2 рандомизирани и 12 ретроспективни проучвания, като последният метаанализ на *Li C, et al.* от 2021 г.³ се опитва да компенсират недостатъците на първите два, включвайки още 2 ретроспективни проучвания. Той се базира на 1224 пациенти с ДЕЛХЛ + хистеректомия срещу 2635 болни на самостоятелно ДЕЛХЛ, при различен брой болни в различните проучвания – от 20-30 до 1400. Причината е, че консолидираща хистеректомия след ДЕЛХЛ (със/без брахитерапия) остава в онкогинекологичната литература в продължение на две десетилетия. В САЩ например хирургията след ДЕЛХЛ е отхвърлена, докато във Франция една трета от академичните центрове извършват хистеректомия след пълно повлияване от ДЕЛХЛ и липса на парааортални метастази. Първото рандомизирано проспективно проучване (РПП), включено в метанализа, е на *Morice et al.* (GYNECO 02) върху 61 пациенти и е затворено предварително поради липса на популярност във Франция.⁶ Резултатите за 3-годишна преживяемост без бо-

лест (ПББ) са в полза на добавяне на операция: 89% (SE 6%) срещу 72% (SE 9%), но разликата е статистически незначима за двете рамене. Тригодишната обща преживяемост (ОП) е 97% (SE 3%) срещу 86% (SE 6%), но отново е без статистически значима разлика.⁶ Второто РПП на *Cetina et al.* се базира на 211 пациенти в стадии IB2-IVB.⁷ Тригодишната ПББ е с близки стойности – 71.7% след хистеректомия и 74.8% след ДЕЛХЛ и брахитерапия (HR 0.65; 95% CI 0.3504-1.2116, $p = 0.186$). Тригодишната ОП е 76.3% в рамото с ДЕЛХЛ срещу 74.5% с прилагане и на хирургия (HR 0.6981; 95% CI 0.3106-1.3439, $p = 0.236$). Няма разлика за локални и далечни рецидиви. И двете РПП се оценяват от авторите на трите метаанализа като базирани на недостатъчен брой болни, с хетерогенност $I^2 = 19\%$ и ниско качество. Изводът на последния метаанализ на *Lu W, et al.* от 2021 г.³ е, че от рандомизиранияте проучвания не се регистрира разлика между двата сравнявани подхода, но от ретроспективните проучвания се очертава полза от добавяне на хистеректомия към ДЕЛХЛ, демонстрирайки експертното становище на гинеколози. Само в 4 от тях се акцентира върху високата доза, която осигурява брахитерапия до 80 Gy, и е доказан приносът ѝ чрез допълнителен субгрупов анализ. *Lu W, et al.*³ извеждат полза за намаляване на рецидиви след добавяне на хирургия. Този извод е подчертан и в метаанализа на *Shi D, et al.*⁴, т.е. ретроспективните проучвания изтъкват полза от консолидираща хистеректомия за снижение честотата на рецидиви. Общият извод от двата метаанализа от 2018 г. е, че се демонстрира субоптимална сила, липсва разлика в ефекта на двата подхода и е налице по-висока токсичност след оперативна интервенция (до 26.5%). Нехомогенността на анализите се обяснява с наличие на допълнителни фактори (коморбидност, големина на тумора, хистология, ангажиране на лимфни възли, резидуална болест след ДЕЛХЛ и други), които влияят негативно върху ползата от допълваща хистеректомия. Метарегресионен анализ показва, че голямата полза от хистеректомия е в стадий II при персистенция след ДЕЛХЛ.⁸ Проблемът е в методите за оценка на персистенцията след ДЕЛХЛ. Проучване на *Gui B, et al.* подчертава

ролята на МРТ за оценка на резултата: 66.7% са с резидуална болест, докато хистологично персистенцията е само в 27%. Обсъжда се и времето за оценка на ефекта от ДЕЛХЛ – 8-12 седмици след ДЕЛХЛ⁹, а оптималното време за оценка на отговора от ДЕЛХЛ с ПЕТ/КТ е стандартно средно след 3 месеца, когато се преценява дали може да се избегне хистеректомия при пълен метаболитен отговор.¹⁰ Прави впечатление, че клинични ръководства на Китай¹¹, Корея¹², Индия¹³ и Канада¹⁴ препоръчват хистеректомия след ДЕЛХЛ.

Лъчелечение, сравнено с ДЕЛХЛ

Този въпрос отдавна е решен в световната практика. Отговорът дава метаанализ на *Vale et al.* върху 13 проучвания, отчитащ 6% полза в 5-годишната ОП след ДЕЛХЛ срещу самостоятелно ДЛЛ (HR 0.81, $p < 0.001$). Отчита се, че ДЕЛХЛ намалява локалните рецидиви и далечното разпространение и подобрява ПББ, но увеличава острата хематологична и гастроинтестинална токсичност. Множество РПП демонстрират около 10% принос към 5-годишна ОП за ЕЛХЛ с платина срещу самостоятелно ЛЛ в стадии IB3-IVA, започвайки още от 2004 г.¹⁵ Последните данни на RTOG 90-01 категорично доказват предимство на добавяне на ХТ към ДЛЛ.¹⁶ Представен е зрял анализ на 403 лекувани болни в стадии IIB-IVA и IB-IIA с рискови фактори, туморен диаметър от 5 cm или тазови метастази. При пациенти с ЛХЛ показателят за ОП е значимо по-висока от случаите, лекувани с ЛЛ, дори с облъчване на ретроперитонеални лимфни възли – 67% срещу 41% на 8-ма година ($p < 0.0001$); намаляването на риска от рецидив е 51%; късните лъчеви реакции са сходни.¹⁶ Уточняването на ХТ-агенти към ЛЛ става въз основа на индийско РКП от 2018 г., което категорично доказва полза от ЛЛ със седмична *cisplatin*. В Тама Мемориал Хоспитал, Мумбай, са лекувани 850 болни в стадий IIB в периода 2003-2011 г. с окончателен анализ от 2017.¹⁷ Приложени са 50 Gy в 25 фракции за 5 седмици плюс брахитерапия за рамото със самостоятелно ЛЛ и същото за ЛХЛ плюс *cisplatin* 40 mg/m² седмично. При



Фигура 2. Полза за ПББ и ОП при прилагане на едновременно ЛХЛ с платина срещу самостоятелно лъчелечение (с благодарност към Shrivastava S, et al.)

средно проследяване от 88 месеца 5-годишната ПББ е значимо по-висока след ЛХЛ (52.3%; 95% CI 52.2-52.4) срещу самостоятелно ЛЛ (43.8%; 95% CI 43.7-43.9), с HR за рецидив или смърт – 0.81 (95% CI 0.68-0.98, $p = 0.03$). Петгодишната ОП също е по-висока след ЛХЛ (54.0%; 95% CI 53.9-54.1) срещу самостоятелно ЛЛ (46.0%; 95% CI 45.9-46.1), с HR за смърт – 0.82 (95% CI 0.68-0.98, $p = 0.04$) (Фиг. 2). Описва се и висок процент хематологична токсичност.¹⁷

Химиотерапевтични режими при ДЕЛХЛ

Класически режим с cisplatin. Метаанализ на Xingxing et al. от 2017 г. с 5 РПП и 1313 пациентки показва значима полза за намаляване на хематологична и гастроинтестинална токсичност при използване на седмичен режим cisplatin в дози 30-40 mg/m², сравнен с триседмичен режим в дози 50-100 mg/m² (28% за хетерогенност и I² = 0% при субгрупова диференциация), при еквивалентни ПББ и ОП.¹⁸ Публикувани са резултати за редуция на степен 3/4 левкопения и тромбоцитопения при седмичен режим с OR 0.62 (95% CI 0.46-0.83, $p = 0.001$) и гастроентерологична токсичност с OR 0.72 (95% CI 0.37-1.43, $p = 0.35$) (Фиг. 3). Метаанализът отбелязва, че онкологичните резултати не са подобрени от триседмичния режим по отношение на: период без рецидив (ПБР) (Фиг. 4) с OR 1.03 (95% CI 0.78-1.35, $p =$

0.84), клиничен отговор с OR 0.62 (95% CI 0.21-1.79, $p = 0.38$), честота на рецидиви с OR 1.19 (95% CI 0.93-1.53, $p = 0.17$) и ОП с OR 0.83 (95% CI 0.66-1.06, $p = 0.13$). В РПП на Zeng Z, et al. е проведен мултивариационен анализ, показващ, че броят на циклите cisplatin е независим прогностичен фактор¹⁹: пациенти с над 5 цикъла имат същите ОП, ПББ, локорегионален контрол и преживяемост без метастази (ПБМ), а ранната и късна токсичност са еднакви. Заключението е, че оптималният брой цикли cisplatin в ДЕЛХЛ е пет.¹⁹ Хематологичната токсичност при ДЕЛХЛ е важен негативен фактор за облъчваните големи мишенни обеми поради намаляване на дозата или пропускане на седмичен курс cisplatin. Поради това при пациенти с авансирал КМШ и ДЕЛХЛ клиницистите трябва да предпочитат до 5 цикъла ежеседмичен режим с cisplatin пред триседмичен режим с цел намаляване на хематологична и гастроентерологична токсичност при сравнима онкологична полза.

Дубаетен срещу трипаетен режим. В метаанализ, включващ 7 РПП и 1503 пациенти, са представени данни за подобрене на ОП при използване на cisplatin-базиран дублет срещу ДЕЛХЛ с моноплатинов препарат (HR 0.75; 95% CI 0.60-0.94, $p = 0.01$) и подобрене в ПББ (HR 0.78; 95% CI 0.65-0.94, $p = 0.01$).²⁰ Отбелязва се обаче повишение на хематологична токсичност степен 3/4 (RR 3.19; 95% CI 1.85-5.49, $p < 0.0001$) с акцент върху тромбоцитопения

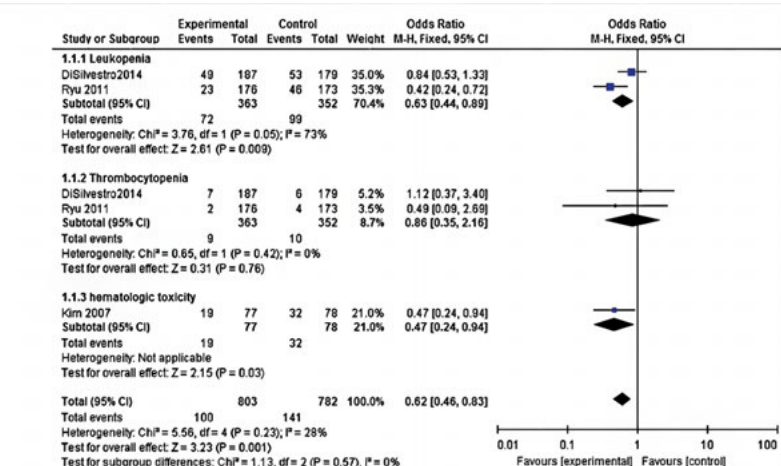


FIGURE 2. Forest plot of hematologic toxicity.

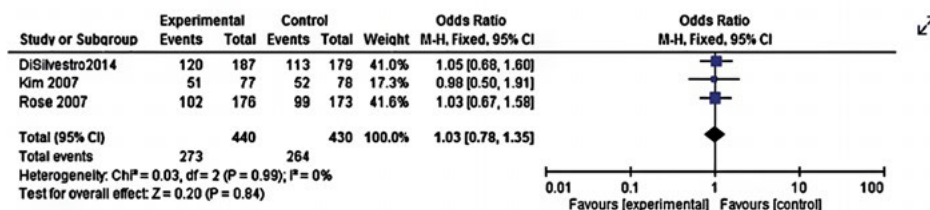
chemotherapy concurrent with radiotherapy was not significantly superior to the triweekly cisplatin arm (odds ratio, 0.62; 95% CI, 0.21–1.79, $P = 0.38$). And the rate of recurrence, which was reported in all 5 trials, was similar between the weekly and triweekly chemotherapy regimens (odds ratio, 1.19; 95% CI, 0.93–1.53, $P = 0.17$).

0.78–1.35, $P = 0.84$). Figure 4 and Figure 5 showed the forest plot of OS and PFS.

Risk of Publication Bias

Publication bias was assessed using Begg's funnel plot, and no obvious asymmetry was presented. This suggests that there was no evidence of publication bias.

Фигура 3. Повишена хематологична токсичност при прилагане на триседмична cisplatin срещу ежеседмично прилагане с дефинитивно едновременно ЛХЛ при авансираа КМШ (с благодарност към Xingxing Chen, et al.)



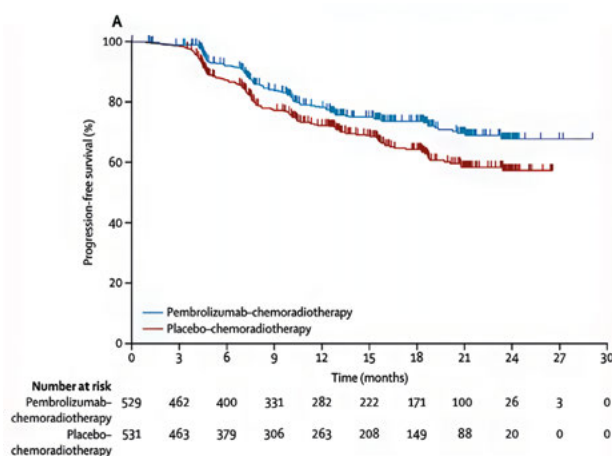
Фигура 4. Липса на онкологична полза за ПББ при прилагане на триседмична cisplatin срещу ежеседмично прилагане с дефинитивно едновременно ЛХЛ при авансираа КМШ (с благодарност към Xingxing Chen, et al.)

(RR 2.75; 95% CI 1.39–5.44, $p = 0.004$), описани предимно в рамо с дублетен режим при наличие на сигнификантна хетерогенност по отношение на левкопения ($p < 0.00001$, $I^2 = 87\%$) и анемия ($p = 0.05$, $I^2 = 61\%$). За хетерогенност на резултати относно хематологична токсичност допринасят предимно дублетен режим с *cisplatin/gemcitabine* (левкопения $p < 0.00001$, $I^2 = 95\%$; анемия $p = 0.03$, $I^2 = 79\%$). Отбелязва се повишен процент на уринарна токсичност в комбинираното рамо (RR 4.58; 95% CI 1.00–20.89, $p = 0.05$) срещу рамото с монотерапия. Гадене, като водеща гастроинтестинална токсичност, в рамото с монотерапия е в по-нисък процент (RR 3.19; 95% CI 1.85–5.49, $p < 0.0001$) с почти незначима хетерогенност ($p = 0.88$, $I^2 = 0\%$). При комбини-

раните химиотерапевтични режими се отчита полза за ОП (HR 0.75; 95% CI 0.60–0.94, $p = 0.01$) при липса на хетерогенност ($p = 0.92$, $I^2 = 0\%$) и за ПББ (HR 0.78; 95% CI 0.65–0.94, $p = 0.01$) с известна хетерогенност ($p = 0.26$, $I^2 = 22\%$).²⁰

По-късен мрежов метаанализ от 2017 г. на 3170 болни в 12 проспективни и 5 ретроспективни проучвания (1998–2015) недвусмислено показва, че дублетен режим подобрява всички онкологични показатели. Анализирани са 13 химиотерапевтични режима, подредени по ефективност: *cisplatin + docetaxel* има по-добър ефект от самостоятелно ЛЛ; 5-годишна преживяемост при ЛХЛ с *cisplatin + FU + hydroxyurea* е по-висока срещу ЛХЛ с *hydroxyurea*. Изводът обаче е, че ЛХЛ с *cisplatin* е с най-ниска токсичност.²¹

Възраждане на неоадювантна химиотерапия (НАХТ). Това се случва след публикуването през 2024 г. проучване INTERLACE – фаза III рандомизирано изпитване, което включва 500 пациенти от 32 медицински центъра в Бразилия, Индия, Италия, Мексико и Великобритания. Изследването оценява ефективност и безопасност на добавяне на НАХТ към стандартно ДЕЛХЛ със *cisplatin* при пациенти с авансирал КМШ в стадий IB1 с позитивни лимфни възли или IB2, IIA, IIB, IIIB-IVA независимо от нодален статус. Болните са рандомизирани 1:1 да получават ЛХЛ с *cisplatin* плюс брахитерапия или индукционна ХТ (*carboplatin* AUC 2 и *paclitaxel* 80 mg/m² за 6 седмици), последвана от ДЕЛХЛ с *cisplatin* плюс брахитерапия. След средно проследяване от 64 месеца индукционната ХТ значимо подобрява ПББ – 73% срещу 64% на 5-та година (HR 0.65; 95% CI 0.46-0.91, $p = 0.013$) и ОП – 80% срещу 72% на 5-та година (HR 0.61; 95% CI 0.40-0.91, $p = 0.04$) (Фиг. 5). Далечните метастази са намалени с 8% (12% срещу 20%) с индукционна ХТ, което може да се свърже с евентуално елиминиране на микрометастази. Въпреки очаквано по-високата хематологична токсичност, най-вече неутропения (19% срещу 5%), това не оказва влияние върху провеждане на последващо ЛХЛ.²²



Фигура 5. Преживяемост без болест (ПББ) и обща преживяемост (ОП) при прилагане на индукционна ХТ преди ДЕЛХЛ за лечение на авансирал КМШ (с благодарност към Mc Cormack, et al.)

Иновативни лекарствени подходи към ДЕЛХЛ

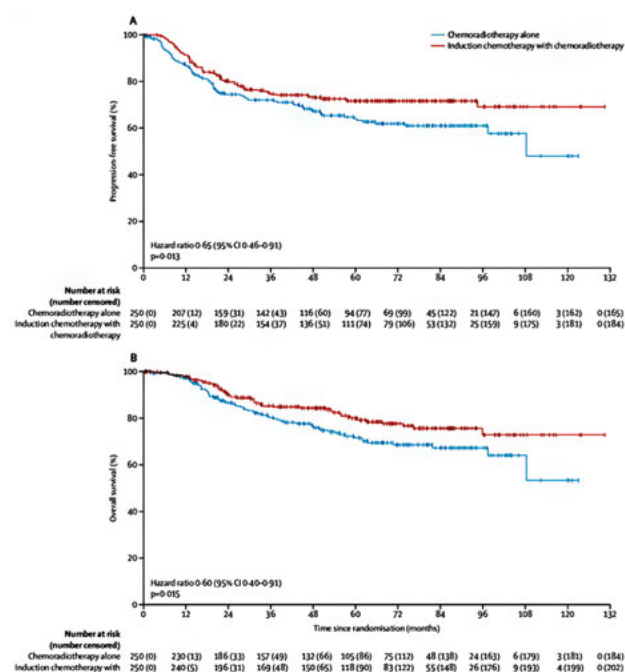
Откриването на свързаност на продължителна инфекция от човешки папиломавирус (HPV) като основен етиологичен фактор при КМШ отвори идеята за манипулиране на антиимунния туморен механизъм. Имунотерапията се яви като трансформативен подход за лечение на КМШ – възстановяваща и засилваща антитуморния отговор. Имуните чекпойнт инхибитори (ИЧИ) таргетираят (PD-1) и техните лиганди (PD-L1) и демонстрират обещаващи резултати при болни с КМШ. Високите дози ЛЛ въздействат върху тумора с двумишенен механизъм – върху туморната ДНК и върху ендотела на съдовете, хранещи тумора. Имунологични изследвания показват, че ЛЛ променя туморната микросреда като активира основните механизми за имуногенно съпротивление срещу туморната защита. Високи дози ЛЛ разкриват и потенциал на т.нар. абскопал ефект – далеч от лъчевата мишена (далечни метастази). Когато към тези действия на ЛЛ се прибави и имунотерапия, синергичността е доказана.

Синергичен ефект на ЛЛ и имунотерапия

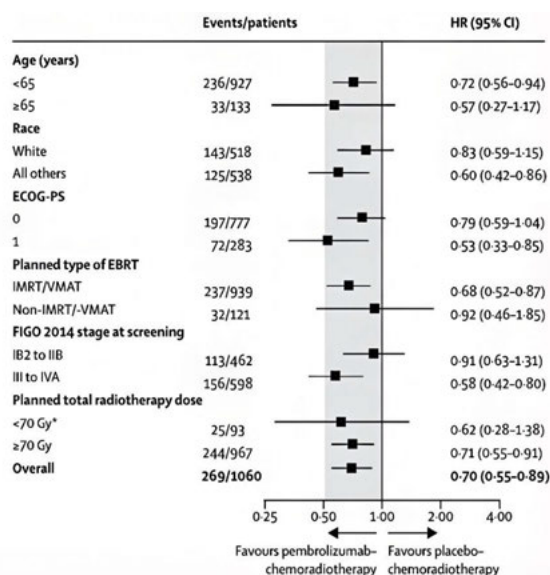
От 1999 г. ДЕЛХЛ е стандарт при лечение на напреднал стадий на КМШ, но резултатите, макар и най-високи досега, показват 5-годишна ПББ и ОП от 47% до 80%. Фаза III рандомизирано проучване eENGOT-cx11/GOG 3047/KEYNOTE-A18 отвори пътя на клиничните доказателства за синергичен ефект на ЛЛ и имунотерапия и през януари 2024 г. FDA одобри прилагане на *pembrolizumab* с ДЕЛХЛ при КМШ в стадий IB2-IIB с лимфогенни метастази и в III-IVA стадий. Включването на *pembrolizumab* намали риска за смърт с 30% (HR 0.67; 95% CI 0.50-0.90, $p = 0.0040$). Доказателствата са върху 529 пациенти от 176 институции в 30 страни от Азия, Австралия, Европа, Северна и Южна Америка, лекувани в периода юни 2020 г. до декември 2022 г. Средната доза, еквивалентна на 2 Gy, е 87 Gy; при 91% (482 болни) е ≥ 70 Gy, в 9% е < 70 Gy и само в 11% случаите не е с модулирано по интен-

ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛА БОЛЕСТ...

зитет лъчелечение (IMRT-VMAT). Прилагат се 5 цикъла *pembrolizumab* 200 mg на 3 седмици с ДЕЛХЛ, последвани от 15 цикъла *pembrolizumab* 400 mg на 6 седмици. Токсичност *степен* ≥ 3 е по-висока в групата с *pembrolizumab* – 67% срещу 61%, основно проявяващи се с анемия и неутропения. Отбелязват се два смъртни случая на имуномедиран гастрит с перфорация на колон в рамото с *pembrolizumab* + ЛЛ и депресия на костния мозък в групата със самостоятелно ДЕЛХЛ. Потенциалните имуномедиранни странични реакции са регистрирани в 167 (32%) случая в комбинираната с *pembrolizumab* група, от които 21 (4%) са със *степен* ≥ 3 , срещу 54 (10%) пациенти от групата с ДЕЛХЛ със само 1% от *степен* ≥ 3 . Анализът на качеството на живота (КНЖ) чрез EORTC QLQ-C30 метод не показва разлика в двете групи – 76% срещу 75%. Ранната преживяемост се представя с показателя ПББ (Фиг. 6), а страничните ефекти се поддават на контрол с допълнителни лекарства. Половината от включените пациенти не са от бялата раса, тъй като КШМ е диспропорционален проблем в страните с по-нисък финансов ресурс (Фиг. 7). По-висока полза имат пациенти в по-



Фигура 6. Преживяемост без болест след комбинирано лечение с ДЕЛХЛ и *pembrolizumab* при авансирал КМШ (с благодарност към Lorusso D, et al.)



Фигура 7. Подгрупов анализ, показващ по-висока онкологична полза след комбинирано лечение с ДЕЛХЛ и *pembrolizumab* в различни категории (с благодарност към Lorusso D, et al.)

напреднали стадии и разбира се, когато приложено ЛЛ е най-високо технологично (IMRT). Финалният извод е, че добавяне на *pembrolizumab* не компрометира лечението със *cisplatin*, нито удължава общото лечебно време над 7-8 седмици, което е много важно да се съблюдава заради известната засилена пролиферативна способност на плоскоклетъчния карцином.²³

Не всички резултати с ИЧИ са едноточни. Рандомизирано проучване CALLA изследва PD-L1-блокера *durvalumab* в комбинация със и след ДЕЛХЛ срещу самостоятелно ДЕЛХЛ при локално авансирал КМШ.²⁴ След средно проследяване от 18.5 месеца добавянето на *durvalumab* към ДЕЛХЛ не показва статистически значимо подобряване на ПББ (HR 0.84; 95% CI 0.65-1.08, $p = 0.17$) – 65.9% срещу 62.1%. Едно от вероятните причини е включване на по-малък брой случаи с лимфогенни метастази в сравнение с KEYNOTE, което показва, че по-високият ефект е при по-напреднали стадии (Фиг. 6).

Продължават проучвания на имуномедията с ЛХЛ, като най-обещаващите са с *nivolumab*.²⁵ Фаза I проучването на *Mayadev et al.* с *ipilimumab* включва и по-разширено ЛЛ на парааортални лимфни региони, които се считат за най-определящи прогнозата, и показва поно-

симостта на комбинирания режим с 12-месечна преживяемост – 90% и ПББ – 81%.²⁶

Антиангиогенни агенти (ААА) и ЛХЛ

Bevacizumab остава най-добре проученият и одобрен антиангиогенен агент за лечение на рак на шийката, в комбинация с химиотерапия и радиотерапия. През 2014 г. FDA одобрява анти-VEGFR моноклоналното антитяло *bevacizumab* при авансирал КМШ след втори анализ на проучване GOG, но не са включени ранни стадии за ДЕЛХЛ, а болшинството са с рецидивен или метастатичен КМШ. Изводът е, че включването на *bevacizumab* улеснява туморния контрол и прибавя полза към ДЕЛХЛ.²⁷

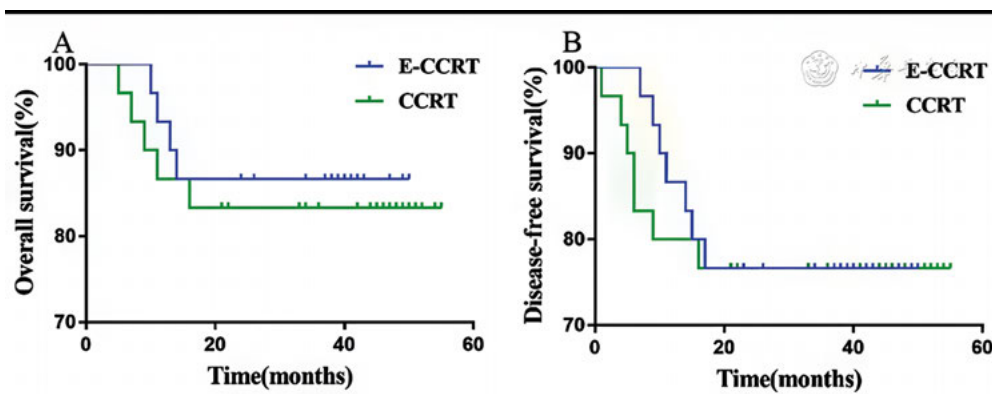
Най-проучван ААА е *endostar*, създаден от китайски учени през 1999 г. Считат го за по-съвършенствен, по-безопасен и с по-дълго време на полуживот. *Endostar* потиска ангиогенезата, като намалява доставката на кислород и хранителни вещества към туморните клетки, което ги прави по-чувствителни към радиация и химиотерапия. През 2023 г. метаанализ на *Zou et al.* препоръчва *endostar* в комбинация с ЛХЛ, тъй като подобрява ефикасността на лечението при напреднал КМШ, но повишава токсичността. Анализирани са 12 проучвания с 793 болни. Комбинираният режим подобрява обективния отговор (OR 3.52, $p < 0.00001$), удължава пълната туморна ремисия (CR = 2.46, $p < 0.00001$), степенята на туморен контрол (СТК) и ОП (HR 0.56, $p = 0.03$) (Фиг. 8). Авторите обръщат внимание на токсичността, която е по-висока в сравнение само с ЛХЛ.²⁸ Въпреки множеството проучвания, комбинацията на *endostar* с ЛХЛ не е навлязла в китайската практика.

Друг ААА, който се проучва при КМШ, е *sorafenib* – мултикиназен инхибитор, таргетира VEGF-рецепторите и други ензими, проучван за използване в гинекологични ракови заболявания. Изследван е във фаза I-II проучване от Канада върху единични пациенти в стадии IV-IIIb. Прилагани са 400 mg или 800 mg дневно за една седмица преди започване на ЛХЛ с цел да се определят безопасност и оптимална дозировка. Изводите за безопасност са добри, но концептуално увеличаването на хипоксията не е полезно за последващо ЛЛ, тъй като прави тумора лъчезистентен.²⁹

Sunitinib, *pazopanib* и *apatinib* са в текущи проучвания при рецидивен и метастазирал КМШ. Изводът е, че това са малък брой публикувани проучвания в предварителен етап или са в областта на първоначални клинични фази. Прилагат се различни дозировки, а времето на прилагане и съпътстващите терапии пречат на стандартизацията за обединяване. Много от проучванията са проведени в Китай, което ограничава международната интерпретация и стандартизация.

Възможна роля на PARP-инхибитори

PARP1 (Poly(ADP-ribose) polymerase 1) е ензим, който играе важна роля в ДНК-репарацията и регулацията на транскрипцията. Той е част от семейството на PARP ензимите и е най-многобройният член на това семейство. Ензимът PARP1 участва в репарация на повре-



Фигура 8. Ползи за ОП и ПББ при прилагане на китайския антиангиогенен препарат *endostar* към ДЕЛХЛ (с благодарност към *Zou Y, et al.*)

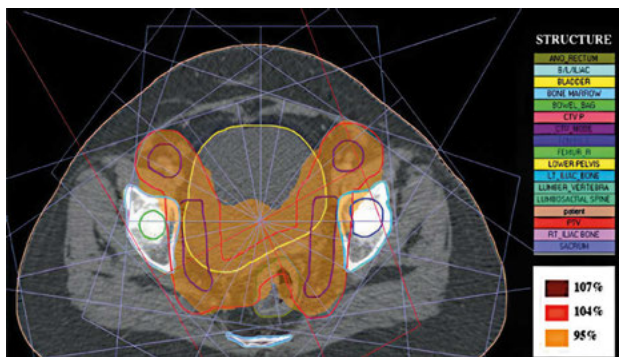
дени от радиацията единични и двойни ДНК-вериги, в модифицирането на хроматина и стабилизирането на ДНК-репликационните вериги. Това предотвратява поправянето на увредите на ДНК, причинени от ЛЛ или ХТ, и води до акумулиране на фатални ДНК-повреди в раковите клетки. Той активира ангиогенезата и способства метастазирането.

PARP-инхибиторите *veliparib*, *olaparib*, *niraparib* и *rucaparib* биха могли да влияят на АЛ чрез механизми, свързани с инхибиране на много-степенните възстановителни процеси на ДНК, което концептуално води до евентуален синергичен ефект. На този етап няма клинични проучвания за комбиниране на PARPi с ЕДЛХЛ при КМШ. Първоначалните проучвания са насочени към персистиращ, рецидивиращ или метастатичен КМШ. През 2017 г. е публикувано проучване NCT#01281852 за персистиращ или рецидивиращ резистентен на *cisplatin* КМШ, не подлежащ на радикално лечение. Поради експериментални данни, че PARPi сенсibiliзират тумора към *cisplatin*, се генерира хипотезата на проучването с *paclitaxel*, *cisplatin* и *veliparib*. Установено е, че комбинацията е приложима и безопасна; пациентите са със средна ПББ от 6.2 месеца (95% CI 2.9-10.1) и ОП от 14.5 месеца (95% CI 8.2-19.4).³⁰

Транслациони проучвания подкрепят предварителните резултати от малък брой пациенти, че високи нива на PARP са значимо свързани с радиорезистентни фенотипове при КМШ. Експертите считат, че данни от клинични проучвания ще повлияят върху бъдещите ръководства за включване на PARPi към лечението на КМШ, особено при определен генетичен терен на резистентност към конвенционално лечение.

Съвременно лъчелечение – иновации и детайли

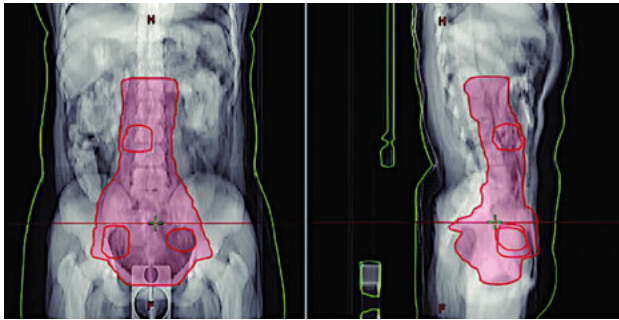
Лъчелечението е основен терапевтичен метод при КМШ. С напредване на технологиите през последното десетилетие техниката IMRT/VMAT (Intensively Modulated RadioTherapy/ Volumetric Modulated Arc Therapy) бързо сменя конвенционалното триизмерно конформално ЛЛ. Тя създава възможност за аплициране на необходимите високи туморни дози, намалявайки



Фигура 9. Разпределение на дозите в облъчвания обем: в жълто – облъчване на първичен тумор и регионални лимфни басейни (95% изодоза) с едновременно свръхдозирание в лимфни метастази (107% изодоза) (с благодарност към Naik A, et al.)

тези в околните здрави тъкани – пикочен мехур, ректум и черва. Наративен обзор на *Lee SW, et al.* събира неоспорими данни за предимството на този метод. По данни на Гилдията на лъчетерапевтите в България вече 95% от централите прилагат тази техника при КМШ. На *Фиг. 9* се вижда защо IMRT/VMAT е най-оптималната техника, доказваща възможности за високи дози в тумора и неговите метастази, максимално избягвайки здрави тъкани, наречени органи под риск.

Съгласно препоръки на ESGO/ESTRO/ESP² и ASTRO³⁷ планиране на ЛЛ трябва да се извършва с МРТ на малък таз (с пълен и празен пикочен мехур) и ретроперитонеални лимфни басейни. Препоръчани лъчеви обеми: облъчването на парааорталните лимфни басейни се базира на образи на поне два суспектни метастатични лимфни възли от първо ниво (външни, междуилиачни, вътрешни илиачни). То винаги трябва да се включи, дори при една метастаза на второ ниво (общи илиачни лимфни басейни и нагоре). При обхващане на долна трета на вагина следва да се облъчват и ингвиналните лимфни региони. Лечението при авансирал КМШ стадий T1b2, T2a-T2b, T3a-bT4 (FIGO IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB и IVA) по стандарт е ДЕЛХЛ, извършено с IMRT техника, съпроводено от рутинно образно ръководене (IGRT Image Guided RT) и *cisplatin* 40 mg/m² седмично за 5 цикъла, заедно с доза 45-50.4 Gy. На Фиг. 9 е показана т.нар. техника с едновременно буст в лимфни метастази с дозна фракция с 2.1-2.3 Gy, когато останалите зони получават



Фигура 10. Разширено облъчване: към зоната на малък таз се добавят и ретроперитонеални лимфни басейни поради висок риск за рецидив (с благодарност към Lin Y, et al.)

по-ниска доза. Допълването на оптималната доза за туморен контрол с брахитерапия е с доза 24-30 Gy до общо $\geq 80-85$ Gy. Брахитерапията трябва да бъде включена в интегрален дозиметричен план заедно с IMRT. Това особено важи при необходимост да се облъчват много големи обеми при риск от метастази в ретроперитонеални лимфни възли (Фиг. 10).

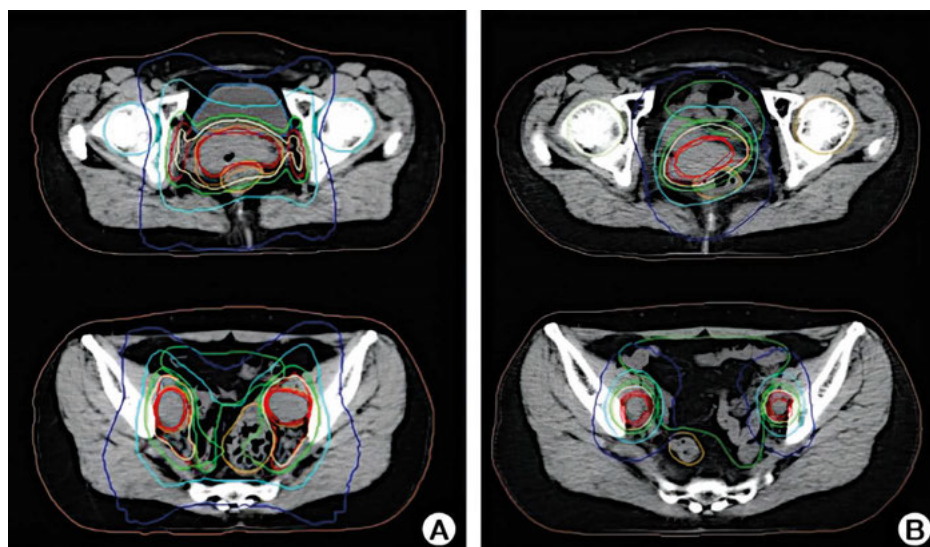
Една от последните засега иновативни техники е т.нар. адаптивно планиране, когато в хода на ЛЛ образно се оценява намаляването на лъчечувствителния КМШ и се редуцират обемите на облъчване в cm^3 (Фиг. 11). Радиобиологично в хода на туморното намаляване в 5-седмичния дълъг цикъл на облъчване има риск за компенсаторна пролиферация на тумора, което

категорично забранява прекъсване на облъчването при лъчеви реакции. Затова едно от важните изисквания е общото време за ДЕЛХЛ и брахитерапия да не превишава 7-8 седмици.

Техниката IMRT доказва клинично предимство в няколко РПП – намаляване на остра гастроинтестинална и урогенитална токсичност и на късна гастроинтестинална токсичност.³¹⁻³³ Последен метаанализ потвърждава тези данни, показвайки еквивалентна ПББ и ОП при сравняване на IMRT с триизмерно конформално ЛЛ.³⁴

Друго технологично обновление създаде възможност за т.нар. метод за запазване на костния мозък (ЗКМ) като допълнение към намаляване на гастроинтестинална и урогенитална токсичност. Последното фаза II/III проучване на INTERTECC показва редукция на хематологичната токсичност, важно условие за пълно реализиране на ДЕЛХЛ с високи дози и с *cisplatin*; неутропения *степен 3* е значимо по-ниска в групата със ЗКМ в сравнение с плацебо – 13% срещу 35% ($p = 0.01$).³⁵ За съжаление, проучването не доказва връзка на неутропения с ПББ и ОП.

Проблемът с пострадиационни фрактури на таза е особено важен при постменопаузални жени. Мултивариационен анализ на групи пациенти с КМШ показва, че рискът за фрактури на тазови кости след IMRT и брахитерапия е намален значително в сравнение след триизмерно



Фигура 11. Адаптирано планиране – промяна на облъчваните обеми в хода на лечение. 11А – намаляване на облъчването на тумора и 11В – редукция в обемите на лимфните метастази (с благодарност към Chopra S, et al.)

конформално ЛЛ (HR 0.85; 95% CI 0.73-0.99). В обсервационно кохортно проучване върху 28 354 пациенти на възраст ≥ 65 години, които са провели тазово ЛЛ, IMRT статистически значимо намалява риска от тазови фрактури (HR 0.85; 95% CI 0.73-0.99). Това налага при насочено проследяване на тези пациенти и добавяне на подходящи медикаменти.³⁶

Заклучение

От 1999 г. ДЕЛХЛ е стандарт за лечение на авансирал КМШ в стадии T1b2, T2a-T2b, T3a-bT4 (FIGO IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB и IVA). Обаче резултатите, макар и най-високи досега, показват петгодишна ПББ и ОП в отделните стадии от 80% до 47%. Лечебната стратегия продължава да се развива, като през 2024 г. рандомизираното проучване INTERLACE възроди индукционния подход с ХТ – *carboplatin* с AUC 2 и *paxlitaxel* 80 mg/m² за 6 седмици, последвана от ДЕЛХЛ със *cisplatin* и брахитерапия. Пак през януари 2024 г. след рандомизираното проучване KEYNOTE-A18 FDA одобри прилагане на *pembrolizumab* с ДЕЛХЛ при КМШ в стадии IB2-IIIB с лимфогенни метастази и в стадий III-IVA. Клинично се потвърди, че експериментално доказаният синергичен ефект на ЛЛ и ИЧИ *pembrolizumab* заедно с ДЕЛХЛ подобрява онкологичните резултати. Не всички резултати, обаче, с ИЧИ и ЛХЛ са еднопосочни и продължават проучвания с *nivolumab*, *ipilimumab*, *durvalumab* и др. Оптимистичните данни с антиангиогенни лекарства при рецидивиращ и метастазиращ КМШ, главно с *bevacizumab*, засега не доведоха до включването му при ДЕЛХЛ поради по-висока токсичност и недоказана онкологична полза. Изключение прави китайския препарат *endostar*, който показва по-висок обективен отговор, по-висока пълна туморна ремисия и ОП при прилагане заедно с ЛХЛ. Въпреки това, тази комбинация не е навлязла в клиничната практика на Китай. Извършеният през последната декада огромен технологичен напредък в ЛЛ (IMRT + IGRT) позволи безопасно и успешно постигане на контрол на КМШ без хирургия, с по-високо КНЖ и с контрол на болестта.

Литература

1. Pujade-Lauraine E, Tan DSP, Leary A, Mirza MR, et al. Comparison of global treatment guidelines for locally advanced cervical cancer to optimize best care practices: A systematic and scoping review. *Gynecol Oncol* 2022; 167 (2): 360-372. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.08.013
2. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023* *International Journal of Gynecological Cancer* 2023; 33 (5): 649-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429.
3. Lu W, Lu C, Yu Z, et al. Chemoradiotherapy alone vs. chemoradiotherapy and hysterectomy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and updated meta-analysis. *Oncol Lett* 2021; 21: 160. doi: 10.3892/ol.2020.12421.
4. Shi D, Liang Z, Zhang C, al. The effect of surgery on the survival status of patients with locally advanced cervical cancer after radiotherapy/chemoradiotherapy: A meta-analysis. *BMC Cancer* 2018; 18: 308. doi.org/10.1186/s12885-018-4232-x.
5. Shim SH, Kim SN, Chae S, et al. Impact of adjuvant hysterectomy on prognosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2018; 29 (2): e25. doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e25
6. Morice P, Rouanet P, Rey A, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *Oncologist* 2012; 17: 64-71. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0276
7. Cetina L, Garcia-Arias A, Candelaria M, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation: A non-randomized matched comparison in IB2-IIIB cervical cancer patients. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 19. doi: 10.1186/1477-7819-7-19.
8. Yang J, Yang J, Cao D, et al. Completion hysterectomy after chemoradiotherapy for locally advanced adeno-type cervical carcinoma: updated survival outcomes and experience in post radiation surgery. *J Gynecol Oncol* 2020; 31 (2): e16. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e16
9. Gui B, Valentini AL, Micco M, et al. Cervical cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy: MRI assessment compared with surgery. *Acta Radiol* 2016; 57: 1123-1131. doi: 10.1177/0284185115617346.

10. Azria, E. Morice, P. Haie-Meder, C. Results of hysterectomy in patients with bulky residual disease at the end of chemoradiotherapy for stage IB2/II cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 332-337 doi: 10.1001/jama.298.19.2289.
11. National Health Commission of The People's Republic of China, Chinese guidelines for diagnosis and treatment of cervical cancer 2018 (English version). *Chin J Cancer Res* 2019; 31: 295-305. doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.04.
12. Lee JY, Kim HJ, et al. Practice guidelines for management of cervical cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology consensus statement, *J Gynecol Oncol* 2017; 28: e22. doi.org/10.3802/jgo. 2017.28.e22
13. Ministry of Health & Family Welfare, Government of India, Standard Treatment Guidelines Oncology. *Cancer Cervix* 2021. WriteReadData/329.pdf (accessed December 14, 2021).
14. Alberta Provincial Gynecologic Oncology Team, Cancer of the Uterine Cervix, AlbertaHealth Services, 2015 (GYNE-004 Version 5).
15. Vale C, Tierney J, Stewart L, et al. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer. Meta-analysis Collaboration (CCC-MAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *CDSR* 2010; 1. doi: 10.1002/14651858.CD008285.
16. Eifel PJ, Winter K, Morris M, el al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22: 872-880. doi: 10.1200/JCO.2004.07.197. PMID: 14990643.
17. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, et al. Cisplatin chemoradiotherapy vs radiotherapy in FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 506-513. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5179.
18. Chen X, Zou H, Li H, et al. Weekly versus triweekly cisplatin-based chemotherapy concurrent with radiotherapy in the treatment of cervical cancer: A meta-analysis. *Int J Gynecological Cancer* 2017; 27 (2): 344-349. doi: 10.1097/IGC.0000000000000883.
19. Zeng Z, Wang W, Liu X, et al. Optimal cisplatin cycles in locally advanced cervical carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Clin Transl Oncol* 2023; 25 (10): 2892-2900. doi: 10.1007/s12094-023-03151-3.
20. Petrelli F, De Stefani A, Raspagliesi F, et al. Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2014; 134 (1): 166-171. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.04.049.
21. Fu Z-Z, Li K, Peng Y, et al. Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer: A network meta-analysis. *Medicine* 2017; 96 (2): e5853.doi: 10.1097/MD.0000000000005853.
22. Mc Cormack M, Reed M, Nicholas B, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): An international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2024; 404 (10462): 1525-1535. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00207-7.
23. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 404: 1321-1332. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01808-7.
24. Monk BJ, Toita T, Wu X, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24: 1334-1348. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00479-5
25. Rodrigues M, Loap P, Dubot C, et al. Combination of nivolumab withchemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: NiCOL phase I trial. *J Clin Oncol* 2024; 40: 5534.
26. Mayadev JS, Enserro D, Lin YG, et al. Sequential ipilimumab after chemoradiotherapy in curative-intent treatment of patients with node-positive cervical cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6: 92-99. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3857.
27. Yang H, Huang SG, Dong M, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in neoadjuvant and concurrent chemoradiotherapy for refractory cervical cancer patients. *Biomol Biomed* 2024; 24 (6): 1586-1594. doi: 10.17305/bb.2024.10528.
28. Zou Y, Si Y, Tong F, Guan M, et al. Efficacy and safety of anti-angiogenesis agents combined with chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2023; 23 (2): 217-227. doi: 10.1080/14737140.2023.2157816.
29. Chaudary N, Townsley C, Han KK, et al. A phase 1/2 study of the angiogenesis inhibitor sorafenib in cervical cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2014; 90 (1): S187-S188. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.717.

30. Thaker PH, Salani R, Brady WE, et al. A phase I trial of paclitaxel, cisplatin, and veliparib in the treatment of persistent or recurrent carcinoma of the cervix: An NRG Oncology Study (NCT#01281852). *Ann Oncol* 2017; 28 (3): 505-511. doi: 10.1093/annonc/mdw635.
31. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: A prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 542-548. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.2059.
32. Naik A, Gurjar OP, Gupta KL, et al. Comparison of dosimetric parameters and acute toxicity of intensity-modulated and three-dimensional radiotherapy in patients with cervix carcinoma: a randomized prospective study. *Cancer Radiother* 2016; 20: 370-376 doi: 10.1016/j.canrad.2016.05.011.
33. Chopra S, Gupta S, Kannan S, et al. Late toxicity after adjuvant conventional radiation versus image-guided intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer (PARCER): a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 3682-3692. doi: 10.1200/JCO.20.02530.
34. Lin Y, Chen K, Lu Z, et al. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol* 2018; 13: 177. doi: 10.1186/s13014-018-1126-7.
35. Williamson CW, Sirák I, Xu R, et al. Positron emission tomography-guided bone marrow-sparing radiation therapy for locoregionally advanced cervix cancer: final results from the INTERTECC phase II/III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022; 112 (1): 169-178. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.08.019.
36. Vitzthum LK, Park H, Zakeri K, et al. Risk of pelvic fracture with radiation therapy in older patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 106 (3): 485-492. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.10.006.
37. Chino J, Annunziata CM, Beriwal S, et al. Radiation therapy for cervical cancer: executive summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2020; 10 (4): 220-234. doi: 10.1016/j.prro.2020.04.002.

БРАХИТЕРАПИЯ В ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕТО НА КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

д-р Камен Недев

Аджигадем Сити Клиник – София

БРАХИТЕРАПИЯ В ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕТО НА КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

д-р Камен Недев

Аджибадем Сити Клиник – София

ОБЗОР

Карциномът на маточна шийка (КМШ) е често срещан злокачествен тумор на женската репродуктивна система. Заболеваемостта и смъртността зависят от множество фактори, включително възраст, социално-икономически статус и географско местоположение, като разпространението му нараства в световен мащаб. Лъчелечението е един от основните методи за лечение на КМШ, като брахитерапията (БТ) – вид лъчелечение, при което се използва енергия от радионуклиди, директно въведени в тумора, представлява съществена и важна част от поведението при локално авансирана болест. В сравнение с външното перкутанно лъчелечение (ПЛЛ) БТ има потенциал да достави аблативна доза радиация за кратък период от време директно в засегнатата зона, като същевременно дозата рязко намалява в съседни тъкани, щадейки околните органи. В резултат на това пациентът завършва лечението по-бързо, а рискът от развитие на вторичен тумор е по-нисък в сравнение с конвенционалното ПЛЛ. С бързото развитие на образните технологии като компютър-томография (КТ) и мултипараметрична магнитнорезонансна томография (МРТ) БТ при КМШ постепенно се е развила от традиционна двуизмерна образна навигация до триизмерна образна насочена технология. Използването на нови 3D и 4D системи за планиране подобрява значително качеството на лечението. В резултат на това се увеличават и методите на лечение, включително: вътрекухинна БТ, интерстициална БТ и комбинирана вътрекухинна и интерстициална БТ. Брахитерапията увеличава приложението си като радикално лечение и постига напредък с разпространението на системи за дистанционно зареждане, с импулсна мощност на дозата (ПМД) и висока мощност на дозата (ВМД).

Увод

Карциномът на маточна шийка (КМШ) е един от най-често срещаните злокачествени тумори при жени. Според съвременните данни на Глобалната статистика за раковите заболявания са регистрирани приблизително 662 301

нови случая и 348 874 смъртни случая от това заболяване в световен мащаб.¹

Карциномът на маточна шийка в ранен стадий обикновено протича без явни симптоми, поради което повечето пациенти се диагностицират в среден до напреднал стадий, когато се появяват клинични признаци. При локално авансирал КМШ

лъчелечението (ЛЛ) остава основен метод на терапия.² Международно приетият стандарт за поведение при локално авансирала болест включва външно перкутанно лъчелечение (ПЛЛ) в комбинация с едновременно химиотерапия (ХТ), последвани от брахитерапия (БТ), която се счита за незаменима и важна част от терапевтичния режим.³

Брахитерапията по дефиниция произлиза от древногръцките думи за „късо разстояние“ (brachios) и „лечение“ (therapeia) и се отнася до терапевтичната употреба на капсулирани радионуклиди във или близо до тумор. Понякога се нарича кюриотерапия (от френски: Curie) и често се провежда амбулаторно. След откриването на полоний и радий от Мария и Пиер Кюри в края на 19. век и първото използване на радий за лечение на рак БТ се използва в кратки, фокусирани курсове на лечение.

Първоначално използвани източници в БТ са били радий и радон – последният главно за постоянни импланти. През 1896 г. Анри Бекерел открива естествената радиоактивност, а две години по-късно Мария и Пиер Кюри извличат полоний и радий. През 1901 г. Пиер Кюри предлага на д-р Данлос от болница „Сен Луи“ в Париж да се постави радиева тръбичка в тумор – това бележи началото на БТ.⁴ През 1903 г. Александър Бел независимо предлага подобна идея. Оказва се, че поставянето на радиоактивен материал в тумор води до редукция на размерите на рака.

През началото на 20. век водещи институции като Института „Кюри“ в Париж и болница „Мемориал“ в Ню Йорк развиват БТ. Д-р Робърт Аб използва следоперативни тръби с радий, което поставя основите на техниката „посленатоварване“. Д-р Уилям Майерс разработва изотопи като I-125 и P-32, използвани клинично от хирурга Артър Джеймс и лъчевия онколог Улрих Хеншке.

Първоначално изотопите се прилагали директно, което излагало операторите на радиация. Това е преодоляно чрез използване на източници като Cs-137, Ir-192 и Co-60, които позволяват дистанционно зареждане. При БТ източникът на радиация се поставя във или близо до целевия обем, докато при ПЛЛ апаратът е разположен на разстояние от пациента, както е при повечето мегаволтажни линейни ускорите-

ли. С навлизането на високоенергийно ПЛЛ за по-дълбоки тумори и проблемите с радиационното излагане при високоенергийни радионуклиди използването на БТ намалява до средата на миналия век. През последните три десетилетия обаче интересът към БТ отново се засили. Откриването на изкуствени радиоизотопи и дистанционно зареждащи се системи значително намали риска от радиационно излагане на персонала. Новите образни технологии (КТ, МРТ, трансректален ултразвук) и усъвършенстваните компютърни системи за дозиметрично планиране на лечението допринесоха за прецизно позициониране и по-добро дозово разпределение. Първоначално използвана само при рак, днес БТ се прилага и при някои доброкачествени състояния, като профилактика на васкуларна рестеноза или лечение на келоиди.

Очевидно е, че БТ е оптимален метод за прилагане на конформно ЛЛ, пригодно към формата на тумора, като щади максимално околните здрави тъкани. Ефективността ѝ спрямо ПЛЛ се дължи на способността на радиоактивните импланти да доставят висока, концентрирана доза директно до тъканите, подобрявайки локалния контрол – при условие, че туморът е ясно очертан и достъпен. За разлика от ПЛЛ използването на БТ е инвазивна интервенция, изискваща поставяне на апликатори със седация или анестезия. Единствено следоперативната интравагинална БТ не изисква такава.

Техники за брахитерапия

Различават се следните видове БТ при КМШ:

I. Според разположението на източника:

- Интерстициална БТ – директно в тъканта.
- Контактна (плезиобрахитерапия) – близо до тумора, например интракавитарна/интравагинална.

II. Според дозовата норма (ICRU):

- Ниска мощност на дозата (НМД/LDR): 0.4-2.0 Gy/ч;
- Пулсова мощност на дозата (ПМД/PDR): 0.5-1.0 Gy/ч;

- Висока мощност на дозата (ВМД/НДР): > 12 Gy/ч.

Техниката HDR позволява висока гъвкавост чрез репозициониране и време на престой (dwell time) на източника в апликатори/катетри. Тя изисква специални бункери за защита. Техниката PDR съчетава физическите предимства на HDR и радиобиологичните на LDR.

Системите за брахитерапия с ниска доза на облъчване (LDR), използващи дистанционно зареждане, осигуряват добра радиационна защита, но не предлагат толкова голяма гъвкавост при проектиране на алтернативни изодозни обеми, както се постига при системите с висока доза (HDR), при които могат да се регулират позициите на задържане (dwell positions) и времето на престой на източника. В много страни този метод вече не се използва. В другия край на спектъра от методи се намира високодозовата (HDR) дистанционно управлявана БТ, при която един-единствен източник на иридий-192 (^{192}Ir) се движи компютърно по серия от позиции на престой. При този подход изборът на изодозен обем е много гъвкав, като големи дози могат да бъдат приложени за няколко минути. Тези източници изискват добре екранирани помещения, подобни на тези за линеен ускорител. Един радиобиологичен недостатък при използване на такива високи дози – 1 до 3 Gy/минута (по-висок риск от късни усложнения в тъканите) – може на практика да бъде преодолян чрез внимателно поставяне на катетри и чрез осигурена неподвижност на пациента.

Импулсно-дозовата брахитерапия (PDR) е съвременна модалност в БТ, която съчетава физическите предимства на HDR технологията (оптимизация на изодозите, гъвкавост в планирането, радиационна безопасност) с радиобиологичните предимства на LDR терапията (възможност за репарация на тъканите).⁵ Техниката PDR използва един подвижен източник на ^{192}Ir с активност 15-37 GBq (0.5-1 Ci). Това осигурява дозови скорости до около 3 Gy на час, които се прилагат на импулси – обикновено всеки час, 24 пъти в денонощие. Източникът е затворен в капсула с дължина 2.5 mm и диаметър 1.1 mm. Този единичен радиоактивен източник преминава през всички имплантирани катетри

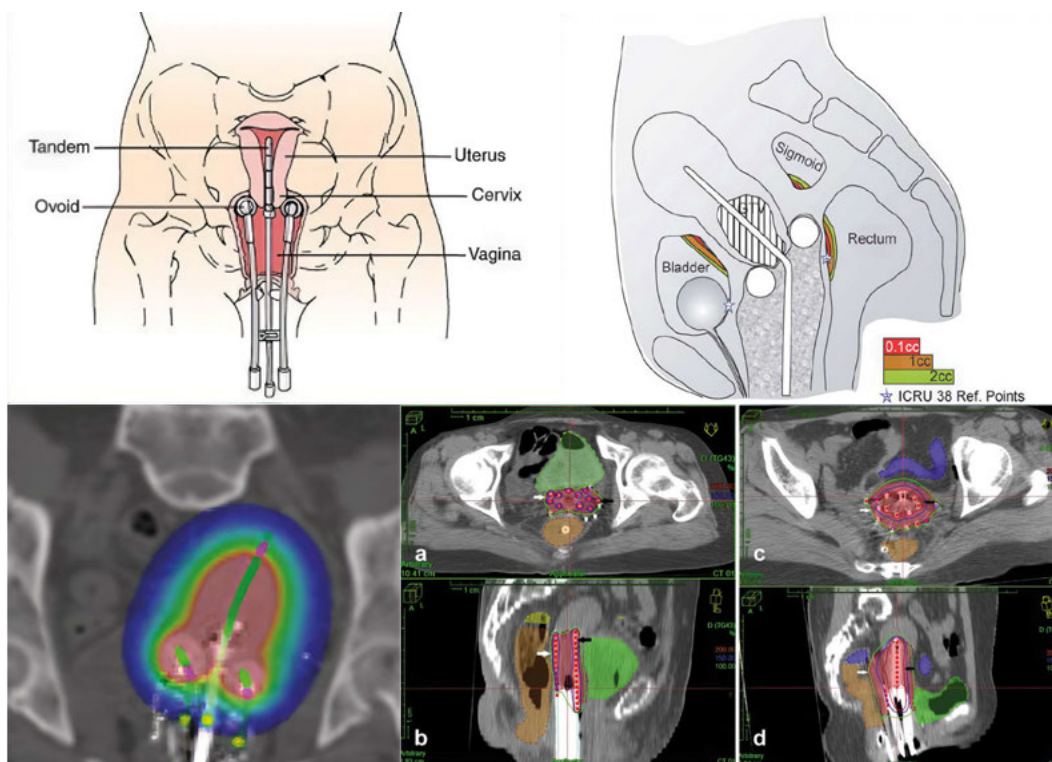
при всеки импулс. Типичната продължителност на импулса е средно около 10 минути на час, като тя може да се увеличи до около 30 минути три месеца по-късно, когато източникът на ^{192}Ir е частично разпаднал се. Техниката PDR използва по-силен радиоактивен източник от този в LDR и дава серия от кратки облъчвания от 10 до 30 минути всеки час, които общо водят до приблизително същата обща доза за същото време, както при LDR. Движението на единичния източник с висока активност (подобно на HDR) през имплантирания катетър може да бъде прецизно програмирано от планиращия софтуер и осъществено чрез дистанционно устройство за излъчване на източника. Получените изодозни обеми могат да бъдат оптимизирани чрез регулиране на времето на престой на източника в зависимост от траекторията му в рамките на имплантирания обем. Това позволява индивидуализиране на дозовото разпределение, като почти напълно се елиминира радиационното излагане на медицинския персонал.

В момента брахитерапевтичните техники при дефинитивна БТ при КМШ основно се разделят на три категории:

- Интракавитарна брахитерапия (ИКБТ);
- Интерстициална брахитерапия (ИСБТ);
- Комбинирана интракавитарна/интерстициална брахитерапия (ИК/ИС-БТ) (Фиг. 1).

Всяка от тези методики има свои показания, предимства и ограничения, които зависят от характеристиките на тумора и анатомичните особености.

Въпреки че само ИКБТ може да постигне добър лечебен ефект при ранен КМШ, тя има някои ограничения при локално авансирала болест.⁶ По правило ИСБТ може да се адаптира към формата на таргетната зона на пациента, но дозата от ИСБТ сама по себе си не може да покрие централната част на маточната шийка и е по-травматична за пациента.⁷ Прилагането на ИСБТ на базата на ИКБТ, т.е. ИК/ИС-БТ, може да съчетае предимствата и на двете – като не само осигурява висока доза радиация в централната част на маточната шийка, но и позволява дозата да покрива таргетната зона конформно.^{8,9} Въпреки това при случаи с големи



Фигура 1. Интракавитарна БТ с тандем и овоиди, с крушовидно изодозно разпределение, както и темплайтен интерстициален имплант

тумори и тежка инвазия в параметриум дори и технологията ИК/ИС-БТ не може да постигне пълно покритие на таргетната зона. Освен това процедурата по имплантиране е по-сложна и инвазивна. Честотата на усложнения, свързани с кървене, е висока и лесно може да се стигне до перфорация на матка или черва. Техниката изисква значителен опит от страна на екипа и висока прецизност на оборудването.¹⁰

В по-слабо развитите региони е трудно да се осигурят необходимите човешки, материални и финансови ресурси, поради което мащабното прилагане на методиката е затруднено. Смята се, че ИКБТ е подходяща, когато обемът на високорисковия клиничен мишенен обем (ВР-КМО) е $< 18.8 \text{ cm}^3$.¹¹ Проучването на *Serban et al.* сравнява дозиметричните разлики между интракавитарен апликатор тип ринг и тандем/овоиди (Utrecht) апликатор, като се установява, че независимо кой апликатор се използва, големият таргетен обем не може да бъде покрит само с интракавитарно ЛЛ.¹² Горните резултати потвърждават, че ИКБТ може да постигне по-добър терапевтичен ефект при лечение на КМШ

в по-ранен стадий, но не е оптимална за пациенти с локално авансирала болест. В заключение, технологията ИКБТ е най-подходяща за КМШ в ранен стадий и при малък туморен обем или когато туморът е симетрично разположен спрямо маточната кухина и няма инвазия в параметриалната тъкан в контекста на 3D БТ.

Интракавитарна брахитерапия

При ИКБТ се използва апликатор за поставяне на радиоактивен източник в телесните кухини, като матка или вагина, която обикновено се определя като интравагинална БТ. Тя се прилага адювантно след хистеректомия с висок риск за локален влагалищен рецидив. Най-ранната ИКБТ датира от 1903 г., когато *Margaret Cleaves* лекува двама пациенти с КМШ с радионуклида радий.¹³ След повече от половин век развитие ^{60}Co , ^{137}Cs и ^{192}Ir последователно заменят радия, като ^{192}Ir понастоящем е най-широко използваният радиоизотоп за БТ с ВМД.¹⁴ Най-често използван метод за БТ остава

ИКБТ поради нейната простота и неинвазивност за пациента.

При пациенти с ранен КМШ с малък туморен обем и без инвазия в параметриум локалният контрол (ЛК) може да достигне от 75% до 95%¹⁵, но при пациенти с локално авансирала болест ЛК е относително нисък – около 45% до 80%¹⁶. Тези пациенти обикновено се характеризират с голям туморен обем, неправилна форма, ексцентрично разположение и тежка инвазия в параметриум или други структури.¹⁷ Ако се прилага само ИКБТ, се получава симетрично крушовидно разпределение на дозата около маточния канал. При ограничени дози към рисковите органи (OAR) мишененият обем не може да получи необходимата лечебна доза, което води до висок процент на туморен рецидив.¹⁸

Интерстициална брахитерапия

С оглед на гореспоменатите ограничения на ИКБТ появата на ИСБТ въвежда нови идеи в метода. Представлява нов съвременен метод на трансвагинално поставяне на игли в лезията и/или околните тъкани чрез перинеален шаблон. Основните показания включват: голям тумор; засягане на долен вагинален сегмент; едностранно развитие на заболяването или неподходящ апликатор за интракавитарна терапия (например дефект на маточна шийка или стеноза на вагинален свод); след субтотална хистеректомия; масивен вагинален рецидив.^{19, 20}

В проучването на *Ogorodniitchouk et al.* при 38 пациенти с локално авансирал КМШ тригодишната обща преживяемост (ОП) е 81.6%, като острата и късната токсичност от ЛЛ са в допустими граници.²¹ В изследване на *Pinn-Bingham et al.* 5-годишната преживяемост без рецидив (ПБР) и ОП при 116 пациенти са съответно 60% и 44%, като 85.3% от случаите постигат ЛК. Тригодишната ПБР съответно за стадии Ib, II, III и IVa е 59%, 67%, 71% и 57%.²² Резултатите показват, че ИСБТ може да подобри ЛК при пациенти с локално авансирал КМШ. В проучване на *Bansal et al.* средната стойност на високодозовия обем, покрит от 200% и 180% изодозна крива, е значимо по-голяма в групата с

ИКБТ в сравнение с тази с ИСБТ (V200: 35.5±1.1 срещу 18.0±4.0; V180: 42.2±0.8 срещу 39.1±6.7; единица: cm³).²³ Разбира се, ИСБТ все още има недостатъци по отношение на дозата в таргетната зона. Тя се основава на формата и границите на тумора за прецизно разпределение на иглите, така че дозата да бъде равномерно разпределена в туморната зона, като предоставя съществени дозиметрични предимства при локално авансирал КМШ.²⁴ В сравнение с ИКБТ методът на ИСБТ може значително да подобри покритието на туморната зона, ЛК и качеството на живот (КнЖ) на пациентите.²⁵

Трябва да се подчертае, че ИСБТ изисква предварително планиране преди лечение, верификация след имплантация и своевременно дозно планиране. Необходим е строг контрол на качеството, включително проверка на точността на позициониране на радиоактивния източник и прецизността на дозата. Преглед на наличната литература показва, че в повечето чуждестранни центрове се използват трансперинеални шаблони за имплантация, което в страната ни все още е рядкост.

Въпреки че самостоятелната ИКБТ може да постигне добър лечебен ефект при ранен КМШ, тя има определени ограничения при локално авансирала болест. Обратно, ИСБТ може да се адаптира към формата на целевата зона на пациента, но дозата при самостоятелно приложение не може да обхване централната зона на шийката и е по-травматична за пациента. Прилагането на ИСБТ на базата на ИКБТ, т.е. комбинирана ИК/ИС-БТ, съчетава предимствата на двете техники, като едновременно осигурява висока доза в централната зона на шийката и конформно покритие на целевата зона. Въпреки това при случаи с голяма туморна маса и тежка инвазия на параметриум дори ИК/ИС-БТ не може да осигури пълно покритие на тумора. Освен това техниката на имплантация е по-сложна и инвазивна, с висока честота на кръвоизливи и риск от перфорации на матката черва. Процедурата изисква голям опит на екипа и висока прецизност на апаратурата. В по-слабо развити райони тези условия трудно могат да бъдат осигурени, което затруднява широкото ѝ приложение.

При свободната ИСБТ имплантационната игла е силно подвижна, а дълбочината и ъгълът на имплантация влияят върху лечебния план, което поставя високи изисквания към оператора. Необходима е висока точност при поставянето на иглите, тъй като неточното въвеждане може да доведе до масивно кървене и перфорация. Ето защо е препоръчително процедурата да се извършва под образна навигация, за да се гарантира правилната посока, позиция и дълбочина на иглите. Liu et al. показват, че КТ-навигацията при свободен стил на имплантация води до задоволителни дозиметрични показатели (DVH – диаграма на обем-доза) при пациенти с рецидив на КМШ след радикална операция и ПЛЛ.²⁶ Това предполага, че ИСБТ може да се използва при лечението на рецидивиращ КМШ. Въпреки това не винаги могат да се постигнат добри резултати само чрез „на ръка“ поставени игли – това изисква стабилни анатомични познания и добри практически умения. През последните години с развитието на триизмерния (3D) печат шаблон-асистираната имплантация с помощта на 3D-печат има определени клинични перспективи. В сравнение с групата без шаблони пациентите, лекувани с 3D-печатни шаблони, постигат по-висока доза в целевия обем и по-ниска доза в застрашените органи (OARs). Тази технология позволява предварително проектиране на индивидуален път за иглите при пациенти с КМШ, намалява грешките при позициониране, улеснява процедурата, избягва многократни корекции на иглите, понижава риска от кръвоизлив и облекчава болката при пациента. Ограничение е, че при всяка процедура е необходимо ново отпечатване на шаблона според регресията на тумора, което увеличава финансовата тежест и времето за подготовка – това затруднява широко клинично приложение.

Комбинирана интракавитарна и интерстициална брахитерапия

През 1983 г. Gaddis et al. за първи път съобщават за комбинирана ИК/ИС-БТ при КМШ.²⁷

Заради ограниченията в тогавашните лечебни условия при 21.3% от пациентите се наблюдават тежки радиационни реакции, което води до спиране на по-нататъшни изследвания. В проспективно проучване през 2006 г. при постигане на 95% пълна ремисия (21 пациенти) не са наблюдавани сериозни ранни или късни странични ефекти от ЛЛ – това потвърждава ефикасността на ИК/ИС-БТ.²⁸ През последните пет години множество изследвания показват предимствата на ИК/ИС-БТ както в дозиметрично, така и в клинично отношение.²⁹⁻³³

Понастоящем широко приети показания за ИК/ИС-БТ са^{34, 35}: голяма туморна маса или слаба регресия след лъчехимиолечение; тумор, отдалечен от цервикалния канал или с изразена асиметрия; неправилна форма на тумора; непълно покритие на таргетната зона при ИКБТ; неблагоприятно разположение между таргета и рисковите органи; инвазия в параметриум; рецидиви на КМШ.

Изследване на Yoshida et al. предполага, че при ВР-КМО с размер $4 \times 3 \times 3$ cm (≈ 36 cm³) това е критичният обем, над който ИКБТ не е достатъчна и е необходима ИСБТ или ИК/ИС-БТ.¹¹ Fokdal et al. съобщават, че средната доза D90 на ВР-КМО се увеличава от 8 ± 14 Gy на 92 ± 13 Gy при използване на ИК/ИС-БТ в сравнение със самостоятелна ИКБТ. Пациентите с ВР-КМО ≥ 30 cm³ имат с 10% по-висок 3-годишен АК. Разлика не се наблюдава при обем < 30 cm³.³⁶ При пациенти с рецидив на КМШ изследване на Umezawa et al. показва, че 66.7% от пациентите постигат радиологична и патологична пълна ремисия чрез ИСБТ. Двугодишният АК, преживяемост без прогресия (БРП) и обща преживяемост (ОП) са съответно 51.3%, 20.0% и 60.8%.³⁷ Данните от тези множество проучвания потвърждават клиничната стойност на комбинираната ИК/ИС-БТ и нейното място при лечението на локално авансирал и рецидивиращ КМШ.

Развитие на апликаторите

Методът на ИК/ИС-БТ използва хибридни апликатори, които произлизат от трансперинеалните шаблони, използвани при ИСБТ, включително шаблона Syed-Neblett и универсалния



Фигура 2. Vienna-type (Vienna, познат като Ring-type), Utrecht-type (Utrecht) и интерстициален перинеален темплейт

трансперинеален интерстициален апликатор Martinez (MURIT).^{38, 39} Тези шаблони обаче имат редица ограничения, като например затруднен визуален достъп по време на работа след инсталиране, ограничена свобода при поставяне на иглите и по-висока вероятност от отклонения при имплантация. За преодоляване на тези предизвикателства е разработен хибриден ИК/ИС апликатор, който комбинира предимствата на интракавитарната и интерстициалната техника. В момента основно се използват апликатори от типа Utrecht и Vienna (известен още като ринг апликатор).

През последните години клиничните изследвания на други видове хибридни апликатори допълнително обогатиха арсенала на БТ. Например апликаторът Venezia (съставен от вътрешна част и два сърповидни овала) позволява поставяне на иглите паралелно на маточния канал или под ъгъл до $12^{\circ 40}$ (Фиг. 2).

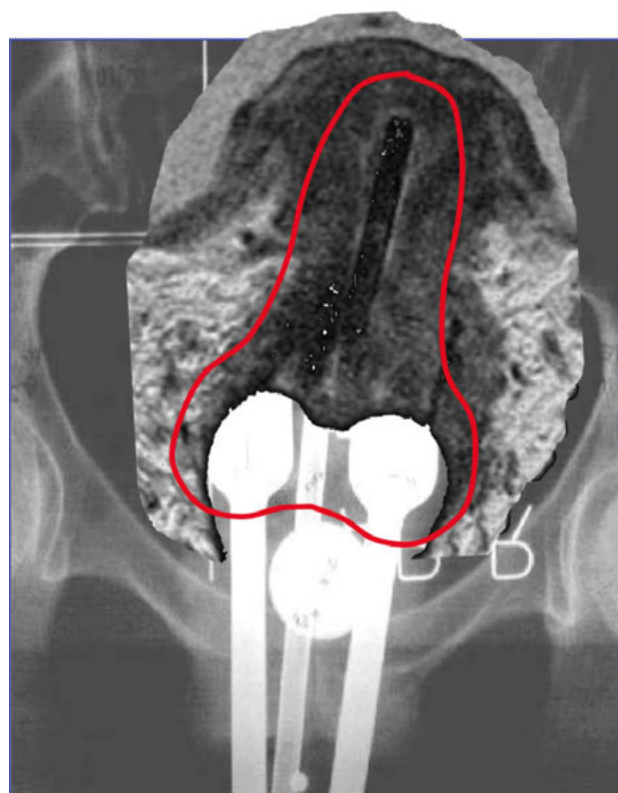
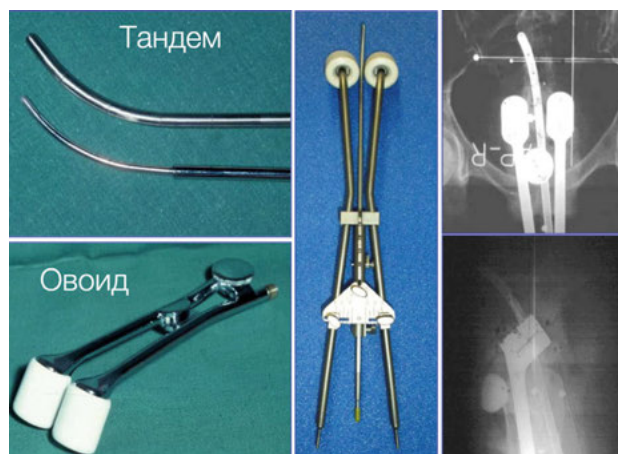
Walter et al. потвърждават, че клиничното приложение на Venezia е възможно, значително подобрявайки покритието на дозата, като същевременно ефективно ограничава облъчването на рисковите органи.⁴¹ Едновременно с това комбиниране на индивидуално проектирани апликатори с 3D принтиране набира популярност. За справяне с трудностите при използване на традиционни апликатори при пациенти със стеноза на влагалище и за по-прецизно водене на персонализирани траектории на иглите Lindegaard et al. въвеждат самостоятелно създаден 3D-принтиран влагалищен шаблон в комбинация с традиционни апликатори. Този подход, използван за лечение на пациенти в стадий IVa, значително опростява процедурата в сравнение със стандартния ринг апликатор.⁴² Апликаторите Utrecht и Vienna остават най-широко използвани, въпреки че всеки медицински център може да адаптира избора на шаблон според конкретните нужди на своите пациенти.

Използване на образен контрол при имплантация

Методите за имплантация, ръководени от образен контрол (ОКБТ) и верификация, включват рентген, ултразвук, КТ и МРТ. Ре-

проспективни сравнения между ОКБТ и конвенционалната БТ показват, че ОКБТ намалява локалните рецидиви и подобрява преживяемостта и токсичността. В систематичен преглед с метаанализ на *Kim Y, et al.* авторите търсят влиянието на подобренията в образния контрол при ИКБТ върху лечебните резултати: АК, токсичност и ОП.⁴³ В анализа са включени 6 проучвания, от които само едно е проспективно. Обобщеният HR 0.54 (95% CI 0.037-0.77) сигнификантно е в полза на 3D срещу 2D. Липсва хетерогенност при субгруповия анализ ($I^2 = 0\%$, $p = 0.47$). Не е установена публикационна пристрастност при тест на *Egger* ($p = 0.290$). Отчетен е сигнификантно подобрен АК и ПБР в полза на триизмерното планиране с HR 0.61 (95% CI 0.40-0.93) в сравнение с планирането в точка А, при умерена хетерогенност ($I^2 = 45\%$, $p = 0.08$). Публикационна пристрастност при тест на *Egger* ($p = 0.783$) е несигнификантна. Три проучвания докладват ПБП и са включени в метаанализ. *Charra-Brunaud et al.* не намират принос на 3D за ПБП в сравнение с 2D-БТ, докато *Rijkmans et al.* докладват подобрена 3-годишна ПБП при 3D-БТ (83%) срещу 2D-БТ (49%, $p < 0.01$). Обобщеният HR е 0.75 (95% CI 0.59-0.96) в сравнение с 2D-БТ, при липса на хетерогенност ($I^2 = 0\%$, $p = 0.63$). При тест на *Egger* = 0.941 липсва публикационна пристрастност. Приносът на триизмерното планиране по отношение на ОП е оценена в 5 проучвания. Обобщеният HR за 3D-БТ срещу 2D-БТ е 0.65 (95% CI 0.40-1.06), като е установена умерена хетерогенност ($I^2 = 66\%$, $p = 0.02$). Тестът на *Egger* ($p = 0.781$) не показва публикационна пристрастност.³ Заключение на авторите е, че ОКБТ трябва да бъде стандарт на лечение.

За целите на локализацията в АЛ най-често използвани методи са КТ и МРТ. В същото време прилагането на флуоресцентни технологии като ПЕТ/КТ при БТ за КМШ дава възможност за още по-прецизно позициониране на излите в клиничния мишенен обем (КМО). При локализация КТ обикновено надценява реалния размер на лезията в сравнение с МРТ. В сравнение с КТ мултипараметричната МРТ предоставя по-добра контрастна резолюция между меки тъкани, фокуси с ограничена дифузия на



Фигура 3. Двумерно планиране и триизмерно МРТ-планиране

вода, респективно по-голяма клетъчна гъстота на тумора, което го прави по-прецизен за определяне на границите на тумора и мишенните обеми за облъчване. По правило МРТ се счита за „златен стандарт“ при планиране на 3D БТ за КМШ⁴⁴ (Фиг. 3). Не са установени статистически значими разлики в средния обем на ВР-КМО и в средната кумулативна доза към критичните органи, получени при използване на локализация

посредством КТ и МРТ по време на имплантация. По отношение на 2-годишната ОП групата с МРТ-локализация показва по-добри резултати в сравнение с групата с КТ (81% срещу 56%, $p = 0.036$).⁴⁵ Също така комбинираното използване на КТ и МРТ позволява допълнителна верификация на позицията на апликатора и точността на планираната доза, което прави хибридният подход по-ефективен. В някои центрове се използва РЕТ/КТ за прецизно локализиране на активната туморна тъкан, особено при рецидивиращ КМШ или при пациенти със сложна анатомия.

Така образната навигация и технологиите за визуализация играят решаваща роля в съвременната ИК/ИС-БТ, гарантирайки максимално покритие на таргетния обем при минимален риск за увреждане на околните органи. Въпреки това много клиници не разполагат с възможности за МРТ. В тази връзка *Mahantshetty et al.* използват метод на трансректално ултразвук-асистирана КТ-локализация, която постига точност, съпоставима с МРТ (39.1 ± 20 срещу 39.0 ± 19 cm³).⁴⁶ За първи път *Stock et al.* провеждат подробно проучване на приложение на ултразвуковата навигация при загна имплантация. Те показват, че използване на ултразвук позволява в реално време наблюдение на таргетния обем и нормалните тъкани и осигурява точно поставяне на иглите по време на интерстициалната имплантация.⁴⁷ Проучване на *Weitmann et al.* посочва, че поставяне на игли под ултразвукова навигация е прост, безвреден, безопасен и икономичен метод, с което се установява значението на ултразвуковата навигация в ИК/ИС-БТ.⁴⁸ Обобщено, визуалният контрол е съществена част от съвременната БТ. При липса на МРТ приложение на КТ е приемлива алтернатива, като комбинирането му с ултразвук може да подобри точността и резултатите. Това е в съответствие с резултатите на проучването EMBRACE.⁴⁹

Оптимизация на лечебния план

Оптимизацията на плана е критична в БТ. Тя позволява изчисляване на оптимално време и позиция на престой на радиоактивния източник. *Tanderup et al.* подчертават необходимостта от

оптимизация: тя подобрява хомогенността на дозата, субдозирането към таргета и ограничава нежеланите високи дози.⁵⁰ Предварителното виртуално планиране на позицията на иглите може да се възпроизведе при реалната процедура, подобрявайки дозиметрията и процедурното време.⁵¹ Инверсното планиране значително намалява дозите към ректум и пикочен мехур и скъсява средното време за процедура.^{52, 53} Изводът е, че оптимизацията е незаменима част от БТ и води до висококачествени дозиметрични планове и по-добри лечебни резултати.

Клинични резултати

В метаанализ на *Viani et al.* се анализират 5 рандомизирани клинични проучвания, сравняващи БТ с HDR и LDR при 2065 болни с локално авансирал КМШ. Резултатите не регистрират разлика в обща смъртност (ОС) между двете модалности БТ: 34.1% за LDR (340/997) срещу 35.1% за HDR (375/1068). Общият коефициент на шанс (OR 0.94; 95% CI -0.78-1.13) не показва разлика за ОС ($p = 0.52$). Тестът за хетерогенност не достига статистическа достоверност ($p = 0.98$, $\text{Chi}^2 = 0.39$, $I^2 = 0\%$). В подгруповия анализ също липсва разлика за ОП по стадии. И петте проучвания в анализа докладват АК, където липсва разлика – OR 1.05 (95% CI 0.85-1.29, $p = 0.68$). По отношение на *степен 3/4* късна ректална (OR 0.9; 95% CI 0.52-1.56, $p = 0.7$) и урогенитална токсичност (OR 0.98; 95% CI 0.49-1.96), $p = 0.95$) също не е отчетена сигнификантно предимство на един от двата метода.⁵⁴ В метаанализ на *Kang Kyoo Lee, et al.* също не се установява разлика в ефективността и токсичността на HDR срещу LDR. Три проспективни и 12 ретроспективни проучвания са допуснати в анализа, включващи 189 37 болни с локално авансирал КМШ. Резултатите показват ПБР с OR 1.077 (95% CI 0.4896-2.3720) и липса на сигнификантна разлика. В метаанализ на проспективни проучвания общият OR е 0.8963 (95% CI 0.5944-1.3514), потвърждавайки липса на разлика в ПБР при двата метода. Анализ по стадии също показва липса на разлика: OR 0.9524 (95% CI 0.1427-6.3581) за стадий I, OR 0.8489 (95% CI 0.4099-1.7580) за стадий II и OR 0.9052 (95% CI 0.4254-1.9263) за стадий III. Петгодишната ОП

е също без сигнификантна разлика в двете рамена: OR 0.9475 (95% CI 0.7329-1.2248) в стадий I, OR 0.9792 (95% CI 0.8577-1.1179) в стадий II и OR 1.2157 (95% CI 0.9081-1.6274) в стадий III. Липсва статистически значима разлика и за тазов АК: OR 0.9521 (95% CI 0.7624-1.890) за стадий I, OR 1.4493 (95% CI 0.9407-2.2328) за стадий II и OR 0.8497 (95% CI 0.6314-1.1434) за стадий III. Анализ на проспективните проучвания не отчита сигнификантна разлика: OR 1.0864 (95% CI 0.6739-1.7512). Само 13 от включените проучвания докладват късни последици, като общият OR за ректална токсичност е 0.7645 (95% CI 0.5099-1.1463) и 0.9051 (95% CI 0.6140-1.3342) за урогенитална токсичност, демонстрирайки липса на сигнификантна разлика при двете методики по отношение на профил на безопасност. Тестването за хетерогенност преди включване в метаанализа отчита нулево публикационно отклонение.⁵⁵ В проучване на *Fokdal et al.* се сравняват ИК/ИС-БТ с ИКБТ при локално авансирала болест. Докладва се увеличаване на D90 за ВР-КМО от 83 ± 14 Gy на 92 ± 13 Gy при ИК/ИС-БТ, без значимо повишаване на дозата към критични органи. При тумори $> 30 \text{ cm}^3$ 3-годишният АК се подобрява с 10%.⁵⁶ В проучване на *Murakami et al.* само 1.9% от пациентите имат нехематологични нежелани събития от *степен* ≥ 3 .⁵⁷ *Vizkeleti et al.* отчитат АК от 92.3% и тазов контрол от 86.5% при 11-месечно проследяване.⁵⁸ В друго изследване на *Murakami et al.* 2-годишната ОП, БРП и АК са съответно 81.6%, 54.4% и 80.2%. Само 3 пациенти имат късни странични ефекти от *степен* ≥ 3 .⁵⁹

Със своите предимства: по-добра дозиметрия – без увеличение на дозите на КО, по-добри клинични резултати – особено при големи тумори и ниска честота на тежки странични ефекти ИК/ИС-БТ е „златен стандарт“ за дефинитивно лечение на локално авансирал КМШ.

Интерстициална брахитерапия с радиоактивни семена

Имплантацията на радиоактивни семена се използва по-често при пациенти с рецидивиращ или метастатичен КМШ. Интерстициалната имплантация в този случай е перманентна,

като йод-125 (^{125}I) е най-често използваният радиоактивен източник. Проучванията показват, че терапевтичната доза е ясно дефинирана, като 130-150 Gy е подходящият интервал. Съществува консенсус, че показанията за имплантация на семена включват пациентки с рецидивирал КМШ след хирургия или след лъчехимиолечение.⁶⁰ Съвременни проучвания потвърждават предимствата на имплантацията на семена при рецидивирал или метастатичен КМШ. Данни на *Qua et al.* показват, че едно- и 2-годишната преживяемост без локална прогресия (ПБАП) при 36 пациентки с рецидивирал тазов карцином след имплантация на семена е съответно 34.9% и 20%, като е наблюдавано значимо облекчение на болката и полза за преживяемост.⁶¹

Методиката за имплантиране на радиоактивни семена при рецидивирал или метастатичен КМШ, особено в таз, демонстрира висока безопасност и надеждност, минимална инвазивност, отчетливо локално противотуморно действие и добър обезболяващ ефект.

Методика на интракавитарна брахитерапия плюс буст с IMRT

Технологията на комбинирана ИКБТ с модулирано по интензитет лъчелечение (ИКБТ + МИАЛ) като буст намира приложение главно в следните случаи при триизмерната БТ на КМШ: пациенти с големи туморни маси и изразена параметриална инвазия, които са неподходящи за имплантация; лъчелечебни центрове, които не разполагат с условия или техническа възможност за прилагане на ИСБТ или комбинирана ИК/ИС-БТ, като ИКБТ + МИАЛ може да служи като заместител или допълнение; необходимостта от по-прецизно дозиране и оптимизация на облъчването.

Настоящото развитие на БТ изисква ориентация към пространствено позициониране и оптимизация на пътеката за имплантация, като се вземат предвид деформациите на меките тъкани по време на процедурата. Въвеждането на 4D БТ, която добавя времеви измерител към триизмерния образ, представлява важна крачка

в адаптивната БТ.⁶² В бъдеще ще бъде ключово приложението на дълбоко обучение и изкуствен интелект за повишаване на адаптивността между фракциите и подобряване на ефективността на лечението.

Проблеми, очакващи решение, при триизмерна брахитерапия

Въпреки развитието на четирите основни техники на 3D БТ при КМШ – ИКБТ, ИСБТ, ИК/ИСБТ и ИКБТ + МИАА, съществуват някои проблеми, които все още не са решени и влияят на терапевтичния резултат. Първи са времевите и позиционни фактори. Алгоритъмът включва поставяне на аликатора, КТ-сканиране, планиране и оценка, а заради транспорт и чакане аликаторът може да се размести. Това води до значителни промени в дозовото разпределение. Препоръчва се фиксиране на аликатора и избягване на продължително чакане. При оценка на плана трябва да се включи и тежестта на дозовите точки (dwell points) за намаляване на отклоненията.

На второ място са факторите, свързани с методите за позициониране. Ръководства на GEC-ESTRO препоръчват използване на МРТ за локализация, очертаване и планиране преди всяка фракция. Въпреки това в много лъчелечебни центрове, включително у нас, това не е възможно. Препоръчва се извършване на радиологични прегледи и планиране на базата на физикален преглед и КТ в деня на лечението.

На трето място са факторите, свързани с режимите на фракциониране. Все още няма стандартизиран режим на фракциониране (4 x 7 Gy, 3 x 8 Gy, 5 x 6 Gy), което води до вариативност в терапевтичния ефект при различни схеми.

Следоперативна интравагинална брахитерапия

Липсват метаанализи и рандомизирани проучвания за ролята на адювантната интравагинална БТ и ролята ѝ остава неясна. В ре-

проспективно кохортно проучване, включващо 1174 пациенти, *Agusti N, et al.* докладват липса на принос от добавяне на интравагинална БТ в комплексното лечение при болни с повишен риск по отношение на ОП (HR 0.88; 95% CI 0.62-1.23, $p = 0.45$). Пациентите са лекувани между 2004 г. и 2019 г. след радикална хистеректомия и нодално хирургично стадирание със заболяване, ограничено в шийката с размер по-голям от 4 cm или тумори с размер 2-4 cm и лимфоваскуларна инвазия. При пациенти, непровели едновременно лъчехимиолечение, обаче, авторите установяват сигнификантно по висока ОП в групата с адювантен брахитерапевтичен буст (HR 0.48; 95% CI 0.27-0.86, $p = 0.011$). Авторите отбелязват значима хетерогенност поради широка вариативност на използваните методи и дозови режими.⁶³

Липсват метаанализи и рандомизирани проучвания за ролята на интравагиналната БТ при КМШ след радикална хирургия с позитивни резекционни граници. В ретроспективно кохортно проучване на *Ager BJ, et al.* авторите установяват подобрена ОП от проведена интравагинална БТ при 630 жени с позитивна резекционна линия, провели лъчехимиолечение след радикална хирургия както при непретеглени (HR 0.72; 95% CI 0.54-0.95, $p = 0.020$), така и при кохорти, претеглени по скалата за склонност (HR 0.70; 95% CI 0.53-0.94, $p = 0.017$), като подобрението е отчетливо при всички подгрупи. Тригодишната ОП за групата с БТ е 81% срещу 73% в групата без БТ. Анализирайки ползата от БТ по FIGO стадии авторите установяват най-изразен принос при заболяване във II стадий (HR 0.64; 95% CI 0.43-0.95, $p = 0.028$).⁶⁴

Заклучение

В настоящата статия са представени четири основни техники за триизмерна БТ на КМШ и бе обсъдена възможността за дозиметрична комбинация на интракавитарно и външно ЛЛ (ИКБТ + МИАА). Методът на ИКБТ е подходящ за ранни стадии, но е ограничен при локално авансирани случаи. От друга страна, ИСБТ осигурява съобразена с морфологията на тумора имплантация, но може да има недооблъчване в централната област на маточната шийка. Ком-

бинираната методика на ИК/ИС-БТ дава ясно дозиметрично предимство при локално авансирани случаи, но е по-инвазивна, технически сложна и с по-висок риск от кървене и перфорация. Вътрешно-външната синергия (ИКБТ + МИЛЛ) показва значими дозиметрични предимства при големи и неправилни тумори, неинвазивна е и лесна за прилагане, но към момента все още е предимно теоретична и с малък клиничен опит.

За бъдещето е необходима подкрепа от качествени проспективни клинични проучвания, за да се валидира и внедри широко комбинираната технология при лечение на локално авансирал КМШ.

Литература

1. Sung H, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021 Feb 4. doi: 10.3322/caac.21660. Epub ahead of print. PMID: 33538338.
2. Chargari C, Peignaux K, et al. Radiotherapy of cervical cancer. *Cancer Radiother* 2022; 26: 298-308. doi: j.canrad.2021.11.009.
3. Qiao Y, Li H, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatments compared to concurrent chemoradiotherapy for patients with locally advanced cervical cancer: Abayesian network meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 745522. doi: 10.3389/fonc.2022.745522.
4. Curie, Eve. Madame Curie: A Biography. Translated by Vincent Sheean. Garden City, NY: Doubleday, Doran & Company, Inc., 1937.
5. Skowronek J, Malicki J, et al. Values of biologically equivalent doses in healthy tissues: comparison of PDR and HDR brachytherapy techniques. *Brachytherapy* 2010; 9 (2): 165-170. doi: 10.1016/j.brachy.2009.08.007. PMID: 19879813.
6. Kim N, Park W, et al. Early metabolic response assessed using 18F-FDG-PET/CT for image-guided intracavitary brachytherapy can better predict treatment outcomes in patients with cervical cancer. *Cancer Res Treat* 2021; 53: 803-812. doi: 10.4143/crt.2020.1251.
7. Itami J, Murakami N, et al. Combined interstitial and intracavitary high-dose rate brachytherapy of cervical cancer. *Front Oncol* 2021; 11: 809825. doi: 10.3389/fonc.2021.809825.
8. Serban M, Fokdal L, et al. Characterization of combined intracavitary/interstitial brachytherapy including oblique needles in locally advanced cervix cancer. *Brachytherapy* 2021; 20: 796-806. doi: 10.1016/j.brachy.2021.03.019.
9. Tambas M, Tavli B, et al. Computed tomography-guided optimization of needle insertion for combined intracavitary/ interstitial brachytherapy with utrecht applicator in locally advanced cervical cancer. *Pract Radiat Oncol* 2021; 11: 272-281. doi: 10.1016/j.prro.2021.01.008.
10. Lin Y, Shi D, et al. Application of transrectal ultrasound in guiding interstitial brachytherapy for advanced cervical cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2020; 12: 375-382. doi: 10.5114/jcb.2020.98118.
11. Yoshida K, Yamazaki H, et al. Simulation analysis of optimized brachytherapy for uterine cervical cancer: Can we select the best brachytherapy modality depending on tumor size? *Brachytherapy* 2016; 15: 57-64. doi: 10.1016/j.brachy.2015.10.002.
12. Serban M, Kirisits C, et al. Ring versus ovoids and intracavitary versus intracavitary-interstitial applicators in cervical cancer brachytherapy: results from the EM-BRACE I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 106: 1052-1062. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.01.
13. Mayer C, Kumar A. Brachytherapy. Treasure Island (FL: StatPearlsq 2022).
14. Abtahi M, Gholami S, et al. High dose rate (192)Ir versus high dose rate (60)Co brachytherapy: An overview of systematic reviews of clinical responses of gynecological cancers from 1984 to 2020. *BioMed Phys Eng Express* 2021; 7: 1-13. doi: 10.1088/2057-1976/ac1c52.
15. Varela Cagetti L, Gonzague-Casabianca L, et al. The impact of modern preoperative high-dose-rate brachytherapy in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2021; 161: 166-172. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.01.034.
16. Arya R, Giurcanu M, et al. Local control and use of external beam parametrial boost in the era of image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 2021; 44: 565-71. doi: 10.1097/COC.0000000000000863.
17. Wang Z, Xiao R, et al. The diversity of vaginal microbiota predicts neoadjuvant chemotherapy responsiveness in locally advanced cervical cancer. *Microb Ecol* 2021; 84: 302-313. doi: 10.1007/s00248-021-01800-0.
18. Mohamed S, Kallehauge J, et al. Boosting in locally advanced cervical cancer: combined intracavitary/interstitial brachytherapy vs. intracavitary brachytherapy plus external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2015; 14: 23-28. doi: 10.1016/j.brachy.2014.09.010.
19. Keller A, Rodriguez-Lopez JL, et al. Early outcomes after definitive chemoradiation therapy with Vienna/ Venezia hybrid high-dose rate brachytherapy applicators for cervical cancer: A single-institution experience. *Brachytherapy* 2021; 20: 104-111. doi: 10.1016/j.brachy.2020.08.006.

20. Murakami N, Ohno T, et al. Japanese Society for Radiation Oncology Consensus Guidelines of combined intracavitary and interstitial brachytherapy for gynecological cancers. *J Radiat Res* 2022; 63: 402-411. doi: 10.1093/jrr/rnac011.
21. Ogorodniitchouk O, Aunier J, et al. Five-fraction HDR brachytherapy in locally advanced cervical cancer: A monocentric experience. *Cancer Radiother* 2021; 25: 463-468. doi: 10.1016/j.canrad.2021.03.006.
22. Pinn-Bingham M, Puthawala AA, et al. Outcomes of high-dose-rate interstitial brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 714-720. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.033.
23. Bansal AK, Semwal MK, et al. A patient-based dosimetric study of intracavitary and interstitial brachytherapy in advanced stage carcinoma of the cervix. *J Appl Clin Med Phys* 2014; 15: 4509. doi: 10.1120/jacmp.v15i3.4509.
24. Qu HD, Han DM, et al. Intracavitary/interstitial applicator plus distal parametrial free needle interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer: A dosimetric study. *Front Oncol* 2020; 10: 621347. doi: 10.3389/fonc.2020.621347.
25. Gottumukkala S, Tumati V, et al. Endoluminal and interstitial brachytherapy for the treatment of gastrointestinal Malignancies: A systematic review. *Curr Oncol Rep* 2017; 19: 2. doi: 10.1007/s11912-017-0561-1.
26. Liu ZS, Guo J, et al. Salvage interstitial brachytherapy based on computed tomography for recurrent cervical cancer after radical hysterectomy and adjuvant radiation therapy: case presentations and introduction of the technique. *J Contemp Brachytherapy* 2016; 8: 415-421. doi: 10.5114/jcb.2016.63192.
27. Gaddis O Jr., Morrow CP, et al. Treatment of cervical carcinoma employing a template for transperineal interstitial Ir192 brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 819-827. doi: 10.1016/0360-3016(83)90007-X.
28. Bansal AK, Semwal MK, et al. A patient-based dosimetric study of intracavitary and interstitial brachytherapy in advanced stage carcinoma of the cervix. *J Appl Clin Med Phys* 2014; 15: 4509. doi: 10.1120/jacmp.v15i3.4509.
29. Serban M, Kirisits C, et al. Ring versus ovoids and intracavitary versus intracavitary-interstitial applicators in cervical cancer brachytherapy: results from the EMBRACE I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 106: 1052-1062. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.019.
30. Gerber R, Rink A, et al. Comparison of dosimetric parameters derived from whole organ and wall contours for bladder and rectum in cervical cancer patients treated with intracavitary and interstitial brachytherapy. *Radiother Oncol* 2018; 127: 456-459. doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.015.
31. Chi Y, Pan Y, et al. Clinical outcomes of MRI-guided adaptive brachytherapy for each fraction in locally advanced cervical cancer: A single institution experience. *Front Oncol* 2022 ; 12: 841980. doi: 10.3389/fonc.2022.841980.
32. Potter R, Tanderup K, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer(EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 538-547. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30753-1.
33. Potter R, Tanderup K, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018; 9: 48-60. doi: 10.1016/j.ctro.2018.01.001.
34. Murakami N, Ohno T, et al. Japanese Society for Radiation Oncology Consensus Guidelines of combined intracavitary and interstitial brachytherapy for gynecological cancers. *J Radiat Res* 2022; 63: 402-411. doi: 10.1093/jrr/rnac011.
35. Lee LJ, Das IJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part III: low-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012; 11: 53-57. doi: 10.1016/j.brachy.2011.07.001.
36. Fokdal L, Sturdza A, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016; 120: 434-440. doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.020.
37. Umezawa R, Murakami N, et al. Image-guided interstitial high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent uterine cervical cancer: A single-institution study. *Brachytherapy* 2018; 17: 368-376. doi: 10.1016/j.brachy.2017.11.011.
38. Muenkel J, Xu Z, et al. Feasibility of improving patient's safety with in vivo dose tracking in intracavitary and interstitial HDR brachytherapy. *Brachytherapy* 2021; 20: 353-360. doi: 10.1016/j.brachy.2020.09.010.
39. Rodriguez S, Otal A, et al. Pre-plan technique feasibility in multi-interstitial/endocavitary perineal gynecological brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9: 472-476. doi: 10.5114/jcb.2017.70710.
40. Xu Z, Traugher BJ, et al. Effect of applicator removal from target volume for cervical cancer patients treated with Venezia high-dose-rate brachytherapy applicator. *J Contemp Brachytherapy* 2022; 14: 176-182. doi: 10.5114/jcb.2022.114929.
41. Walter F, Maihofer C, et al. Combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer using the novel hybrid applicator Venezia: Clinical feasibility and initial results. *Brachytherapy* 2018; 17: 775-781. doi: 10.1016/j.brachy.2018.05.009.

42. Lindegaard JC, Madsen ML, et al. Individualised 3D printed vaginal template for MRI guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2016; 118: 173-175. doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.012.
43. Kim Y, Kang H, et al. Impact of intracavitary brachytherapy technique (2D versus 3D) on outcomes of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Strahlenther Onkol* 2020; 196 (11): 973-982. doi: 10.1007/s00066-020-01658-0. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32632466.
44. Abed M, Sandean DP. Magnetic Resonance Imaging Patient Positioning. Treasure Island (FL: StatPearls, 2022).
45. Kamran SC, Manuel MM, et al. Comparison of outcomes for MR-guided versus CT-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy in women with locally advanced carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2017; 145: 284-290. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.004.
46. Mahantshetty U, Ch Naga P, et al. A prospective comparison of computed tomography with transrectal ultrasonography assistance and magnetic resonance imaging-based target-volume definition during image guided adaptive brachytherapy for cervical cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: 1448-1456. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.080.
47. Stock RG, Chan K, et al. A new technique for performing Syed-Neblett template interstitial implants for gynecologic Malignancies using transrectal-ultrasound guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 819-825. doi: 10.1016/S0360-3016(96)00558-5.
48. Weitmann HD, Knocke TH, et al. Ultrasound-guided interstitial brachytherapy in the treatment of advanced vaginal recurrences from cervical and endometrial carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 86-95. doi: 10.1007/s00066-006-1420-4.
49. Vittrup AS, Kirchheiner K, et al. Overall severe morbidity after chemo-radiation therapy and magnetic resonance imaging-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer: results from the EMBRACE-I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023; 116: 807-824. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.01.002.
50. Tanderup K, Hellebust TP, et al. Dose optimisation in single plane interstitial brachytherapy. *Radiother Oncol* 2006; 81: 105-111. doi: 10.1016/j.radonc.2006.08.021.
51. Fokdal L, Tanderup K, Pedersen EM, et al. Clinical feasibility of combined intracavitary/interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer employing MRI with a tandem/ring applicator in situ and virtual preplanning of the interstitial component. *Radiother Oncol* 2013; 107: 63-68. doi: 10.1016/j.radonc.2013.01.010.
52. Zhang D, Yang Z, et al. Individualized and inverse optimized needle configuration for combined intracavitary-interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *J Cancer Res Ther* 2019; 15: 1589-1596. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_292_19.
53. Roy S, Geszti G, et al. Dosimetric impact of dwell time deviation constraint on inverse brachytherapy treatment planning and comparison with conventional optimization method for interstitial brachytherapy implants. *J Cancer Res Ther* 2021; 17: 463-470. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_749_19.
54. Viani G, Manta G, et al. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy – a meta-analysis of clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28 (1): 47. doi: 10.1186/1756-9966-28-47. PMID: 19344527; PMCID: PMC2673206.
55. Kim Y, Kang H, et al. Impact of intracavitary brachytherapy technique (2D versus 3D) on outcomes of cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Strahlenther Onkol* 2020; 196 (11): 973-982. doi: 10.1007/s00066-020-01658-0. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32632466.
56. Fokdal L, Sturdza A, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016; 120: 434-440. doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.020.
57. Murakami N, Watanabe M, et al. Large volume was associated with increased risk of acute non-hematologic adverse events in the hybrid of intracavitary and interstitial brachytherapy for locally advanced uterine cervical cancer: preliminary results of prospective phase I/II clinical trial. *Jpn J Clin Oncol* 2022; 52: 859-868. doi: 10.1093/jjco/hyac072.
58. Murakami N, Watanabe M, et al. Large volume was associated with increased risk of acute non-hematologic adverse events in the hybrid of intracavitary and interstitial brachytherapy for locally advanced uterine cervical cancer: preliminary results of prospective phase I/II clinical trial. *Jpn J Clin Oncol* 2022; 52: 859-868. doi: 10.1093/jjco/hyac072.
59. Murakami N, Kobayashi K, et al. A hybrid technique of intracavitary and interstitial brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Initial outcomes of a single-institute experience. *BMC Cancer* 2019; 19: 221. doi: 10.1186/s12885-019-5430-x.
60. Wang J, Chai S, et al. Expert consensus on computed tomography-assisted three-dimensional-printed coplanar template guidance for interstitial permanent radioactive (125)I seed implantation therapy. *J Cancer Res Ther* 2019; 15: 1430-1434. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_434_19.
61. Qu A, Jiang P, et al. Efficacy and dosimetry analysis of image-guided radioactive (1)(2)(5)I seed implantation as salvage treatment for pelvic recurrent cervical cancer after external beam radiotherapy. *J Gynecol Oncol* 2019; 30: e9. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e9.

62. Mahantshetty U, Gurram L, et al. Single application multifractionated image guided adaptive high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: dosimetric and clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 111: 826-834. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.06.014.
63. Agusti N, Viveros-Carreño D, et al. Adjuvant external beam radiotherapy combined with brachytherapy for intermediate-risk cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34 (8): 1149-1155. doi: 10.1136/ijgc-2024-005570.
64. Ager BJ, Torgeson A, et al. Impact of brachytherapy boost and dose-escalated external beam radiotherapy in margin positive cervical cancer treated with chemotherapy and radiation. *Am J Clin Oncol* 2020; 43 (1): 35-42. doi: 10.1097.

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

**ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА
ПРИ БРЕМЕНИ**

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

д-р Димо Манов¹
д-р Георги Стаменов¹
д-р Ваня Атанасова¹
доц. д-р Ася Консулова, гм^{2, 3}
доц. д-р Ангел Йорданов, гм^{4, 5}

¹МБАЛ *Надежда* – София

²УСБАЛО Проф. д-р Иван Черноземски – София

³Съвместна онкологична национална мрежа, България

⁴УМБАЛ Д-р Георги Странски – Плевен

⁵Медицински университет – Плевен

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА ПРИ БРЕМЕННИ

д-р Димо Манов¹

д-р Георги Стаменов¹

д-р Ваня Атанасова¹

доц. д-р Ася Консулова, дм^{2,3}

доц. д-р Ангел Йорданов, дм^{4,5}

¹МБАЛ *Надежда* – София

²УСБАЛО *Проф. д-р Иван Черноземски* – София

³Съвместна онкологична национална мрежа, България

⁴УМБАЛ *Д-р Георги Странски* – Плевен

⁵Медицински университет – Плевен

ОБЗОР

Карциномът на маточна шийка (КМШ) е най-честата злокачествена болест, диагностицирана по време на бременност и представлява значително клинично предизвикателство поради необходимост от баланс между оптимално онкологично лечение и запазване на гестация. Докато при небременни пациентки терапевтичните алгоритми са дефинирани, при бременни жени липсват утвърдени стандарти и поведението зависи от стадий на болестта, гестационна възраст на плода и желанието на пациентката. Данни от систематични прегледи, кохортни изследвания и серии от клинични случаи показват, че при внимателно подбрани пациентки в ранни стадии отлагането на дефинитивно лечение до раждане не компрометира онкологичните резултати и е свързано с благоприятни неонатални постижения. При локално авансирала болест (стадий $\geq$ IB2) неоадювантната химиотерапия, основно с платинови производни, осигурява контрол на тумора до родоразрешение, като данните подкрепят нейната относителна безопасност за майката и плода.

Увод

През последните години се наблюдава нарастване на честотата на онкологични болести, диагностицирани по време на бременност, което се обяснява с тенденцията жените да

отлагат бременост и раждане за по-късна възраст. Карциномът на маточна шийка (КМШ) е диагноза, срещаща се най-често сред млади жени със средна възраст при диагноза около 45 години. Това е и най-честата гинекологична злокачествена болест по време на бременност.¹ Често,

когато КМШ се диагностицира по време на бременност, настоящата гестация може да бъде единствена или последна възможност на жената да стане майка поради лечението, което се прилага.

Докато при небременни пациентки терапевтичното поведение при КМШ е добре дефинирано въз основа на множество рандомизирани клинични изпитвания и метаанализи, при бременни пациентки липсват достатъчно данни, които да утвърдят унифицирани стандарти на лечение. Терапевтичното поведение се определя на първо място от желанието на пациентката да запази бременността, както и от комбинация от клинично-патологични и акушерски фактори, като стадий на болестта и гестационна възраст на плода.

Карциномът на маточна шийка е сериозно предизвикателство както за пациентката, така и за медицинските екипи. В миналото стандартният подход при поставяне на диагноза преди 20-а гестационна седмица е бил прекъсване на бременността с цел незабавно започване на противотуморно лечение. През последните няколко десетилетия се натрупаха данни, които демонстрират относителна безопасност на отлагането на терапията до достигане на фетална зрялост. Това доведе до все по-често обсъждане на запазване на бременността при информирано решение от страна на пациентката за потенциални онкологични рискове.

Стадиране на болестта

При бременни жени със съмнение за КМШ диагнозата трябва да се потвърди чрез биопсия, а стадият да се определи минимум чрез клиничен преглед и експертно ултразвуково изследване за определяне на локорегионално разпространение на болестта.

При небременни жени ключова роля в локорегионалното стадиране има магнитнорезонансната томография (МРТ), която се препоръчва от всички международни ръководства като предпочитан метод.² Магнитнорезонансната томография се счита за безопасна за плода във втори и трети триместър на бременността. Съществуват обаче опасения относно безо-

пасността ѝ през първи триместър поради възможност за затопляне на чувствителни тъкани от радиочестотни полета и излагане на силен акустичен шум. Диагностичната точност на МРТ се повишава с венозно приложение на гадолиний, но приложението му по време на бременност не се препоръчва поради възможна тератогенност през първи триместър. Гадолиний може да преминава през плацентата през втори или трети триместър, да бъде екскретиран от бъбреците на плода в амниотичната течност и след това повторно погълнат от плода.

Ray et al. провеждат голямо популационно проучване в Онтарио, Канада, обхващащо над 1.4 милиона бременности.³ Изводите на авторите са, че през първи триместър МРТ (без контраст) не е свързан със статистически значимо увеличение на риска от мъртво раждане или неонатална смъртност (RR 1.68; 95% CI 0.97-2.90) и от вродени малформации (RR 1.16; 95% CI 0.96-1.40). От друга страна, МРТ с гадолиниеъв контраст е свързана с повишен риск от кожни/съединителнотъканни болести (HR 1.36; 95% CI 1.09-1.69) и неонатална смъртност (RR 3.70; 95% CI 1.55-8.85).

Зключение за стадиране с МРТ. За локорегионално стадиране при бременни жени с КМШ, независимо от срок на бременността (вкл. и в първи триместър), може да се обсъжда използване на МРТ без венозен гадолиниеъв контраст (до 1.5 тесла). Употребата на гадолиниеъв контраст трябва да се избягва, освен при абсолютна необходимост.

Han et al. докладват пилотно проучване сред 20 бременни пациентки с различни онкологични болести.⁴ Всички са провели цялостно МРТ изследване с дифузия (WB-DWI MRI) без контраст и конвенционални образни изследвания. Авторите заключават, че WB-DWI MRI води до резултат, който показва, че стадият е по-висок в 40% от случаите (в сравнение с конвенционални образни изследвания) и повишава чувствителността на стадиращите изследвания.

Peccatori et al. докладват ретроспективен анализ на 14 бременни жени с карцином на гърда, които са стадирани с WB-DWI MRI без контраст след 13-а седмица.⁵ При 7 от пациентките WB-DWI MRI открива метастази в лимфни

възли или кости. Не са регистрирани усложнения при майки или фетуси, които да се свържат с изследването. Въпреки че тези данни не се отнасят за КМШ, те затвърждават безопасността и превъзходството на WB-DWI MRI при стадиране на онкологични болести в контекста на бременност.

Заключение за стадиране с цялотелесна МРТ. При бременни жени с КМШ клиницистите трябва да обсъждат цялотелесна DWI MRI без контраст за търсене на далечни метастази.

Поведение при КМШ в стадий IA-IB1

При бременни жени с КМШ в стадий IA1 без лимфоваскуларна стромална инвазия (LVSI) конизация или широка ексцизия, които често се използват и като диагностични методи, се считат за достатъчни за дефинитивно лечение поради пренебрежим риск от метастази в тазови лимфни възли.⁶

При бременни жени с КМШ в стадий IA1 с LVSI или IA2-IB1 преди 20-22-ра гестационна седмица се препоръчва тазова лимфна дисекция за хирургично стадиране. При наличие на позитивни лимфни възли, което повишава стадия до IIC1, е препоръчително прекъсване на бременността. При липса на такива и потвърждаване на ранен стадий може да се обсъжда изчаквателно поведение с дефинитивно онкологично и хирургично лечение след родоразрешение.

При доказан КМШ и липса на метастази в лимфни възли по време на бременност трахеалектомията е процедура, която трябва да се обмисля внимателно, защото има голям риск от акушерски и животозастрашаващи усложнения.

След 20–22-ра гестационна седмица при доказан КМШ и липса на метастази в лимфни възли е възможно изчаквателно поведение с дефинитивно лечение след родоразрешение или по-рядко – неоадювантна химиотерапия при големи тумори за контрол на болестта до достигане на фетална зрялост.⁶

Въпреки че в миналото стандартната практика при установяване на КМШ в стадий IA2-IB1 е била прекъсване на бременността, днес има достатъчно данни, позволяващи об-

съждане на запазване на гестацията с изчаквателно поведение до родоразрешение и последващо дефинитивно лечение. Основата за тази промяна в клиничното поведение са данни от три ключови проучвания: систематичен преглед с метаанализ, мултицентрично ретроспективно и ретроспективно с хирургична селекция на пациентките. Те директно сравняват запазване и прекъсване на бременност, както и ефекта на изчаквателно поведение върху онкологичните резултати.

Zeng *et al.* представят систематичен преглед и метаанализ, който обобщава данни от 14 ретроспективни проучвания, включващи общо 13965 пациентки, от които подгрупа са бременни пациентки с КМШ.⁷ Резултатите установяват, че 5-годишната обща преживяемост (ОП) при пациентки с КМШ, диагностициран по време на бременност, не се различава статистически от тази при небременни жени със същата болест (RR 1.00; 95% CI 0.94-1.06, $p = 0.978$), което подкрепя безопасността на индивидуализиран подход, включващ запазване на бременността при селектирани случаи. Анализът включва директно сравнение между пациентки, при които бременността е запазена, и такива, при които е прекратена. Няма статистически значима разлика в 5-годишната ОП между двете групи (RR 0.95; 95% CI 0.85-1.07, $p = 0.404$). Подгрупови анализи показват, че независими негативни прогностични фактори са FIGO стадий $\geq$ IB2 и тумор $\geq$ 4 cm, но самото решение за запазване или прекъсване на бременността не оказва значимо влияние върху преживяемостта.

Li *et al.* публикуват мултицентрово проучване от 17 болници в Китай, в което са включени 105 бременни жени с инвазивен КМШ, от които 93% са в стадий IB1 или по-напреднал.⁸ Пациентките са разделени в две групи: 67 са прекратили бременността и са започнали незабавно лечение (група TOP), докато 38 са продължили бременността и са лекувани по-късно (група COP). Средната гестационна възраст при диагноза е значително по-ниска в групата TOP (14.8 седмици) в сравнение с COP (30.8 седмици). Основният резултат показва, че няма статистически значима разлика в ОП между двете групи (HR 1.06; 95% CI 0.24-4.71, $p = 0.96$). При пациентки в COP

групата, които са със стадий $\leq$ IB1 и тумори < 4 cm, не се наблюдават рецидиви или смъртност. Феталните и неонаталните резултати са благоприятни – всички родени деца са живи и без установени врождени аномалии. Това проучване показва, че запазването на бременност с отлагане на дефинитивно лечение може да бъде безопасно в добре подобрени случаи.

Favero et al. публикуват серия от клинични случаи от Германия, включваща 18 бременни пациентки с КМШ в стадий IA1-IIA, при които е извършена лапароскопска тазова лимфна дисекция между 6-а и 23-та гестационна седмица.⁹ При 14 от тях, които нямат лимфни метастази, лечението е отложено до раждане (средна продължителност на отлагане от 17 седмици). Нито една от пациентките не развива рецидив или прогресия по време на проследяване (средно 38 месеца) и всички родени деца са здрави. При 5 пациентки е приложена неоагловантна химиотерапия по време на бременност (cisplatin), без да се наблюдават неблагоприятни ефекти върху плода. Това проучване потвърждава, че при липса на ангажирани лимфни възли запазване на бременност би могло да бъде онкологично безопасно.

Нагрупаните данни от систематични прегледи, мултицентрови кохортни изследвания и серии от клинични случаи показват, че при внимателно подобрени пациентки с КМШ в ранен стадий запазване на бременността и отлагане на дефинитивно лечение до раждане не компрометират онкологичните резултати и са съпроводени с благоприятни неонатални постижения. Това подкрепя индивидуализиран подход, при който решението за продължаване на гестацията се основава на стадия и характеристиките на тумора, а не само на наличието на бременност.

Поведение при КМШ в стадий $\geq$ IB2

При бременни пациентки с КМШ в стадий IB2, диагностицирани преди 20-22-ра гестационна седмица, отново се препоръчва тазова лимфна дисекция за хирургично стадиране. При наличие на позитивни лимфни възли е препоръчително прекъсване на бременността и обсъждане на незабавно започване на дефинитивно лечение.

При липса на такива и потвърждаване на ранен стадий може да се обсъжда изчаквателно поведение до достигане на фетална зрялост и рогоразрешение или неоагловантна химиотерапия за контрол на болестта до достигане на фетална зрялост.⁶

При стадийте $\geq$ IB3 преди 20-22-ра гестационна седмица следва да се обсъжда прекъсване на бременността поради значително по-неблагоприятната прогноза, независимо от наличие на бременност, и необходимост от мултимодално лечение (дефинитивно лъчехимиолечение с брахитерапия) за гарантиране на оптимални резултати. Като алтернатива може да се приложи неоагловантна химиотерапия.⁶

След 20-22-ра гестационна седмица следва винаги да се обсъжда приложението на неоагловантна химиотерапия за контрол на болестта освен в случай на напреднала бременност, когато изчаквателно поведение няма да доведе до твърде дълго забавяне.⁶

Метаанализ на Song et al., включващ 88 бременни пациентки с КМШ, показва, че cisplatin-базирана химиотерапия, прилагана през втори и трети триместър, е свързана с добри фетални и майчини резултати.¹⁰ Резултатите показват, че 81% от новородените са напълно здрави, с нормална оценка по Аргар и средно тегло 2163 g. Преждевременно раждане се наблюдава в 98%, което е най-често планирано. Рецидив е документиран при 20% от жените, като няма случаи на прогресия по време на химиотерапия. Повечето неонатални ефекти са леки и преходни. Описани са редки фетални усложнения (глухота, левкемия, рабдомиосарком) без установена причинно-следствена връзка.

Bernardini et al. допълват данните с добри резултати при използване на carboplatin $\pm$ paclitaxel, като подчертават неговата ефективност и по-нисък ототоксичен потенциал.¹¹ Авторите заключават, че неоагловантна химиотерапия може да осигури ефективен контрол на болестта до раждане без сериозни вреди за плода.

Във всички случаи на приложение на неоагловантна химиотерапия лечението следва да се преустанови поне 3 седмици преди планирано рогоразрешение и не се прилага след 34-та геста-

ционна седмица. Това позволява възстановяване на хематологичните показатели на бременната жена и намалява риска от усложнения в неонаталния период на новороденото.

Заклучение

Карцином на маточна шийка при бременни жени е сериозно терапевтично предизвикателство, изискващо индивидуализиран подход, базиран на стадий на болестта, акушерски фактори и информиран избор на пациентката. Натрупаните нерандомизирани данни демонстрират относителна безопасност при запазване на бременността с отлагане на дефинитивно лечение при ранен стадий. При локално авансирала болест неoadjuвантната химиотерапия може да осигури контрол на болестта до родоразрешение. Във всички случаи е от ключово значение мултидисциплинарно обсъждане и прецизно планиране на лечението, за да се гарантира оптимален баланс между майчин и фетален интереси.

Литература

1. Amant F, Berveiller P, Boere IA, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019; 30 (10): 1601-1612. doi: 10.1093/annonc/mdz228.
2. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33 (5) :649-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429.
3. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016; 316 (9): 952-961. doi: 10.1001/jama.2016.12126.
4. Han SN, Amant F, Michielsen K, et al. Feasibility of whole-body diffusion-weighted MRI for detection of primary tumour, nodal and distant metastases in women with cancer during pregnancy: A pilot study. *Eur Radiol* 2018; 28 (5): 1862-1874. doi: 10.1007/s00330-017-5126-z.
5. Peccatori FA, Codacci-Pisanelli G, Del Grande M, et al. Whole body MRI for systemic staging of breast cancer in pregnant women. *Breast* 2017; 35: 177-181. doi: 10.1016/j.breast.2017.07.014.
6. Amant F, Planchamp F, Berveiller P, et al. ESGO/IN-CIP Guidelines for the management of patients with gynecological cancers during pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* Published online June 13, 2025. doi:10.1016/j.ijgc.2025.101975.
7. Zeng S, Li X, Xiao S, et al. Prognostic evaluation and treatment strategies for cervical cancer in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2025; 25 (1): 502. doi: 10.1186/s12885-025-13827-4.
8. Li M, Zhao Y, Qie M, et al. Management of cervical cancer in pregnant women: A multi-center retrospective study in China. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 538815. doi: 10.3389/fmed.2020.538815.
9. Favero G, Chiantera V, Oleszczuk A, et al. Invasive cervical cancer during pregnancy: laparoscopic nodal evaluation before oncologic treatment delay. *Gynecol Oncol* 2010; 118 (2): 123-127. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.04.012.
10. Song Y, Liu Y, Lin M, et al. Efficacy of neoadjuvant platinum-based chemotherapy during the second and third trimester of pregnancy in women with cervical cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2018; 13: 79-102. doi: 10.2147/DDDT.S186966.
11. Bernardini F, Ferrandina G, Ricci C, et al. Neoadjuvant chemotherapy in pregnant patients with cervical cancer: A monocentric retrospective study. *Curr Oncol* 2022; 29 (8): 5702-5714. doi: 10.3390/curroncol29080450.

**АДЮВАНТНА ХИМИОТЕРАПИЯ ЗА КАРЦИНОМ НА
МАТОЧНА ШИЙКА – ДОКАЗАТЕЛСТВА И ВЪЗРАЖЕНИЯ**

г-р Ихсан Хасан¹
доц. г-р Ася Консулова, гм^{2, 3, 4}
г-р Цветан Йорданов²
г-р Сара Тунчева²
г-р Мелек Мусин²
г-р Ивелина Панджарова²
г-р Петър Спасов²
г-р Светлана Велчова²
г-р Теодора Караниколова²
г-р Димо Манов⁵
г-р Христина Маркова²
доц. г-р Ангел Йорданов, гм^{6, 7}
г-р Красимира Желязкова⁸

¹УМБАЛ *Софиямед* – София,

²УСБАЛО Проф. Иван Черноземски – София

³Съвместна онкологична национална мрежа, България

⁴Жените в онкологията – България

⁵МБАЛ *Надежда* – София

⁶УМБАЛ Д-р Георги Странски – Плевен

⁷Медицински университет – Плевен

⁸МЦ *Виталити* – Варна

АДЮВАНТНА ХИМИОТЕРАПИЯ ЗА КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА – ДОКАЗАТЕЛСТВА И ВЪЗРАЖЕНИЯ

*д-р Ихсан Хасан*¹

доц. д-р Ася Консулова, дм^{2, 3, 4}

*д-р Цветан Йорданов*²

*д-р Сара Тунчева*²

*д-р Мелек Мусин*²

*д-р Ивелина Панджарова*²

*д-р Петър Спасов*²

*д-р Светлана Велчова*²

*д-р Теодора Караниколова*²

*д-р Димо Манов*⁵

*д-р Христина Маркова*²

доц. д-р Ангел Йорданов, дм^{6, 7}

*д-р Красимира Желязкова*⁸

¹УМБАЛ *Софиямед* – София,

²УСБАЛО *Проф. Иван Черноземски* – София

³Съвместна онкологична национална мрежа, България

⁴Жените в онкологията – България

⁵МБАЛ *Надежда* – София

⁶УМБАЛ *Д-р Георги Странски* – Плевен

⁷Медицински университет – Плевен

⁸МЦ *Виталити* – Варна

ОБЗОР

Поведението при карцином на маточна шийка (КМШ) цели радикалност и излекуване в ранни стадии на болестта като винаги се цели избор на начален локорегионален подход между хирургия и дефинитивно лъчехимиолечение. Този избор определя терапевтична стратегия с цел избягване на клинични сценарии, налагащи приложение на двете радикални модалности като непосредствена секвенция при начално лечение на пациентки с ранен КМШ. При допълнителни рискови фактори след начално радикално лечение (хирургия или лъчехимиолечение) се обсъждат допълнителни стратегии като адювантни според дефинирания риск.

Увод

До момента основен метод за лечение на ранен стадий стадий IA, IB, или IIA1 на карцином на маточна шийка (КМШ) е хирургия, включваща радикална хистеректомия със или без двустранна аднексектомия (при плоскоклетъчна хистология и HPV-асоциирани аденокарциноми), лимфна дисекция – тазова, парааортална (при метастатично засегнати тазови лимфни възли) или двустранна сентинелна лимфна биопсия.¹ Въпреки това, след хирургия ролята на адювантното системно лечение остава спорна и се правят опити за индивидуализация на решението на базата на хистологични характеристики на болестта, потенциални рискови фактори и тяхната корелация с риск от рецидив.²

Адювантно системно лечение след начална хирургия

При пациенти с КМШ и проведена хирургия в стадий IB-IIA1 (според 2018 FIGO) може да бъде проведено адювантно лечение според допълнителни рискови фактори. Въз основа на риск от рецидив ранният КМШ се разпределя в три категории: нисък, междинен и висок.² Факторите, определящи междинен риск, са: постигната R0 хирургична резекция и липса на метастатично засягане на лимфни възли или на параметриуми, както и наличие на поне два от следните рискови фактора: хистология за аденокарцином, близки хирургични граници, дълбока стромална инвазия > 1/3 от маточната шийка, лимфоваскуларна стромална инвазия (LVSI+) или размер на първичния тумор ≥ 4 cm.^{3, 4} При тази подгрупа 3-годишният риск от рецидив се оценява на 15-20%. Комбинацията от тези рискови фактори определя т.нар. критерии на *Sedlis*, установени от проучването GOG 92, публикувано през 1999 г., което оценява 3-годишния риск от рецидив на $\geq 30\%$.⁴ Липсата на който и да е от тези критерии дефинира групата с нисък риск от рецидив. Факторите, определящи висок риск, са критериите на GOG-109 (критерии на *Peters*): наличие на метастази в дисецираните лимфни възли (pN+), инфилтрация в параметриуми или

резекционни линии; тези пациенти имат тригодишен риск от рецидив (25–30%).⁵

Предвид еволюцията в хирургичните техники и лъчелечението са разработени модифицирани критерии на *Sedlis*, които оценяват и други потенциално значими рискови фактори като висока степен на диференциация, млада възраст < 50 години, непlosкоклетъчна хистология, патологично измерено разстояние на резекционни линии от тумора или тип на разпространение на стромална инвазия според *Silva*.⁶⁻⁸

Множество проучвания докладват резултати, довели до терапевтичната стратегия за опит за максимално избягване на двете радикални модалности като непосредствена секвенция при лечение на пациентки с ранен КМШ.⁹ В ход са няколко проучвания като CERVANTES/ENGOT-cx16 (NCT04989647)¹⁰, ACCEPT (NCT05277688)¹¹, GOG 263 (NCT01101451)¹² и (NCT04723875)¹³, които изучават ролята на различни адювантни модалности след дефинитивна хирургия за ранен КМШ.

Данните от клинично изпитване RTOG 0724/GOG-0724 потвърждават, че добавяне на системна химиотерапия (ХТ) след лъчехимиолечение (ЛХЛ) $\pm$ брахитерапия при 235 пациенти с радикална хирургия за ранен високорисков КМШ в стадий IA2, IB, или IIA1 не води до полза за удължаване на преживяемост и в двете групи. Първото събитие на прогресия е развитие на далечна дисеминация (при около 30-34% от пациентите).¹⁴ Добавяне на адювантно системно лечение към следоперативно лъчелечение (ЛЛ) $\pm$ брахитерапия при пациенти с междинен или висок риск подобрява локалния контрол на болестта, при липса на данни за полза за обща преживяемост (ОП).¹⁵⁻¹⁸ Обаче провеждане на адювантна ХТ (АХТ) вместо ЛЛ или ЛХЛ е алтернативна стратегия. Метаанализ на 14 нерандомизирани и 2 рандомизирани клинични изпитвания при 5052 пациента сравнява честота на рецидиви и смъртност при радикално оперирани пациенти с КМШ в стадий IB-IIIb с последваща АХТ в сравнение с адювантни ЛЛ или ЛХЛ.^{17, 18} Липсва статистически значима разлика в честота на всякакви рецидиви (OR 0.75; 95% CI 0.56-1.01, $p = 0.055$, $I^2 = 42.3\%$), локални рецидиви (OR 1.58; 95% CI 0.89-2.80, $p =$

0.121, $I^2 = 46.1\%$) и смъртност (OR 0.72; 95% CI 0.50-1.03, $p = 0.073$, $I^2 = 37.5\%$) между двете подгрупи. Провеждане на АХТ води до редукция в честотата на далечни рецидиви (OR 0.67; 95% CI 0.55-0.81, $p < 0.001$, $I^2 = 0.0\%$) и удължаване на ОП (HR 0.69; 95% CI 0.54-0.85, $p < 0.001$, $I^2 = 0.0\%$) спрямо следоперативното АЛ или АХЛ. Въпреки че в този метаанализ са включени пациентки със силно авансирала болест, за които актуалните световни препоръки днес не препоръчват хирургия (стадии ІВ и ІІА/ІІВ), при анализ на пациентите в стадии ІВ-ІІА1 ($n = 950$) отново липсва разлика в нивата на ПБП и ОП.

Провеждане на АХТ вместо адювантно АЛ (АЛЛ) при пациентки с радикална хирургия за КМШ с междинен или висок риск е обект и на друг метаанализ.²⁰ Влиянието върху смъртност/рецидив е анализирано в 13 клинични изпитвания – 2 рандомизирани и 11 обсервационни – с 942 пациентки с АХТ и 1721 със самостоятелно АЛЛ. Дванадесет изпитвания сравняват АХТ с АЛЛ по отношение на преживяемост, а 13 – за честота на рецидиви. Данните от метаанализа докладват сходна смъртност в двете групи – OR 0.73 (95% CI 0.51-1.04, $p = 0.08$), при ниска хетерогенност на данните – $p = 0.10$ и $I^2 = 34\%$). При анализ на честота на рецидив от общо 13 изпитвания с 2663 пациентки липсва значима разлика между двете адювантни модалности – АХТ и АЛЛ (OR 0.86; 95% CI 0.67-1.11, $p = 0.26$), с ниска хетерогенност на данните ($p = 0.08$ и $I^2 = 20\%$). Дванадесет изпитвания, оценяващи 2530 пациенти, сравняват честота на локален рецидив и далечни метастази. Липсва значима разлика в честотата на локален рецидив (OR 1.20; 95% CI 0.74-1.94, $p = 0.46$), но с наличие на значима хетерогенност в данните ($p = 0.02$ и $I^2 = 50\%$). Разлика се докладва по отношение на далечно метастазиране в полза на АХТ (OR 0.69; 95% CI 0.54-0.88, $p = 0.03$), с ниска хетерогенност ($p = 0.76$ и $I^2 = 0\%$). Подгрупови анализи за хистология, индикация за адювантно лечение, тип АЛЛ, тип АХТ и метастази в лимфни възли не идентифицират подгрупа с полза от някоя от двете модалности – АХТ или АЛЛ. Като заключение от този метаанализ се потвърждава, че пациентки с КМШ с междинен и висок риск след радикална хирургия имат сравними резултати

за преживяемост и честота на локален рецидив независимо от използваната следоперативна модалност – АЛЛ или адювантно АХЛ. Тези резултати са в синхрон и с други данни от доказателствената медицина, при които провеждане на АХТ може да се обсъжда вместо АЛЛ или адювантно АХЛ. Идентифицира се и подгрупа с полза от АХТ спрямо АЛЛ или адювантно АХЛ, а именно пациентки с метастази в дисецирани регионални лимфни възли (pN1) или при желание за запазване на овариална функция след хирургия за КМШ.^{20, 21}

Още един метаанализ докладва сходни резултати при 4011 пациенти от 12 клинични изпитвания, две от които са рандомизирани ($n = 277$) с КМШ, провели радикална хирургия като начално лечение със следоперативни данни за междинен риск по критериите на *Sedlis* и липса на нодално засягане.²² Разпределение по стадии според FIGO 2009 е съответно 3492 в стадий ІВ (87.1%) и 519 в стадий ІА (12.9%); 73.5% от всички анализирани пациенти са с плоскоклетъчна хистология, а 26.5% са с аденокарциноми, аденосквамозни карциноми и гр.²³ Честотата на всякакви рецидиви е сходна – 14.3% в групата със самостоятелна хирургия, а при пациенти с адювантно лечение е 12.9% (OR 0.92; 95% CI 0.70-1.20, $I^2 = 38\%$). Анализът на 2526 пациенти е с данни за честота на локален рецидив в 67.6% при самостоятелна хирургия и в 42.1% при групата с адювантно лечение (OR 0.48; 95% CI 0.23-0.98, $I^2 = 42\%$). Честотата на далечни рецидив също е по-значима в групата със самостоятелна хирургия спрямо тази с адювантно лечение – 32.4 срещу 57.9% (OR 2.10; 95% CI 1.02-4.33, $I^2 = 42\%$), със сходна 3- и 5-годишна ОП – 83.5% срещу 86.5%. Токсичността обаче е значимо по-висока при комбиниране на следоперативно лъчение и хирургия с честота на токсичност от степен 3/4 при 8.1% срещу 1.8% (OR 4.29; 95% CI 1.50-12.25, $p = 0.87$, $I^2 = 0\%$).

Заключение за адювантно системно лечение след начална хирургия. При пациентки с ранен КМШ в стадий ІА, ІВ или ІІА1 и проведено радикално хирургично лечение, независимо от риск, не се препоръчва добавяне на адювантно системно лечение към следоперативно лъчение поради липса на данни за подобряване на

онкологичните резултати. При пациентки с проведена радикална хирургия с междинен или висок риск и при индикации за следоперативно лечение е възможно обсъждане за адюванта химиотерапия вместо лъчелечение поради сходни онкологични резултати и намален риск за далечна дисеминация на болестта.

Адювантно системно лечение след начално лъчехимиолечение

Клинично изпитване OUTBACK 3 докладва данни от 60-месечно проследяване на 926 пациентки с КМШ в стадий FIGO 2008 IB1 без нодално ангажиране или в стадий IB2, II, IIIB или IVA, при които е проведено дефинитивно ЛХЛ като начално лечение.²⁴ Изключени са пациентки с нужда от брахитерапия поради засягане на параметриуми или дистално на тазова стена (стадий IIIB). Добавяне на АХТ с 4 x *carboplatin* AUC 5/*paclitaxel* 155 mg/m² при 463 пациентки след дефинитивно ЛХЛ не покачва значимо преживяемостта: 5-годишната ОП е сходна – 72% за групата с АХТ срещу 71% за групата със самостоятелно ЛХЛ (HR 0.90; 95% CI 0.70-1.17, $p = 0.81$). Въпреки тези резултати, допълнителен анализ открива подгрупа, при която добавяне на АХТ след ЛХЛ има по-значима полза, специално при пациентки със засягане на параметриуми и дистално на тазова стена (стадий IIIB). Данните от клинично изпитване B9E-MC-JHQS, публикувано от *Dueñas-González et al.*, включват пациентки в стадий IIB-IVA, при които е проведено дефинитивно ЛХЛ с последваща брахитерапия с добавяне на два цикъла адювантно на *carboplatin/gemcitabine*.²⁵ Добавяне на 2 x АХТ подобрява значимо 3-годишната преживяемост без болест (ПББ) – 74.4% срещу 65.0% ($p = 0.029$), ОП (HR 0.68; 95% CI 0.49-0.95, $p = 0.0224$) и времето до прогресия (HR 0.54; 95% CI 0.37-0.79 $p = 0.0012$).

Заключение за адювантно системно лечение след начално лъчехимиолечение. При пациентки с локорегионално авансирал КМШ в стадий IIB-IVA след дефинитивно ЛХЛ с брахитерапия може да се обсъди добавяне на АХТ поради данни за подобряване на преживяемостта.

Адювантна химиотерапия при невроендокринен карцином на маточна шийка (NECC)

Маточната шийка представлява най-честата локализация на невроендокринните карциноми в женския генитален тракт.²⁶ По статистически данни NECC представлява около 1% до 1.5% от КМШ и клинично е с агресивно развитие и лоша прогноза. Най-чест вариант на NECC е гребноклетъчният. Поради рядкост на диагнозата липсват висококачествени рандомизирани клинични проучвания и препоръките за терапевтичен подход са базирани на комбинирани доказателства между КМШ и гребноклетъчен белодробен карцином. Мултимодалният подход включва радикална хирургия и нео/адювантна химиотерапия с *cisplatin* и *etoposide*, със или без едновременно ЛХЛ и брахитерапия при нематастатичен стадий.

В началните фази поведението е подобно както при плоскоклетъчен или аденокарцином на маточна шийка: винаги се цели избор на начален локорегионален подход между хирургия и дефинитивно ЛХЛ с избягване на непосредствена последователност между двата метода. При решение за хирургия обемът е радикална хистеректомия с тазова лимфна дисекция и това е основен подход при тумори, ограничени в шийката (≤ 4 cm, IA1-B2). Предвид неблагоприятната хистология и лошата прогноза хирургията се последва от АХТ (*cisplatin/etoposide* или *carboplatin/etoposide*) или едновременно ЛХЛ. При преценка за провеждане на едновременно ЛХЛ и брахитерапия като начален подход се препоръчва обсъждане за АХТ. При тумори, ограничени в шийката и с размер над 4 cm (IB3), едновременно ЛХЛ и брахитерапия е избор на начален подход с преценка за провеждане на неоадювантна ХТ. Радикална хистеректомия може да бъде обмислена, ако не е вече провеждана, последвана от адювантно ЛЛ или едновременно ЛХЛ.

В систематичен преглед от 112 проучвания са идентифицирани общо 3538 случая на NECC.²⁷ Общият дял на NECC сред жени с КМШ е 2303/163 470 (1.41%). Гребноклетъчен

NECC, едроклетъчен NECC и други хистологични подтипове са установени съответно в 80.4%, 12.0% и 7.6% от случаите. Ранен и локално авансирал/метастатичен стадий на болестта са разпределени почти равномерно – съответно 1463 (50.6%) и 1428 (49.4%) случая. Най-чест терапевтичен подход е радикална хирургия в комбинация с химиотерапия – както неоадювантна, така и адювантна, описан в 42 от 48 проучвания. Лъчелечение, едновременно ЛХЛ или ЛЛ, последвано от ХТ, също са често прилагани (15 от 48 проучвания). Не съществува стандартизиран химиотерапевтичен режим за NECC, но комбинацията *cisplatin/carboplatin* и *etoposide* е най-често използвана терапевтична схема (24 от 40 проучвания). Прогнозата при жени с NECC е неблагоприятна – средна преживяемост без прогресия (ПБП) от 16 месеца и средна ОП от 40 месеца. В публикуваните проучвания няма ретроспективно или проспективно сравнение на ефективността на хирургично базирани, химиотерапевтично базирани и лъчетерапевтично базирани лечебни подходи при сравними стадии на заболяването. По-голяма част от проучванията, включени в систематичния преглед, са малки серии от клинични случаи (43.8%) и единични клинични наблюдения (41.1%) със значима хетерогенност на данните.

Zivanovic et al. докладват 11 пациенти с ранен стадий (IA2-IB2), от които при 7 се наблюдава рецидив (при 86% от тях е на отдалечено място).²⁸ Тригодишната преживяемост без далечен рецидив е 83% при пациенти, получили АХТ, и 0% при тези, които не са получили такава като част от началното лечение ($p = 0.03$). Оценената 3-годишна ОП е 83% при лекувани с АХТ и 20% при нелекувани ($p = 0.36$).

Друго ретроспективно проучване *Ishikawa et al.* установява по-добра преживяемост без болест (ПББ) при 41 пациенти, получили АХТ с *etoposide/platinum* или *irinotecan/platinum* (HR 0.27; 95% CI 0.10-0.69).²⁹ Прилагане на АХТ след хирургия води също и до намаляване на екстрапелвични рецидиви (OR 0.37; 95% CI 0.13-0.99, $p = 0.047$). Наблюдава се и тенденция към подобряване на ОП при пациенти, лекувани с АХТ, макар да не се достига статистическа значимост (HR

0.39; 95% CI 0.15-1.01). *Lee et al.* също отчитат тенденция в полза на следоперативна химиотерапия и заключават, че радикална хирургия, последвана от минимум 5 цикъла АХТ, е предпочитан терапевтичен подход при пациенти с ранен стадий на болестта.³⁰

Заключение за адювантна химиотерапия при невроендокринен карцином на маточна шийка. При пациентки с ранен или локорегионално авансирал гребноклетъчен NECC след дефинитивно локорегионално лечение (хирургия или лъчехимиолечение) може да се обсъди добавяне на адювантна химиотерапия, базирана на *platinum* и *etoposide* поради данни за подобряване на преживяемостта.

Заключение

Пациентки с ранен КМШ са обект на хирургия или дефинитивно ЛХЛ според стадий на болестта, хистология, предпочитания на пациентката и допълнителни клинични фактори. Един от най-токсичните клинични сценарии е провеждане на начална хирургия със следоперативна оценка, изискваща обсъждане за адювантно ЛЛ. Избягване на тази ситуация е цел на начално предоперативно клинично и образно стадиране на болестта – преминаване към хирургия се обсъжда при липса на предоперативни индикации за ЛЛ. Това е и една от многото причини в съвременното онкологично мислене да навлязат все по-широко неоадювантна ХТ и биопсия на сентинелни лимфни възли. Те са все още в процес на развитие, но са част от рутинната съвременна клинична практика. При пациентки с ранен КМШ с междинен и висок риск след радикална хирургия самостоятелно ЛЛ или ХТ остават алтернативи в адювантен аспект. При пациентки с локално или локорегионално авансирала болест след дефинитивно ЛХЛ би могло да се обсъжда добавяне на АХТ, особено при засягане на параметрици и дистално на тазова стена (стадий IIIB), но не и като рутинна клинична практика.

Литература

1. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33: 649-666.

2. Caruso G, Wagar MK, Hsu HC, et al. Cervical cancer: A new era. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34: 1946-1970.
3. Diaz ES, Aoyama C, Baquing MA, et al. Predictors of residual carcinoma or carcinoma-in situ at hysterectomy following cervical conization with positive margins. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 76-80. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.11.019.
4. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 177-183. doi: 10.1006/gyno.1999.5387.
5. Shimada M, Tokunaga H, Kobayashi H, et al. Perioperative treatments for stage IB–IIB uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50 (2): 99-103. doi: 10.1093/jjco/hyz200.
6. Cibula D, Akilli H, Jarkovsky J, et al. Role of adjuvant therapy in intermediate-risk cervical cancer patients – Subanalyses of the SCCAN study. *Gynecol Oncol* 2023; 170: 195-202.
7. Levinson K, Beavis AL, Purdy C. Beyond sedlis – a novel histology-specific nomogram for predicting cervical cancer recurrence risk: an NRG/GOG ancillary analysis. *Gynecol Oncol* 2021; 162: 532-538; doi:10.1016/j.ygyno.2021.06.017.
8. Kinjo Y, Matsuura Y, Ohguri T. Retrospective analysis of prognosis using the gynecology oncology group score of stage IB-IIA node negative uterine cervical cancer after radical hysterectomy and trachelectomy. *Mol Clin Oncol* 2022; 16: 105; doi:10.3892/mco.2022.2538.
9. Cibula D, Akilli H, Jarkovsky J, et al. Role of adjuvant therapy in intermediate-risk cervical cancer patients - subanalyses of the SCCAN study. *Gynecol Oncol* 2023; 170: 195-202; doi:10.1016/j.ygyno.2023.01.014.
10. Cibula D, Borčinová M, Kocian R, et al. CERVANTES: an international randomized trial of radical surgery followed by adjuvant (chemo) radiation versus no further treatment in patients with early-stage, intermediate-risk cervical cancer (CEGOG-CX-05; ENGOT-CX16). *Int J Gynecol Cancer* 2022; 32: 1327-1331. doi:10.1136/ijgc-2022-003918
11. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05277688>.
12. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01101451>.
13. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04723875>.
14. Jhingran A. Adjuvant chemotherapy following concurrent chemoradiation (CRT) in patients with high-risk early-stage cervical carcinoma following radical hysterectomy: results of NRG oncology/RTOG 0724/GOG0724. *JCO* 2024; 42 (16): 5504. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5504.
15. Kim H, Park W, Kim YS, et al. Chemoradiotherapy is not superior to radiotherapy alone after radical surgery for cervical cancer patients with intermediate-risk factor. *J Gynecol Oncol* 2020; 31: e35.
16. Zhou Y, Wang W, Tang J, et al. Comparison of outcomes between early-stage cervical cancer patients without high-risk factors undergoing adjuvant concurrent chemoradiotherapy and radiotherapy alone after radical surgery. *BMC Cancer* 2024; 24: 548.
17. Guo Q, Wang R, Jin D, et al. Comparison of adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy in early-stage cervical cancer patients with intermediate-risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2022; 61: 15-23.
18. Zhang YF, Fan Y, Zhang P, et al. Cervical cancer recurrence and patient survival after radical hysterectomy followed by either adjuvant chemotherapy or adjuvant radiotherapy with optional concurrent chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 823064.
19. Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7428-7436. doi: 10.1200/JCO.2004.00.3996.
20. Lee KB, Shim SH, Lee JM. Comparison between adjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy after radical surgery in patients with cervical cancer: A meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2018; 29 (4): e62. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e62.
21. Toita T, Mitsuhashi N, Teshima T, et al. Postoperative radiotherapy for uterine cervical cancer: results of the 1995–1997 patterns of care process survey in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 99-103. doi: 10.1093/jjco/hy014.
22. Ripepi C, Cracco F, Ricci G, et al. Adjuvant therapy in “intermediate-risk” early-stage cervical cancer: To treat or not to treat? Systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2025; 17 (8): 1320. <https://doi.org/10.3390/cancers17081320>.
23. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105 (2): 103-104. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.02.012.
24. Mileschkin LR, Moore KN, Barnes EH, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): An international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24:468-482; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00147-X) and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103-104.

25. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1678-1685.
26. Rindi G, Klimstra, DS Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: An International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol* 2018; 31: 1770-1786. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y>
27. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2018; 18 (1): 530. doi: 10.1186/s12885-018-4447-x.
28. Zivanovic O, Leitao MM Jr, Park KJ, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2009; 112 (3): 590-593. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.11.010.
29. Ishikawa M, Kasamatsu T, Tsuda H, et al. Prognostic factors and optimal therapy for stages I-II neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix: A multi-center retrospective study. *Gynecol Oncol* 2018; 148 (1): 139-146. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.10.027.
30. Pei X, Xiang L, Ye S, et al. Cycles of cisplatin and etoposide affect treatment outcomes in patients with FIGO stage I-II small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2017; 147 (3): 589-596. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.022.

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

**ПОВТОРНО ОБЛЪЧВАНЕ (РЕОБЛЪЧВАНЕ)
ПРИ РЕЦИДИВИРАЩА БОЛЕСТ**

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

доц. д-р Веселин Попов, дм

УМБАЛ *Св. Георги* – Пловдив
Медицински университет – Пловдив

ПОВТОРНО ОБЛЪЧВАНЕ (РЕОБЛЪЧВАНЕ) ПРИ РЕЦИДИВИРАЩА БОЛЕСТ

доц. д-р Веселин Попов, д-м

УМБАЛ Св. Георги – Пловдив
Медицински университет – Пловдив

ОБЗОР

Рецидивите след дефинитивна терапия на карцином на маточна шийка (КМШ) остават сериозно предизвикателство в онкологичната практика. Честотата им след първично лечение достига до 60%, докато след адювантно лъчелечение рецидиви в облъченото поле – до 40%, особено при напреднали стадии (FIGO III-IV) и неблагоприятни хистопатологични характеристики. Повторното облъчване (реоблъчване) е една от възможностите за лечение, особено при невъзможност за хирургична интервенция. Разнообразието от лъчетерапевтични техники като високодозова интерстициална брахитерапия (HDR-ISBT), имплантация на радиоактивни семена (PRSI), стереотактична радиохирургия (SBRT) и модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT) значително разшириха възможностите за селективно и ефективно повторно облъчване. Въпреки обнадеждаващите резултати са необходими големи проспективни проучвания за стандартизация и определяне на оптималния подход. Най-общо, повторното облъчване може да предложи шанс за контрол и симптоматично облекчение при подбрани пациенти с рецидивиращ КМШ.

Увод

Карциномът на маточната шийка (КМШ) е четвъртото по честота злокачествено заболяване при жени в световен мащаб. Въпреки напредъка в профилактиката (HPV-ваксинация), скрининга и лечението, рецидивите след първична терапия достигат до 60% според стадия и метода на лечение. При пациентки, лекувани първоначално с лъчехимиолечение, до 40% могат

да развият рецидив в облъченото поле. От тях приблизително половината се развиват в рамките на 2 години от първоначалната терапия.¹ При пациенти, вече преминали лъчелечение, възможностите за повторна интервенция са ограничени поради риск от тежка токсичност като фистули, некроза и увреждане на съседни органи. Напредъкът в технологиите на облъчване позволява по-прецизно таргетиране на туморите и ограничаване на експозицията върху околната зграда

тъкан. Индивидуализираният подход, базиран на клиничните характеристики на пациента, размера и локализацията на рецидива, е от съществено значение. Типът рецидив (централен или периферен) силно повлиява прогнозата и избора на лечение. Централните рецидиви, ограничени до влагалищния купол, са по-подходящи за повторно облъчване в сравнение с периферните, обхващащи тазовата стена или лимфните възли.¹

Клинични доказателства

Високодозова интерстициална брахитерапия (HDR-ISBT). Това е предпочитан метод при централен тазов рецидив, особено при пациенти, при които анатомичните условия не позволяват използване на стандартна интракавитарна брахитерапия. Прилага се при обемни тумори, инфилтриращи параметриите или влагалищната стена. Методът включва прецизно поставяне на апликатори директно в туморната тъкан, позволявайки доставянето на висока доза с отлична конформалност, като едновременно се щадят околните здрави структури. Данни от множество ретроспективни проучвания демонстрират благоприятни резултати. *Mabuchi et al.* (2014) съобщава за 52 пациенти с централен рецидив, при които 5-годишната обща преживяемост (ОП) е 52.6%, а локалният контрол (ЛК) е 76.9% при доза от 42 Gy на 7 фракции.³ *Umezawa et al.* (2018) съобщават 2-годишен ЛК от 51.8% и ОП от 60.8% при EQD2 доза от 62.5 Gy.⁴ *Mahantshetty et al.* също отбелязват 2-годишен ЛК от 44% и 52% ОП при 30 пациентки.⁵

Въпреки ефективността, токсичността е съществен фактор: честотата на *степен* ≥ 3 късни токсичности в посочените проучвания варира между 13% и 23%, включително фистули, ректални и уринарни усложнения. Фатални усложнения са редки, но съществуват единични доклади за постимплантационна чревна непроходимост с летален изход. Идентифицирани са няколко значими прогностични фактора. Наличието на туморен обем ≥ 4 cm се свързва с по-нисък ЛК и по-лоша преживяемост. Интервал между двете облъчвания под 12 месеца също се счита за неблагоприятен

прогностичен белег. Хематологични параметри като хемоглобин < 125 g/L преди започване на терапията показва корелация с по-нисък терапевтичен отговор. Кумулативна доза от поне 40 Gy EQD2 е необходима за постигане на ефективен ЛК.

Стереотактична радиохирургия (SBRT).

Това е техника, която намира приложение при рецидив в лимфни възли или в странична тазова стена, при които е нужна висока доза в ограничен обем. Техниката позволява доставяне на високи дози в 3-5 фракции, като предпазва околните органи чрез стръмни градиенти. Систематичен преглед на 7 проучвания на *Pontoriero et al.* (2023) включва 157 пациенти с рецидивиращи гинекологични тумори, подложени на SBRT. Резултатите показват 2-годишна ОП от 52.7% (95% CI 0.372-0.651) и ЛК от 75.7% (95% CI 0.614-0.852), като токсичност *степен* ≥ 3 е едва 8.7%.² Прилагане на SBRT позволява прецизно облъчване на малки обеми, особено когато брахитерапията не е приложима.

В преглед State-of-the-Art Review от 2022 г. са обобщени резултатите от 4 ретроспективни проучвания с общо 100 пациенти с метастатични лимфни възли в абдоминалната област, както и данни от едно проучване за централен рецидив.¹ Прилаганите методи варирали – SBRT е използвана както като самостоятелен метод, така и като свръхдозизиране след перкутанно лъчелечение, със или без химиотерапия. Приложените дози също се различават, като BED е в диапазон 79-89 Gy. Отчетената токсичност е минимална – единични случаи на късни лъчеви реакции *степен* 3/4. Заключениеето на авторите е, че SBRT не може да замести брахитерапията, но е подходяща като първа линия спасително лечение или за свръхдозизиране, когато брахитерапия не е възможна.⁶ При нодални рецидиви SBRT се определя като метода с най-ниска токсичност.

Модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT). Този метод позволява висока *степен* на конформалност на дозовото разпределение. Особено е подходящ при рецидиви в централна тазова област, когато други техники са неприложими. *Kang et al.* (2023) анализират 22 пациентки, третирани с IMRT.

Общата преживяемост след една и 2 години е съответно 68.2% и 25%, а локорегионалната преживяемост без прогресия (ПБП) – 36.8% и 30.7%. Около 90% от симптоматичните пациенти съобщават за облекчаване на болката или вагиналното кървене. Въпреки това токсичност *степен 3* се наблюдава при 18.2%, като включва ректовагинални и везиковагинални фистули.⁷ Прогностичният анализ подчертава значението на няколко фактора. Пациентки с GTV под 50 cm³ имат значително по-добра ОП и АК. Интервал между двете облъчвания ≥ 6 месеца корелира с по-нисък риск от прогресия, а постигнат терапевтичен отговор (пълен или частичен – CR, PR) е силен предиктор за продължителност на живота.

Перманентна имплантация на радиоактивни семена (PRSI). Представлява нискодозова форма на интерстициална брахитерапия, при която чрез еднократно поставяне най-често на ¹²⁵I се осигурява продължително облъчване на тумора. Методът е особено приложим при периферни тазови рецидиви, включително рецидиви в тазова стена и лимфни възли, и е алтернатива за пациентки, неподходящи за хирургия или HDR-ISBT. При централни рецидиви съществува риск от миграция на източниците, особено ако се поставят във влагалищна лигавица, което затруднява приложението му в тази анатомична зона.

Проспективно изследване на Wang *et al.* е проведено при 62 пациентки с рецидивиращ КМШ след операция. Пациентките са рандомизирани в групи за имплантация на семена с ¹²⁵I (n = 30) и едновременно лъчехимиолечение (n = 32). Локалният контрол на един, 3, 6 и 12 месеца е по-висок при имплантация на ¹²⁵I-семена в сравнение с едновременно лъчехимиолечение – съответно 76.7% срещу 65.6%, 80.0% срещу 65.5%, 83.3% срещу 62.5% и 86.7% срещу 71.9%. Медианата на ОП е 4.34 срещу 3.59 години, а 1-, 2-, 3-, 4- и 5-годишната ОП е съответно 96.7% срещу 81.3%, 93.3% срещу 71.9%, 86.7% срещу 62.5%, 71.9% срещу 56.3% и 65.6% срещу 53.1%.⁸

Han *et al.* съобщават за 17 пациентки с рецидивиращ КМШ, при които е проведена комбинатор-томографски (КТ)-направлявана имплан-

тация на ¹²⁵I-семена с медиана на проследяване 9.5 месеца.⁹ От тях 6 пациентки са с пълен отговор, 4 – с частичен отговор, а при 7 е установено прогресиращо заболяване. Клиничната ефективност е 58% (10/17). Не са регистрирани усложнения от радиационно увреждане. Шестмесечната и едногодишната преживяемост са съответно 74.8% и 18.3%. В сравнение с пациентките, които не са отговорили ефективно на имплантацията, тези с ефективен отговор имат по-дълга преживяемост (медиана 10.4 срещу 7.2 месеца), като разликата е статистически значима ($p = 0.038$).

Китайският консенсус от 2021 г. определя PRSI като подходяща опция за латерални или дълбоко разположени тазови рецидиви при пациенти с добър пърформанс статус (PS). Методът се характеризира с висока локална доза, кратък обхват на радиация и щадене на нормалните тъкани. Препоръчва се прилагане под КТ-навигация с 3D-шаблони. Все още липсват проспективни проучвания, но наличните данни показват добра безопасност и локален контрол.¹⁰

Сравнение между техниките. HDR-ISBT е „златен стандарт“ при централен рецидив; високи дози, добър локален контрол, но с риск от токсичност. SBRT е подходяща при малки обеми и когато брахитерапията не е възможна; по-ниска токсичност. IMRT е подходяща при по-големи формации, при които другите техника са неприложими; токсичността е по-изразена, а контролът – по-ограничен. PRSI е иновативен подход за дълбоки или латерални лезии; малко данни, но с добър потенциал.

Прогностични фактори и селекция на пациенти

Ключови фактори за добър отговор са:

- Интервал > 12 месеца между двете облъчвания;
- Туморен диаметър < 4 cm;
- Централна локализация на рецидива;
- Добър PS (ECOG 0-1);
- Липса на фистули и перфорации в анамнезата.

Заклучение

Повторното лъчелечение при рецидив на КМШ се утвърждава като значим компонент от мултимодалното лечение, особено в случаи с добър PS на пациентките и достатъчно дълъг интервал от първичното облъчване. Съществуват редица утвърдени съвременни техники – HDR-ISBT, PRSI, SBRT и IMRT, които позволяват прецизно дозово планиране с минимално увреждане на околните органи. Ефективността на тези методи е добре документирана в множество ретроспективни проучвания с честота на ЛК от над 50% и медиана на ОП между 17 и 32 месеца при избрани популации. Сериозната токсичност остава важен фактор, който трябва да се преценява индивидуално. Усложнения като фистули, радиационен проктит и цистит, макар и редки, изискват внимателно планиране и мониториране. Прогностични фактори като туморен обем, интервал между лъчелеченията, хематологични показатели и предшестваща токсичност трябва да се имат предвид при вземане на решение. Наличието на мултидисциплинарен екип – медицински онколог, лъчетерапевт, хирург и образен диагностик – е от съществено значение за оптималния терапевтичен подход. Необходимостта от допълнителни проспективни проучвания остава висока, за да се уточнят критерии за подбор, оптимални дозови режими и дългосрочни резултати. Повторното облъчване не трябва да се разглежда като терапия на отчаянието, а като реална възможност за куративен подход при подобрени пациентки.

Литература

1. Shen Z, Qu A, Jiang P, et al. Re-irradiation for recurrent cervical cancer: A state-of-the-art review. *Curr Oncol* 2022; 29: 5262-5277. <https://doi.org/10.3390/curroncol29080418>.
2. Pontoriero A, Critelli P, Bosurgi A, et al. Recurrent gynecological tumors in previously irradiated patients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2023; 50 (6): 134. <https://doi.org/10.31083/j.ceog5006134>.
3. Mabuchi S, Takahashi R, Isohashi F, et al. Reirradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy for locally recurrent cervical cancer: A single institutional experience. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 141-148.
4. Umezawa R, Murakami N, Nakamura S, et al. Image-guided interstitial high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent uterine cervical cancer: A single-institution study. *Brachytherapy* 2018; 17: 368-376.
5. Mahantshetty U, Kalyani N, Engineer R, et al. Reirradiation using high-dose-rate brachytherapy in recurrent carcinoma of uterine cervix. *Brachytherapy* 2014; 13: 548-553.
6. Sturdza A, Viswanathan AN, Erickson B, et al. American Brachytherapy Society Working Group Report. *Brachytherapy* 2020; 19: 127-138. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2019.11.008>.
7. Kang HJ, Kwak Y-K, Lee SJ, Kim M. Re-irradiation with IMRT for recurrent cervical cancer. *Medicina* 2023; 59 (6): 1164. <https://doi.org/10.3390/medicina59061164>.
8. Wang R, Zhu J, Yang S, et al. Therapeutic effects and prognostic factors of (125)I brachytherapy for pelvic recurrence after early cervical cancer surgery. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 11356.
9. Han L, Li C, Wang J, et al. Iodine-125 radioactive seed tissue implantation as a remedy treatment for recurrent cervical cancer. *J Cancer Res Ther* 2016; 12 (Supplement): C176-80.
10. Jiang P, Zou L, Wei L, et al. Chinese expert consensus on Iodine125 seed implantation. *Front Oncol* 2021; 11: 700710. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.700710>.

**ИНТРАОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ
ПРИ РЕЦИДИВИРАЩА БОЛЕСТ**

проф. г-р Иглика Михайлова, гм¹
г-р Кирил Желев, гм²

¹УСБАЛО Проф. д-р Иван Черноземски – София

²УМБАЛ Дева Мария – Бургас

ИНТРАОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕЦИДИВИРАЩА БОЛЕСТ

*проф. д-р Иглика Михайлова, дм¹
д-р Кирил Желев, дм²*

¹УСБАЛО Проф. д-р Иван Черноземски – София

²УМБАЛ Дева Мария – Бургас

ОБЗОР

Интраоперативното лъчелечение (ИОЛЛ) е метод, който се прилага при пациенти с рецидивиращ карцином на маточна шийка (КМШ). Съществуващата литература относно приложението му при рецидивиращи гинекологични злокачествени заболявания е ограничена от малкия размер на извадката. Статията анализира кога ИОЛЛ може да се използва за лечение на гинекологични тумори, като се фокусира върху подбора на пациентите, настоящите клинични практики и резултатите от оперативното лечение.

Чрез ИОЛЛ се облъчва целенасочено туморното ложе по време на операция, което се очаква да подобри локалния контрол и да сведе до минимум увреждането на околните тъкани.

Липсва ясно установен протокол за подбор на пациенти. Освен това, ефикасността на ИОЛЛ при различни хистологични подтипове продължава да бъде неясна. Използва се предимно в случаи на рецидивиращи гинекологични злокачествени заболявания, особено при централни и латерални тазови рецидиви, както и в контекста на тазова екзентерация или странично разширена тазова резекция. Хистологично-специфичните резултати варират, като карциномът на ендометриум показва най-високи нива на преживяемост, докато туморите на маточна шийка и вулва показват по-лоши резултати. Настоящата клинична практика е в съответствие с насоките на NCCN, които подкрепят прилагането на ИОЛЛ в случаи на рецидивиращи злокачествени заболявания на маточната шийка, без да има установени препоръки за прилагането му при първични тумори. Необходими са проспективни проучвания, стандартизация на хирургичните граници и включване на ИОЛЛ в минимално инвазивната хирургия.

Увод

Въпреки че лечението на карцином на маточна шийка (КМШ) включва оперативно лечение, лъчелечение и/или химиотерапия, честотата на локални рецидиви варира от 25% до 61%.¹⁻³

При пациентите с рецидив успехът на лечението зависи от местоположението на рецидива, вида на проведеното лечение и времето до появата му. По-конкретно, по-голямата част от случаите са с далечни метастази и/или локални рецидиви и изискват системни лечебни подходи

с химиотерапия, имунотерапия или таргетни агенти. В случаите на локален рецидив на КМШ спасителното лъчелечение или повторната хирургична резекция могат да бъдат приложени с куративна цел.⁴⁻⁹ В случай на изолиран рецидив в таза или ретроперитонеални лимфни възли радикалната онкологична резекция, постигаща чисти резекционни граници, е водещ лечебен подход.¹⁰⁻¹² Добавянето на интраоперативно лъчелечение (ИОЛЛ) към радикална онкологична резекция може да подобри локалния контрол и е използвано при лечение, освен на гинекологични, и на други злокачествени заболявания, като тези на дебело черво, ректум, пикочен мехур, панкреас и др.¹³⁻²⁰ След първоначално проведено лъчелечение ИОЛЛ предлага възможност да се облъчи зоната с най-висок риск от рецидив, като същевременно се щадят здравите тъкани.²¹ Счита се, че тази по-голяма, единична и по-насочена радиационна доза е 2-3 пъти по-ефективна от същата доза, доставена при фракционирано перкутанно лъчелечение.²² Като цяло, ИОЛЛ се използва при пациенти, при които е възможно радикално оперативно лечение, нямат далечни метастази и са с по-висок риск от рецидив (наличие на близки или положителни резекционни граници). Освен това, засягането на латералната тазова стена традиционно се счита за противопоказание за хирургична резекция при рецидивиращ гинекологичен карцином, но с използване на ИОЛЛ може да се очаква постигане на по-голяма радикалност.

Предишни проучвания върху употребата на ИОЛЛ при рецидивиращ КМШ са показали 5-годишна обща преживяемост (ОП), варираща от 14% до 47%.^{13-15, 22, 23} Съществуващата литература е ограничена от малкия размер на извадките от пациенти, подложени на ИОЛЛ, тъй като малко центрове използват метода при гинекологични тумори и малко болни са подхождащи.

Локален контрол

Основна цел на прилагане на хирургичен или лъчелечебен метод е постигане на локален контрол върху тумора. Ако конвенционалните методи на лечение с перкутанно облъчване, химиотерапия и хирургия осигуряват високи

нива на локален контрол, прилагането на ИОЛЛ като компонент на лечението не е необходимо. Еднократното облъчване с прецизни техники за лъчелечение също се очертава като валидна алтернатива при пациенти с метастатично заболяване²⁴ или като потенциално радикално лечение за пациенти с тумори в ранни стадии и с благоприятна прогноза²⁵. Прилагането на високи дози перкутанно облъчване за тумори в коремна и тазова област е ограничено от толеранса на нормалните здрави тъкани и органи.

При пациенти с КМШ парааорталните нодални метастази са най-чести места на рецидиви. Въпреки наличието на парааортални нодални метастази, приблизително 15% до 20% от пациентите се излекуват чрез радикално лъчелечение, използващо перкутанно облъчване с дози от 55 до 60 Gy. При тези дози и техники са докладвани високи нива на усложнения.^{26, 27} Както при карцином на ректум пациентите с рецидивиращ КМШ в таз или парааортална област имат лоша дългосрочна прогноза, като 5-годишната ОП варира от 5% до 30%. Тези пациенти често са били облъчвани преди това и повторното лечение с радикални дози обикновено не е осъществимо предвид ограниченията в толерантността на нормалните тъкани. Когато пациентите имат парааортално или локално рецидивиращо заболяване, прилагането на ИОЛЛ е възможен метод за повишаване на дозата и подобряване на локалния контрол.

При пациентки с локално авансирал или локално рецидивиращ гинекологичен карцином често е засегната тазовата стена, тазовите или парааорталните лимфни възли. Използването на радикална резекция и ИОЛЛ със или без перкутанно облъчване или химиотерапия може да е от полза в сравнение със самостоятелното перкутанно облъчване.

Анализ на Mayo Clinic описва 148 пациенти с първични (23 пациенти) или рецидивиращи (125 пациенти) гинекологични злокачествени заболявания, лекувани с режими, съдържащи ИОЛЛ.²⁸⁻³⁰ Предоперативно или следоперативно перкутанно лъчелечение е проведено при 113 пациенти; 85 (57%) са получили предходно външно облъчване. Петгодишната ОП за всички пациенти е 27%, а 5-годишният процент на локален неуспех

пех е 40%.^{29, 30} При анализ на подгрупи пациенти с R0 или R1 резекция ($n = 115$) имат подобрена 5-годишна ОП в сравнение с пациентите с R2 резекция (31% срещу 13%, $p = 0.01$); пациенти с първичен произход от матка или яйчници имат по-добра преживяемост от тези с цервикални, вагинални и първични овариални тумори (5-годишна ОП – 41% срещу 18%, $p = 0.002$); пациенти без предходно външно облъчване имат по-добра 5-годишна ОП от тези с предходно перкутанно лъчелечение (35 срещу 15%, $p = 0.01$). Честотата на далечните метастази след 5 години е 49% (R0 резекция – 41%, R1/R2 – 63%, $p = 0.04$). По-малко метастази са наблюдавани при пациенти, лекувани с химиотерапевтична схема MVAC (*methotrexat, vinblastine, doxorubicine, cisplatin*).²⁸

Карцином на маточна шийка – локално авансирало заболяване

Няколко изследователи съобщават за режими, съдържащи ИОЛЛ за локално авансирал първичен КМШ. Анализ на Mayo Clinic³¹ на 13 пациенти с локално авансирал КМШ, лекувани с предоперативно перкутанно лъчелечение, последвано от резекция и ИОЛЛ (средно 12.5 Gy) и адювантна химиотерапия при 77%, съобщава за 29% 3-годишна преживяемост и тазов контрол при 69%. Испански изследователи лекуват 31 пациенти с първичен локално авансирал КМШ с 45-Gy перкутанно облъчване с дневна доза 1.8 Gy, последвани от резекция и 12-Gy ИОЛЛ; 10-годишната преживяемост е 58%, а локален контрол е наблюдаван при 93%.³²

Проучване от университета Xian Jiaotong в Китай съобщава за 78 пациенти с плоскоклетъчен КМШ в стадий Пб, които са получили ИОЛЛ по време на хистеректомия и селективна лимфаденектомия. Сравнителна група от 89 пациенти е лекувана едновременно със стандартна терапия без хирургическа намеса. Пациентите, третираны с ИОЛЛ, са получили 20 Gy външно облъчване при 2 Gy дневна фракция, последвано от една до две интракавитарни брахитерапии (HDR лечения) с Ir-192, получавайки 7 Gy на фракция в точка А, последвано от хирургическа намеса и ИОЛЛ с използване на 12-MeV

електрони с дози от 18 до 20 Gy. Пациентите, лекувани със стандартна терапия, са получили 30 Gy перкутанно облъчване на целия таз и още 20 Gy за областта на таза – сплит курс, всички фракции с 2 Gy дневна доза, последвани от 5 до 6 HDR инсерции с Ir-192, доставящи доза от 35 Gy до 40 Gy до точка А. Петгодишната ОП, преживяемост без прогресия (ПБП) и локален контрол при пациенти с ИОЛЛ е съответно 89%, 87% и 96% срещу 73%, 67% и 73% в групата със стандартна терапия ($p < 0.05$). Десетгодишната ОП и локален контрол са съответно 85% и 94% при пациенти, подложени на ИОЛЛ, срещу 55% и 65% при пациенти със стандартна терапия. Пациентите с ИОЛЛ са с по-малко усложнения от страна на ректум и пикочен мехур.³³

Италиански изследователи съобщават резултатите от фаза II проучване, включващо ИОЛЛ като част от мултимодален режим при пациенти в стадий ПА-IVA КМШ.³⁴ Общо 42 пациенти са лекувани с 50.4 Gy перкутанно облъчване с дневна доза от 1.8 Gy и със съпътстваща химиотерапия с *cisplatin* и 5-FU, последвани от радикална хистеректомия и ИОЛЛ (средно 11 Gy; 10-15 Gy). Седем болни не са оперирани поради отказ, прогресия, нерезектабилност и кръвоизлив. За 35-те пациенти с радикална хистеректомия и ИОЛЛ 5-годишната ОП и ПБП са съответно 49% и 46%. Тазов контрол е наблюдаван при 63%, а контролът в полетата на проведено ИОЛЛ е 89%.³⁴

Карцином на маточна шийка – рецидивиращо заболяване

Лечението на пациенти с рецидивиращ КМШ е предизвикателство, особено при тези, лекувани с радикални дози лъчелечение за първично заболяване. В литературата има няколко доклада за лечебни режими, включително хирургия и ИОЛЛ, със или без перкутанно облъчване. Изследователи от Станфорд са оценили 17 пациенти с рецидивиращ КМШ, лекувани с ортоволтно ИОЛЛ (средно 11.5 Gy). Процентът на локални рецидиви, преживяемост без далечни метастази и болест-специфична преживяемост (БСП) на 5-та години е съответно 45%, 60% и 46%.³⁵ Серия от Университета на Вашингтон

включва 22 пациенти с рецидивиращ КМШ; дозите ИОЛЛ варират от 14 Gy до 27.8 Gy, като 12 пациенти са с R2 резекции, с R1 или близо R0 при 10 пациенти. Постигнатият локален контрол на 5-та година е 48%, а БСП е 48%. Периферна невропатия е наблюдавана при 32%.³⁶

Испански изследователи съобщават за 36 пациенти с рецидивиращ КМШ, лекувани с ИОЛЛ (средно 15 Gy).³² Пациентите, които преди това не са облъчвани, обикновено са били лекувани с предоперативен перкутанно лъчелечение до 45 Gy при дневна доза 1.8 Gy с едновременно приложение на *cisplatin* и 5-FU. Пациентите, които преди това са облъчени, са претърпели незабавна резекция или химиотерапия, ако са били неоперабилни. Десетгодишната честота на локален контрол на КМШ (в рамките на областта на проведеното ИОЛЛ) е 47%, контролът в тазовата и парааортната област е 42%, а 10-годишната ОП е наблюдавана при 14%. Факторите, влияещи неблагоприятно върху КМШ, включват параметрални граници, макроскопска остатъчна болест и засягане на тазови лимфни възли. Пациентите с два или повече рискови фактора са с 10-годишна честота на КМШ от 0% и няма преживели с R2-резекция за 10-годишно проследяване. Шест от 36 (17%) пациенти са изпитали неврологична болка, която е отшумяла след няколко месеца. Всички неуспехи в областта на ИОЛЛ са възникнали едновременно с рецидив в таза или далечни метастази.³²

Противно на относително благоприятните резултати, докладвани в повечето серии, френски многоинституционален анализ установява относително ниска преживяемост и локален контрол с ИОЛЛ. Седмдесет пациенти са лекувани в 7 центъра само с ИОЛЛ (40 пациенти) или с ИОЛЛ плюс перкутанно облъчване (30 пациенти) в допълнение към хирургично лечение. Тазовата стена е засегната в 80% от случаите, а резекцията е макроскопски пълна само при 47% от пациентите. Дозите на ИОЛЛ варират от 10 Gy до 30 Gy с медиана от 18 Gy при пациенти с R0-R1-резекции и 19 Gy при пациенти с R2-резекции. Локален контрол е постигнат само при 21%, а 5-годишната преживяемост е 8%.³⁷

Серия от Mayo Clinic включва 73 пациенти с рецидивиращ КМШ, лекувани с ИОЛЛ със

средна доза от 17.5 Gy. Перкутанно облъчване е проведено (с доза средно 45 Gy) при 66% от пациентите, а 48% са получили периоперативна химиотерапия. Медианата на ОП е 17 месеца с 25% ОП, наблюдавана за период от 3 години. Тригодишната кумулативна честота на централен, локорегионален и отдалечен рецидив е съответно 23%, 39% и 44%. При мултивариационен анализ централният и локорегионален контрол са свързани с тазова екзентерация и използване на перкутанно облъчване. Наличие на R2-резекцията е свързана с по-висок риск от далечени метастази и по-лоша преживяемост. Рецидивите в рамките на 6 месеца от първичната диагноза са свързани с лоша преживяемост и нито един пациент, лекуван в рамките на 6 месеца от първичната диагноза, не е преживял 3 години. Известна степен на периферна невропатия е наблюдавана при 19% от пациентите.³¹

Стандарти и процедура

Процедурата по изпълнение на ИОЛЛ изисква тясно сътрудничество между екип от гинеколози, лъчетерапевти и медицински физици.

Хирургична фаза. Извършва се максимално радикална циторедуктивна хирургия с цел премахване на целия вид тумор.

Подготовка за ИОЛЛ. След отстраняване на тумора здравите органи се предпазват и отместват от зоната, която ще бъде облъчена, с помощта на специални екрани. Избира се подходящ по размер и форма апликатор, който се поставя директно върху рисковата зона (туморното ложе).

Облъчване. Мобилният линейен ускорител се позиционира и се прилага еднократна висока доза (обикновено 10-20 Gy). Самата процедура на облъчване трае няколко минути.

Завършване на операцията. След приключване на лъчелечението апликаторът се отстранява и хирургичната интервенция се завършва по стандартен начин.

Бъдещи възможности

Поради високата честота на далечни метастази, наблюдавани при пациенти с карциноми на женски гениталии с микроскопска и мак-

роскопска остатъчна болест след резекция, е необходима оценка на по-нови режими за лекарствено лечение. Изследването на нови химиотерапевтични и таргетни биологични агенти може да е обещаващо за подобряване на честотата на далечени метастази и преживяемостта.

Заклучение

Прилагане на ИОЛЛ в комбинация с радикална хирургия представлява важна терапевтична стратегия при лечението на рецидивиращ КМШ. Този подход позволява прилагане на високо ефективна доза облъчване директно в зоната на най-висок риск, минимизирайки увреждането на околните здрави тъкани.

Налице са и определени рискове от процедурата, но клиничните проучвания демонстрират, че при добре подбрани пациенти ИОЛЛ може значително да подобри локалния контрол. Ключови фактори за успех са добро общо състояние на пациента ECOG 0, 1 и постигането на R0-хирургична резекция на тумора. Бъдещи изследвания ще продължат да оптимизират критериите за подбор на пациенти и комбинираните терапевтични режими с цел подобряване на прогнозата.

Литература

1. Rütten H, Verhoef C, van Weelden WJ, et al. Recurrent endometrial cancer: Local and systemic treatment options. *Cancers* 2021; 13: 6275.
2. Shen Z, Qu A, Jiang P, et al. Re-irradiation for recurrent cervical cancer: A state-of-the-art review. *Curr Oncol* 2022; 29: 5262-5277. doi: 10.3390/curroncol29080418.
3. Kasamatsu T, Onda T, Yamada T, Tsunematsu R. Clinical aspects and prognosis of pelvic recurrence of cervical carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 89: 39-44.
4. de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): Patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1273-1285.
5. Arden JD, Gruner MF, Vu CC, et al. Outcomes after salvage radiation therapy for recurrent endometrial cancer in patients with no prior adjuvant therapy: An institutional review. *Adv Radiat Oncol* 2020; 5: 1240-1247.
6. Kim HJ, Chang JS, Koom WS, et al. Radiotherapy is a safe and effective salvage treatment for recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2018; 151: 208-214.
7. Hardarson HA, Heidemann LN, Depont Christensen R, et al. Vaginal vault recurrences of endometrial cancer in non-irradiated patients – Radiotherapy or surgery. *Gynecol Oncol Rep* 2015; 11: 26-30.
8. Francis SR, Ager BJ, Do OA, et al. Recurrent early stage endometrial cancer: patterns of recurrence and results of salvage therapy. *Gynecol Oncol* 2019; 154: 38-44.
9. Restaino S, Dinoi G, La Fera E, et al. Recurrent endometrial cancer: which is the best treatment? Systematic review of the literature. *Cancers* 2022; 14: 4176.
10. Dhanis J, Blake D, Rundle S, et al. Cytoreductive surgery in recurrent endometrial cancer: a new paradigm for surgical management? *Surg Oncol* 2022; 43: 101811.
11. Chiva LM, Lapuente F, González-Cortijo L, et al. Surgical treatment of recurrent cervical cancer: State of the art and new achievements. *Gynecol Oncol* 2008; 110: S60-S66.
12. Awtrey CS, Cadungog MG, Leitao MM, et al. Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 480-488.
13. Tran PT, Su Z, Hara W, et al. Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 504-511.
14. Garton GR, Gunderson LL, Webb MJ, et al. Intraoperative radiation therapy in gynecologic cancer: Update of the experience at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 839-843.
15. Backes FJ, Billingsley CC, Martin DD, et al. Does intra-operative radiation at the time of pelvic exenteration improve survival for patients with recurrent, previously irradiated cervical, vaginal, or vulvar cancer? *Gynecol Oncol* 2014; 135: 95-99.
16. Elashwah A, Alsuhaibani A, Alzahrani A, et al. The use of intraoperative radiation therapy (IORT) in multimodality management of cancer patients: A single institution experience. *J Gastrointest Cancer* 2023; 54: 433-441.

17. Biete A, Oses G. Intraoperative radiation therapy in uterine cervical cancer: A review. *Rep Pract Oncol Radiother* 2018; 23: 589-594.
18. Krempien R, Roeder F. Intraoperative radiation therapy (IORT) in pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 2017; 12: 8.
19. Krenkli M, Pisani C, Deantonio L, et al. Intraoperative radiotherapy in gynaecological and genito-urinary malignancies: Focus on endometrial, cervical, renal, bladder and prostate cancers. *Radiat Oncol* 2017; 12: 1-10.
20. Ebad Ali SM, Abbasi AN, Zahoor N. Outcomes of intraoperative radiotherapy (IORT) for spinal tumours. *J Ayub Med Coll Abbottabad Pak* 2022; 34: 183-191.
21. Llewelyn M, Taylor A. Re-irradiation of cervical and endometrial cancer. *Curr Opin Oncol* 2017; 29: 343-350.
22. Backes FJ, Martin DD. Intraoperative radiation therapy (IORT) for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 449-456.
23. Dowdy SC, Mariani A, Cliby WA, et al. Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: Technique and analysis of outcomes. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 280-286.
24. Greco C, Zelefsky MJ, Lovelock M, et al. Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79 (4): 1151-1157.
25. Schmidt C. Early breast cancer: single dose of radiation during surgery gains support. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (17): 1304-1309.
26. Tewfik HH, Buchsbaum HJ, Latourette HB, et al. Para-aortic lymph node irradiation in carcinoma of the cervix after exploratory laparotomy and biopsy-proven positive aortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8 (1): 13-18.
27. Piver MS, Barlow JJ. High dose irradiation to biopsy confirmed aortic node metastases from carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1977; 39 (3): 1243-1246.
28. Haddock MG, Petersen IA, Webb MJ, et al. IORT for locally advanced gynecological malignancies. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 31: 256-259.
29. Haddock MG, Petersen IA, Webb MJ, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced gynecological (GYN) malignancies. [Presented before the 3rd International ISORT Meeting, Aachen, Germany. ISORT Abstract 5.555] 2002.
30. Haddock MG. Intraoperative radiation therapy for locally advanced gynecologic malignancies. ISORT 2005 Proceedings; personal communication.
31. Barney BM, Petersen IA, Dowdy SC, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy (IOERT) in the management of locally advanced or recurrent cervical cancer. *Radiat Oncol* 2013; 8 (1): 80 [PMCID: 3641982].
32. Martinez-Monge R, Jurado M, Aristu JJ, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy during radical surgery for locally advanced and recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82 (3): 538-543.
33. Liu Z, Gao Y, Soong YL, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy for primary treatment of stage IIB cervical cancer: A retrospective study. *J Int Med Res* 2012; 40 (6): 2346-2354.
34. Giorda G, Boz G, Gadducci A, et al. Multimodality approach in extra cervical locally advanced cervical cancer: Chemoradiation, surgery and intra-operative radiation therapy. A phase II trial. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37 (5): 442-447.
35. Tran PT, Su Z, Hara W, et al. Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (2): 504-511.
36. Stelzer KJ, Koh WJ, Greer BE, et al. The use of intraoperative radiation therapy in radical salvage for recurrent cervical cancer: outcome and toxicity. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (6): 1881-1886.
37. Mahe MA, Gerard JP, Dubois JB, et al. Intraoperative radiation therapy in recurrent carcinoma of the uterine cervix: report of the French intraoperative group on 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34 (1): 21-26.

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

**ПРЕЦИЗИРАНИ СИСТЕМНИ СТРАТЕГИИ,
ОСНОВАНИ НА МОЛЕКУЛЯРНИ ТАРГЕТИ**

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

**г-р Радослав Мангалджиев¹
доц. г-р Ася Консулова, дм²**

¹СБАЛОЗ Проф. г-р Марин Мушмов – София

²УСБАЛО Проф. г-р Иван Черноземски – София

ПРЕЦИЗИРАНИ СИСТЕМНИ СТРАТЕГИИ, ОСНОВАНИ НА МОЛЕКУЛЯРНИ ТАРГЕТИ

*д-р Радослав Мангалджиев¹
доц. д-р Ася Консулова, дм²*

¹СБАЛОЗ Проф. д-р Марин Мушмов – София

²УСБАЛО Проф. д-р Иван Черноземски – София

ОБЗОР

Хирургичното лечение е основен метод при ранни стадии на карцином на маточна шийка (КМШ), като варира от конизация и проста хистеректомия до радикална хистеректомия или радикална трахелектомия с тазова лимфа дисекция. Лъчехимиолечението е стандарт за поведение при локално напреднал КМШ (стадий IB3-IVA) и включва седмично приложение на *cisplatin*, комбинирано с перкутанно лъчелечение, последвана от брахитерапия. През последните години основния интерес е насочен към лечение на напреднал и рецидивиращ/метастичен КМШ, използвайки комбинирани химиотерапевтични режими, заедно с имунотерапия и различни таргетни медикаменти. В този обзор са разгледани както нови, така и понастоящем одобрили таргетни терапии и имунотерапевтични средства за лечение на напреднал и рецидивиращ КМШ.

Увод

Карциномът на маточна шийка (КМШ) е четвърти най-често диагностициран рак при жени в световен мащаб с над 569 000 случая и приблизително 311 000 смъртни случая, свързани със заболяването, през 2018 г. според Световната здравна организация (WHO). В международен план КМШ е втора водеща причина за смъртност от рак при жени на възраст 20-39 години и продължава да е причина за над 8 милиона инвалидизирани и загубени години животно.¹⁻³ Основните рискови фактори включват анамнеза за инфекция с човешки папиломавирус (HPV), ранен сексуален дебют, множество сексуални партньори, високорисково сексуално

поведение, имуносупресия, анамнеза за полово предавани инфекции (ППИ), вулварна или вагинална дисплазия и анамнеза за мюломнопушене. Продължителността и количеството изпушени мюломневи продукти се свързва с двоен риск от високостепенна дисплазия на долни генитални пътища при негативен HPV статус, като е доказано, че спирането на мюломнопушене води до 9-кратно снижение на риска. Освен това липсата на скрининг е значителен рисков фактор.⁴

Таргетна терапия

Моноклоналното антитяло *bevacizumab* функционира чрез свързване с извънклетъчния съдов ендотелен растежен фактор А (VEGF-A).

При КМШ този процес е значим поради установената свръхпродукция на VEGF от раковите клетки, което води до пролиферация на ендотелни клетки и по-лоша прогноза поради повишена васкуларизация на тумора.^{5,6} Проучване GOG240 доказва, че добавяне на *bevacizumab* към комбинирана химиотерапия с *topotecan* + *paclitaxel* или *cisplatin* + *paclitaxel* значимо увеличава средното време на обща преживяемост (ОП) (16.8 срещу 13.3 месеца, $p = 0.007$) и подобрена степен на обективен отговор (СОО) (48% срещу 36%) при пациенти с КМШ в сравнение с тези, получаващи само химиотерапия.⁷ Въпреки своята ефикасност и поносимост, терапията с *bevacizumab* е свързана с някои рискове – най-често артериална хипертония, дължаща се на вазоконстрикция чрез инхибиране на азотно-кислородната синтеза и ендотелна дисфункция, като същевременно играе роля в повишаване на артериалното налягане чрез намаляване на бъбречната екскреция на натрий. От това бъбречно увреждане също е съобщавана протеинурия. Задната обратима енцефалопатия е рядък, но обратим страничен ефект от терапията и е свързана с главоболие, гърчове, загуба на зрение и повръщане. Стомашночревни (GI) перфорации, образуване на ректовагинална фистула, везиковагинална фистула или на не-GI фистули, кръвоизлив и тромбоемболични събития са редки, но потенциално фатални странични ефекти от терапията с *bevacizumab*.^{8,9}

Други VEGF/VEGFR-инхибитори са изследвани при пациенти с авансирал или метастатичен КМШ. Проучването CIRCCa е фаза II рандомизирано, двойно слъпо, плацебо контролирано проучване, което демонстрира значителна ефикасност, когато *cediranib* (мощен тирозин-киназен инхибитор на VEGFR1, 2 и 3) е добавен към химиотерапия с *paclitaxel* + *carboplatin*, показвайки медиана на преживяемост без прогресия (ПБП) от 8.1 срещу 6.7 месеца.¹⁰ Въпреки това, не е установена разлика в ОП между групите със *cediranib* и плацебо, а лечението е съпроводено с повишаване на токсичните ефекти. Въпреки че *cediranib* не води до полза за нелекувани пациенти, той може да се използва като алтернатива след прогресия на *bevacizumab*.

Изследват се не-VEGF-зависими инхибитори на ангиогенезата, като инхибиторите

на ангиопоетиновата ос *apatinib*, *trebananib* и *anlotinib*, както и средства, разрушаващи съдовата система, насочени към съществуващата туморна съдова структура.¹¹ *Apatinib* е нов тирозин-киназен инхибитор, насочен към туморната ангиогенеза, и е показан като втора линия на лечение за пациенти с авансирал или метастатичен КМШ, демонстрирайки СОО от 15.0%.¹²

Една от най-честите терапевтични цели за КМШ е EGFR. Фаза II проучване MITO CERV-2 оценява ефикасност на *cetuximab* (моноклонално анти-EGFR антитяло), комбиниран с *paclitaxel* + *carboplatin* при лечението на пациенти с авансирал или метастатичен КМШ.¹³ Въпреки че не е установена полза за ОП при всички участници, пълна ремисия (CR) е наблюдавана при 27% от пациентите без *PIK3CA*-мутации и при нито един от пациентите с една или повече *PIK3CA*-мутации, което предполага корелация между тези биомаркери и резистентност към *cetuximab*. Възможността за таргетни терапии, фокусирани към PI3K/Akt/mTOR, RAS/RAF/MEK/ERK пътищата на сигнална трансдукция, свързани с цервикалната карциногенеза, както и дефицитът на хомоложна рекомбинация (HRD) изисква допълнителни клинични доказателства.¹⁴

Имунотерапия (анти-PD-1/ PD-L1, CTLA-4)

Оста на рецептор на програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1) и лиганд 1 на програмирана клетъчна смърт (PD-L1) се е доказала като цел в терапията на рака. Когато PD-1 върху Т-клетките се свързва с PD-L1 върху клетките гостоприемници, възпалителният отговор, иницииран от Т-клетките в отговор на антиген, се блокира. Този процес е еволюционна защита за предпазване от аутоимунни реакции. Различни видове рак използват този механизъм в своя полза, като свръхекспресират PD-L1 в опит да предотвратят елиминиране на раковите клетки от имунната система. Моноклоналните анти-PD-1 и анти-PD-L1 антитела, по-известни като имунни чекпойнт инхибитори (ИЧИ), нарушават взаимодействието PD-1/PD-L1 и водят до насочен CD8+ CTL отговор срещу PD-L1-позитивни туморни клетки.¹⁵ Ин-

интересно е, че протеинът E7 на HPV 16 изглежда играе роля в повишената експресията на PD-L1, извън другите му онкогенни ефекти.¹⁶ Във фаза II проучване KEYNOTE-158 монотерапия с *pembrolizumab* (200 mg) показва ORR от 14.6% (95% CI 7.8-24.2%), като 83.7% от пациентите в проучването (общо 98 пациенти) са с PD-L1-позитивни тумори. Всеки пациент, който е отговорил на терапия с *pembrolizumab*, е с PD-L1-позитивен тумор. При тези пациенти средната ПБП е 2.1 месеца (95% CI 2.1-2.3 месеца). Освен това популацията с PD-L1-позитивни тумори демонстрира увеличение на средното време на ОП (11 срещу 9.4 месеца) и увеличение както на 6-месечната (80.2% срещу 75.2%), така и на 12-месечната (47.3% срещу 41.4%) очаквана ОП в сравнение с популацията с PD-L1-негативни тумори.¹⁷

Правен е опит за комбиниране на анти-PD-1/PD-L1 имуноterapiи с други високоефективни медикаменти с цел синергизъм. Неотдавнашно фаза II клинично изпитване NCT02921269 използва *atezolizumab* + *bevacizumab* в комбинация и не потвърждава наличие на синергичен ефект. В това проучване е потвърден СОО от 0% и медиана на ПБП от 2.9 месеца (95% CI 1.8-6.0).¹⁸

Предстоящо фаза III клинично изпитване CALLA планира да изследва ефикасност на *durvalumab* + химиолъчелечение при пациенти с КМШ с цел да даде представа дали подобна комбинирана терапия засилва имуногенността чрез повишена клетъчна смърт и антигенно представяне.¹⁹

Фаза III проучване KEYNOTE-826 изследва употребата на комбинирана терапия с *pembrolizumab* (200 mg) + *paclitaxel* (175 mg/m²) + *cisplatin* или *carboplatin* (според предпочитане на изследователя) срещу *paclitaxel* + планина-базирана терапия при пациенти с персистиращ, рецидивиращ или метастатичен КМШ. От 617 участници (308 експериментални, 309 плацебо) 63.6% от експерименталната група и 62.5% от плацебо групата са получили допълнителен *bevacizumab* (15 mg/kg) по преценка на изследователя. Установено е, че участниците със CPS PD-L1 ≥ 1 , получили режим, съдържащ *pembrolizumab*, имат значимо по-дълга медиана на ПБП в сравнение с контролната група (10.4

срещу 8.2 месеца; HR 0.62; 95% CI 0.50-0.77, $p < 0.001$). Значително подобрение в медианата на ПБП е наблюдавано и при участници със CPS PD-L1 ≥ 10 (10.4 срещу 8.1 месеца; HR 0.58; 95% CI 0.44-0.77, $p < 0.001$). Освен това, въз основа на 24-месечна оценка пациентите, получаващи *pembrolizumab* със CPS PD-L1 ≥ 1 , имат значимо по-дълга ОП в сравнение с контролната група (53% срещу 41.7%; HR 0.64; 95% CI 0.50-0.81, $p < 0.001$). По подобен начин при участници, получаващи *pembrolizumab* със CPS PD-L1 ≥ 10 , също е наблюдавано достоверно подобрение в ОП в сравнение с контролната група (54.4% срещу 44.6%; HR 0.61; 95% CI 0.44-0.84, $p = 0.001$). Макар че е имало известна полза от едновременно приложение на *bevacizumab*, не е наблюдавано значимо подобрение в ефикасността в сравнение с тези, които не са получавали.²⁰ Страничните ефекти, свързани с имунната терапия с *pembrolizumab*, включват гадене, умора и анемия. Редките, но по-тежки странични ефекти, наблюдавани по време на клиничните изпитвания, включват фоточувствителност, артралгия, хипертиреоидизъм, пневмонит и витилиго.^{21, 22}

Nivolumab е оценен както като монотерапия, така и като комбинация с *Ipilimumab* за лечение на HPV-асоцииран КМШ във фаза I/II проучване CheckMate358. Целта му е да се изследва потенциалът на *nivolumab* в случаи на рецидивиращ и метастатичен HPV-асоцииран КМШ. Монотерапията с *nivolumab* показва СОО от 26.3% (95% CI 91-51.2%) със степен на контрол на болестта (СКБ) от 68.4% (95% CI 43.4-87.4%) и медиана на ОП от 21.9 месеца (95% CI 15.1 месеца – недостигната). В проучването са изследвани два режима, сравняващи ефикасността на различни концентрации на *nivolumab* + *ipilimumab*: първият включва *nivolumab* 3 mg/kg Q2W + *ipilimumab* 1 mg/kg Q6W (режим А), а вторият – *nivolumab* 1 mg/kg + *ipilimumab* 3 mg/kg Q3W в продължение на 4 цикъла, последвано от *nivolumab* 240 mg Q2W (режим Б). Сравнена е и ефективността на всеки режим при пациенти със или без предходна системна терапия (ПСТ), тъй като този фактор е прогностичен за КМШ. При пациенти без ПСТ режим Б води до по-висока СОО в сравнение с режим А (46% срещу 32%). Тази констатация е последовател-

на при пациенти с ПСТ, но с намалена степен на ефикасност (36% срещу 23%). Очаквано ПСТ статусът изглежда играе огромна роля както за ПБП, така и за ОП между двата режима. Пациентите без ПСТ имат медиана на ПБП от 13.8 месеца (95% CI 2.1 месеца – недостигната) и 8.5 месеца (95% CI 3.7 месеца – недостигната) съответно за режими А и В, докато пациентите с ПСТ имат медиана на ПБП от 3.6 (95% CI 1.9-5.1) и 5.8 месеца (95% CI 3.5-17.2) съответно за режими А и В. Интересно е, че медианата на ОП и за двата режима при пациенти без ПСТ е много висока, докато пациенти с ПСТ имат медиана на ОП от 10.3 (95% CI 7.9-15.2) и 25.4 месеца (95% CI 17.5 месеца – недостигната) съответно за режими А и В.²³ Като цяло, по-високата поносима доза *nivolumab* + *ipilimumab*, приложена в режим В, показва по-добър туморен контрол в случаи на метастатичен и напреднал или рецидивиращ КМШ в сравнение с този при режим А. Най-чести изяви на нежелани лекарствени реакции (НРА) включват диария (21%), умора (15.8%), пневмонит (10.5%), коремна болка (10.5%), stomatitis (10.5%), сухота в очите (10.5%) и артралгия (10.5%).

Фаза III проучването EMPOWER-Cervical 1 сравнява ефикасността на *cemiplimab* с режим на химиотерапия по избор на изследователя (*topotecan* или *irinotecan*) при пациенти с рецидивиращ или метастатичен КМШ, рефрактерен на химиотерапия на базата на платина от първа линия, независимо от нивото на експресия на туморния PD-L1. В групата, лекувана с *cemiplimab*, е наблюдавана значително по-дълга медиана на ОП (12.0 месеца; 95% CI 10.3-13.5) в сравнение с химиотерапия (8.5 месеца; 95% CI 7.5-9.6) с HR 0.69 ($p < 0.001$). Тази статистическа значимост се запазва при стратифициране на случаи на плоскоклетъчен (11.1 срещу 8.8 месеца) и аденокарцином (13.3 срещу 7.0 месеца). Очаквано нивото на туморна PD-L1-експресия е определящ фактор за отговора към монотерапия с *cemiplimab*: най-висока ОП имат пациенти, получаващи с PD-L1 $\geq 1\%$. Изследователите отбелязват също ОП от 6.5 месеца (95% CI 4.4-8.8) при пациенти, лекувани с *topotecan*, и 11.8 месеца (95% CI 6.9-14.9 месеца) при пациенти, лекувани с *irinotecan*.²⁴

PD-1/CTLA-4 биспецифични антитела, като *cadonilimab* и *epalimumab*, наскоро демонстрираха ефективност при авансирал/метастатичен КМШ в китайски кохорти и в момента са в процес на оценка от Националната администрация по медицински продукти (NMPA) за потенциално одобрение при пациенти, комбинирани с платина-базирана химиотерапия.²⁵⁻²⁷ Освен това, повече двойни ИЧИ, като PD-1/TIM-3-инхибитор (NCT06238635) и PD-1/TIGIT-инхибитор (NCT06241235), се оценяват за приложимост и ефикасност при пациенти авансирал/метастатичен КМШ.

Имунни чекпойнт инхибитори, комбинирани с таргетна терапия

Проучване CLAP изследва комбинация от *camrelizumab* (PD-1-инхибитор) и *apatinib* (VEGFR2-инхибитор) като втора линия терапия при пациенти авансирал/метастатичен КМШ след прогресия на първа линия платина-базирана химиотерапия и показва обнадеждаваща противотуморна активност (COO 55.6%) и управляем профили на безопасност.²⁸

Многокохортно фаза II проучване (NCT03827837) оценява комбинацията от *camrelizumab* и *famitinib* (мултикиназен инхибитор) при пациенти с напреднали солидни тумори. Този режим показва трайна противотуморна активност при лекувани преди това пациенти с авансирал/метастатичен КМШ с медиано на ПБП от 10.3 месеца и 12-месечна ОП от 77.7%.²⁹

Проучване TORCH-2 (NCT04337463) демонстрира ефикасност на комбиниране на *toripalimab* (PD-1-инхибитор) и *onatasertib* (mTORC1/2-инхибитор), представяйки нова терапевтична стратегия, която едновременно е насочена към имунни контролни точки и mTOR сигнални пътища при напреднали солидни тумори, включително авансирал/метастатичен КМШ.³⁰

Въпреки няколко окуражаващи клинични проучвания, остават ограничения при лечението с ИЧИ при пациенти с авансирал/метастатичен КМШ, включително липса на предсказващи биомаркери, вариабилност в експресията на PD-L1 и

разлики в туморната микросреда, които влияят на резултатите от лечението.

Терапия с антитяло-лекарствени конюгати (АЛК)

InnovaTV-204 (NCT03438396) е фаза II проучване, изследващо ефикасността на *tisotumab vedotin*, антитяло-лекарствен конюгат, като лечение от втора линия за рецидивиращ/метастатичен КМШ с прогресия на комбинирана терапия от първа линия. *Tisotumab vedotin* е конюгат от антитялото *tisotumab*, насочено към тъканния фактор (TF), и микротубулния инхибитор *vedotin*. Резултати от проучването със 101 пациенти показват СОО от 24% (95% CI 16-33), включително седем (7%) пълни отговора и 17 (17%) частични отговора, заедно със средна степен на продължителност на обективен отговор (СПО) от 8.3 месеца (95% CI 4.2 – недостигната). Проучването показва, че *tisotumab vedotin* има управляем профил на безопасност, като най-чести нежелани реакции са алоpecia (38%), еписпаксис (30%), гадене (27%), конюнктивизъм (26%), умора (26%) и сухота в очите (23%).³¹ Японско фаза I/II проучване от 2022 г. подкрепя както СОО, така и СПО, наблюдавани в *innovaTV-204* (СОО 29.2%; СПО 7.1 месеца).³² Накрая фаза III проучване ENGOT-сх12/GOG-3057/*innovaTV-301* наскоро започна набиране на участници и има за цел да сравни ефикасността на *tisotumab vedotin* с химиотерапия по избор на изследователя (*topotecan*, *vinorelbine*, *gemcitabine*, *irinotecan* или *paclitaxel*) при пациенти с рецидивиращ или метастатичен КМШ от втора или трета линия.³³

Разпространението на HER2-позитивни тумори при КМШ варира в широки граници от 0% до 87%.³⁴ *Trastuzumab deruxtecan* (T-DXd) представлява конюгат от хуманизираното анти-HER2 антитяло *trastuzumab* и *deruxtecan*, блокиращ ензима, наречен топоизомераза I, и е одобрен от FDA за лечение на напреднали HER2-позитивни тумори.³⁵ Фаза II проучване DESTINY-PanTumor02, което включва 40 пациенти с КМШ, показва ползи от T-DXd при HER2-позитивни напреднали солидни тумори.³⁶ Друго

фаза II проучване DESTINY-PanTumor01, насочено към тумори с активизиращи HER2-мутации, съобщава СОО при 66.7% от пациентите с авансирал/метастатичен КМШ.³⁷ През 2024 г. NCCN препоръчва T-DXd като системно лечение за HER2 IHC 2+ или 3+ рецидивиращ КМШ като $\geq$ втора линия.

Disitamab vedotin (RC48), гръц HER2-таргетиращ АЛК, демонстрира СОО от 36.4% при пациенти с HER2-експресиращ (IHC 1+, 2+, 3) авансирал/метастатичен КМШ в проучване RC48-C018.³⁸ Въпреки вариабилността в HER2-експресията, неговата предсказваща роля при авансирал/метастатичен КМШ остава неясна.

Sacituzumab govitecan (SG) – АЛК, насочен към Trop-2 и SN-38 (активен метаболит на *irinotecan*), показва обещаваща противотуморна активност при китайски пациенти с авансирал/метастатичен КМШ.³⁹ Фаза II проучване EVER-132-003 съобщава за СОО от 50%. Ползи са наблюдавани и при пациенти, лекувани преди това с ИЧИ, което е в съответствие с общата изследвана популация.⁴⁰

Друг АЛК – 9MW2821, насочен към Nectin-4, демонстрира предварителна клинична ефикасност при КМШ, с СОО от 40.5% и СПО от 89.2% при пациенти с авансирал/метастатичен КМШ с прогресия по време на или след платина-базирана химиотерапия със или без *bevacizumab*.⁴¹ Текущи проучвания са насочени към потвърждаване на ползите за преживяемост от 9MW2821 при КМШ.

Обобщено, АЛК предлагат обещаваща алтернатива на традиционните цитотоксични лекарства за лечение на авансирал/метастатичен КМШ след платина-базирана химиотерапия със или без *bevacizumab* и ИЧИ. Сред наличните опции *tisotumab vedotin* е за предпочитане пред *trastuzumab deruxtecan* при пациенти, получили лечение с ИЧИ, при доказателства от ниво I с полза за преживяемост и ефикасност, независимо от експресията на биомаркери.

Терапевтични ваксини

Gemogenovatusel-T е нова терапевтична ваксина, която използва туморни проби от пациенти, трансфектирани с плазмид, съдържащ

копие на гена за гранулоцит-макрофаг колонистимулиращ фактор (GM-CSF), имуностимулиращ цитокин и бифункционална конструкция (bi-shRNA), която инхибира фурина. Тази терапия инхибира трансфектираните злокачествени клетки от способността им да свръхекспресират трансформиращ растежен фактор бета (TGF- β), като допълнително помага да се генерира CD8+ CTL отговор срещу раковите клетки във връзка с индуцирането на GM-CSF.⁴² Този процес е особено важен, тъй като е известно, че КМШ свръхекспресира TGF- β , който е имносупресивен по природа поради способността си да стимулира ангиогенеза и да функционира като противовъзпалителен цитокин. Gemogenovatusel-T понастоящем не е тестван при пациенти с КМШ, но е с бъдещо значение по отношение на наблюдаваната активност в комбинация с ИЧИ при овариален карцином. Налице са солидни данни, подкрепящи ролята на HRD-статуса като чувствителен биомаркер за лечение с *Gemogenovatusel-T*.⁴³

Адоптивна клетъчна терапия (АКТ)

Адоптивната клетъчна терапия включва *ex vivo* третиране на автоложни или алогенни тумор-специфични Т-клетки, които впоследствие се реинфузират в пациента, за да се насочат и елиминират туморните клетки.⁴⁴ По принцип АКТ може да се категоризира в три основни типа: тумор-инфилтриращи лимфоцити (TIL), TCR-модифицирани Т-клетки (TCR-T) и химерни антиген-рецепторни Т-клетки (CAR-T).⁴⁵ Настоящите изследвания върху приложението и при КМШ се фокусират върху селекцията на TIL, които са предимно реактивни към HPV E6 и E7 антигени, като последните доказателства предполагат допълнителни таргетируеми неопитопи. По литературни данни TIL демонстрират превъзходни възможности за туморна регресия в сравнение с лимфоцити, генерирани чрез ваксинална терапия, което показва тяхната ефективност при преодоляване на механизмите за избягване на имунната реакция.⁴⁶ В клинично проучване, включващо 9 пациенти с рецидивиращ КМШ, получаващи инфузии с TIL, е

наблюдавана пълна ремисия при двама и частична ремисия при един, което подчертава необходимостта от по-нататъшно клинично проучване на този силно персонализиран подход на лечение.⁴⁷

Терапията TCR-T е нова противотуморна стратегия за HPV-свързани епителни ракови заболявания, включително КМШ, орофаринкс, вулва и вагина. Фаза I/II клинично проучване демонстрира значителни противотуморни ефекти, използвайки генетично модифицирани Т-клетки за лечение на метастатични HPV-свързани епителни ракови заболявания.⁴⁸ Дванадесет пациенти с HPV 16-позитивни метастатични тумори, включително 6 с КМШ, получават HPV 16 E6 TCR-T клетки, като повечето пациенти демонстрират регресия на тумора, въпреки че дълбочината и продължителността на отговора варира. Изследванията са идентифицирали TCR (10F04), специфичен за HPV18 E784-98 и HLA-DRA/DRB1*09:01, демонстрирайки мощна противотуморна активност както *in vitro*, така и *in vivo*.⁴⁹ От своя страна, HPV-специфичните цитотоксични Т-лимфоцити (HPV-rejT), получени от индуцирани плурипотентни стволови клетки, показали ефикасност в инхибиране на КМШ, са развити допълнително в HLA-A24 & HLA-E двойно интегрирани HPV-rejT, ефективно потискайки имунното отхвърляне на реципиента, поддържайки същевременно повишена цитотоксичност в сравнение с оригинални цитотоксични Т-лимфоцити.⁵⁰ Тези постижения подчертават потенциалните клинични приложения на TCR-T терапията при HPV-позитивни пациенти, показвайки обещаващи терапевтични възможности за КМШ.

Заклучение

За да се използва напълно потенциалът на прецизираната медицина в онкологията, е необходимо задълбочаване в сложния молекулярен профил на КМШ за идентифициране на нови терапевтични мишени. Като цяло, множество таргетни и имунотерапевтични средства с различен механизъм на действие се изследват и използват в момента за лечение на аванирал или метастичен КМШ. Наблюдават се обещаваща ефикасност и профил на безопасност. Очакванията са, че през следващото десетилетие редица

от тези терапевтични режими ще променят стандарта на лечение и/или ще бъдат използвани в комбинация с конвенционални средства. Непрекъснатото клинично изследване и повишен достъп до тези иновативни лекарства ще бъдат от решаващо значение за напредъка в лечението на иначе резистентния и с висока смъртност рецидивиращ или метастичен КМШ.

Литература

1. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A review of cervical cancer: incidence and disparities. *J Natl Med Assoc* 2020; 112: 229-232.
2. Zhao M, Wu Q, Hao Y, et al. Global, regional, and national burden of cervical cancer for 195 countries and territories, 2007–2017: Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Womens Health* 2021; 21: 419.
3. Zhang X, Zeng Q, Cai W, et al. Trends of cervical cancer at global, regional, and national level: Data from the Global Burden of Disease study 2019. *BMC Public Health* 2021; 21: 894.
4. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer. *Lancet* 2019; 393: 169-182.
5. Cheng WF, Chen CA, Lee CN, et al. Vascular endothelial growth factor and prognosis of cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000; 96 Pt 1: 721-726.
6. Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol* 2007; 2: 251-275.
7. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017; 390: 1654-1663.
8. Genetech. Avastin Prescribing Information. Available at: https://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf (accessed on 2 September 2022).
9. Minion LE, Tewari KS. The safety and efficacy of bevacizumab in the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17: 191-198.
10. Symonds RP, Gourley C, Davidson S, et al. Cediranib combined with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic or recurrent cervical cancer (CIRCCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (15): 1515-1524.
11. Ntellas P, Mavroeidis L, Gkoura S, et al. Old player-new tricks: non angiogenic effects of the VEGF/VEGFR pathway in cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (11): 3145.
12. Zhang L, Chen L, Yu H. Phase II study of apatinib, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting tumor angiogenesis, as second-line treatment for recurrent or advanced cervical cancer patients. *Invest New Drugs* 2020; 38 (4): 1186-1191.
13. Pignata S, Scambia G, Lorusso D, et al. The MITO CERV-2 trial: A randomized phase II study of cetuximab plus carboplatin and paclitaxel, in advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2019; 153 (3): 535-540.
14. Montor WR, Salas A, Melo FHM. Receptor tyrosine kinases and downstream pathways as druggable targets for cancer treatment: The current arsenal of inhibitors. *Mol Cancer* 2018; 17 (1): 55.
15. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-1034.
16. Liu C, Lu J, Tian H, et al. Increased expression of PD-L1 by the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein inhibits anticancer immunity. *Mol Med Rep* 2017; 15: 1063-1070.
17. Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1470-1478.
18. Friedman CF, Snyder Charen A, Zhou Q, et al. Phase II study of atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with advanced cervical cancer. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e001126.
19. Mayadev J, Nunes AT, Li M, et al. CALLA: Efficacy and safety of concurrent and adjuvant durvalumab with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in women with locally advanced cervical cancer: A phase III, randomized, double-blind, multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 1065-1070.
20. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1856-1867.
21. Clinic M. Pembrolizumab (Intravenous Route) Side Effects. Available at: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/pembrolizumab-intravenous-route/side-effects/drg-20122552> (accessed on 18 April 2023).

22. Wang M, Ma X, Guo L, et al. Safety and efficacy profile of pembrolizumab in solid cancer: Pooled reanalysis based on randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2851-2860.
23. Naumann RW, Oaknin A, Meyer T, et al. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) + ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: Results from CheckMate 358. *Ann Oncol* 2019; 30: v898-v899.
24. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 544-555.
25. Liu J LN, Wang D, Li D, et al. Efficacy and safety of QL1706, a novel dual immune checkpoint blockade containing a mixture of anti-PD1 IgG4 and anti-CTLA4 IgG1 antibodies, for advanced cervical cancer: Cohort data from a phase 1b trial. *J Clin Oncol* 2022; 40 (16): 5535.
26. Chen JYH, Fan R, Liu L, et al. Cadonilimab safety and efficacy in recurrent or metastatic cervical cancer: First real-world experience from a Chinese multicenter study. *J Clin Oncol* 2024; 42 (16): e17510.
27. Wu XJJ, Lou H, Li Y, et al. Efficacy and safety of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA4 bi-specific antibody, in previously treated recurrent or metastatic (R/M) cervical cancer: A multicenter, open-label, single-arm, phase II trial. *Gynecol Oncol* 2022; 166: S47-S48.
28. Lan C, Shen J, Wang Y, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with advanced cervical cancer (CLAP): A multicenter, open-label, single-arm, phase II trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (34): 4095-4106.
29. Xia L, Zhou Q, Gao Y, et al. A multicenter phase 2 trial of camrelizumab plus famitinib for women with recurrent or metastatic cervical squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2022; 13 (1): 7581.
30. Yuan L, Shu P, Li X et al. A phase 1/2 study of the TORC1/2 inhibitor onatasertib combined with toripalimab in patients with advanced solid tumors: Cervical cancer cohort. *J Clin Oncol* 2024; 42 (16): 5509.
31. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): A multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 609-619.
32. Bogani G, Coleman RL, Vergote I, et al. Tisotumab vedotin in recurrent or metastatic cervical cancer. *Curr Probl Cancer* 2023; 47: 100952.
33. Vergote I, Monk BJ, Coleman RL, et al. Tisotumab vedotin versus investigator's choice chemotherapy in second- or third-line recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG 3057, trial in progress). *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. S15): TPS5596.
34. Itkin B, Garcia A, Straminsky S, et al. Prevalence of HER2 overexpression and amplification in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16 (9): e0257976.
35. FDA. FDA grants accelerated approval to fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic HER2-positive solid tumors 2024.
36. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II Trial. *J Clin Oncol* 2024; 42 (1): 47-58.
37. Li BT, Meric-Bernstam F, Bardia A, et al. 654O Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with solid tumors harboring specific HER2-activating mutations (HER2m): Primary results from the international phase II DESTINY-PanTumor01 (DPT-01) study. *Ann Oncol* 2023; 34: S459-S460.
38. Wu L, Li G, Zhang Y, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of disitamab vedotin for HER2-expressing recurrent cervical cancer after progression on platinum-based treatment-a single-arm, multicenter, open-label, phase II clinical study. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34: A6.
39. Liu T, Liu Y, Bao X, et al. Overexpression of TROP2 predicts poor prognosis of patients with cervical cancer and promotes the proliferation and invasion of cervical cancer cells by regulating ERK signaling pathway. *PLoS One* 2013; 8 (9): e75864.
40. Zeybek B, Manzano A, Bianchi A, et al. Cervical carcinomas that overexpress human trophoblast cell-surface marker (Trop-2) are highly sensitive to the antibody-drug conjugate sacituzumab govitecan. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 973.
41. SGO 2024. The first published clinical data of nectin-4-targeting ADC developed by mabwell in cervical cancer demonstrates its outstanding therapeutic potential 2024.

42. Senzer N, Barve M, Kuhn J, et al. Phase I trial of “bi-shRNAi(furin)/GMCSF DNA/autologous tumor cell” vaccine (FANG) in advanced cancer. *Mol Ther* 2012; 20: 679-686.
43. Rocconi RP, Stevens EE, Bottsford-Miller JN, et al. Proof of principle study of sequential combination atezolizumab and Vigil in relapsed ovarian cancer. *Cancer Gene Ther* 2022; 29: 369-382.
44. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015; 348 (6230): 62-68.
45. Ferrall L, Lin KY, Roden RBS, et al. Cervical cancer immunotherapy: Facts and hopes. *Clin Cancer Res* 2021; 27 (18): 4953-4973.
46. Stevanovic S, Pasetto A, Helman SR, et al. Landscape of immunogenic tumor antigens in successful immunotherapy of virally induced epithelial cancer. *Science* 2017; 356 (6334): 200-205.
47. Stevanovic S, Draper LM, Langhan MM, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J Clin Oncol* 2015; 33 (14): 1543-1550.
48. Zhang Y, Li X, Zhang J, et al. Novel cellular immunotherapy using NKG2D CAR-T for the treatment of cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110562.
49. Long J, Chen X, He M, et al. HLA-class II restricted TCR targeting human papillomavirus type 18 E7 induces solid tumor remission in mice. *Nat Commun* 2024; 15 (1): 2271.
50. Furukawa Y, Ishii M, Ando J, et al. iPSC-derived hypoimmunogenic tissue resident memory T cells mediate robust anti-tumor activity against cervical cancer. *Cell Rep Med* 2023; 4 (12): 101327.

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

**СИСТЕМНИ СТРАТЕГИИ ПРИ НЕВРОЕНДОКРИНЕН
КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА**

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

д-р Таня Златанова, дм

Аджигадем Сити Клиник УМБАЛ *Tokuda* – София

СИСТЕМНИ СТРАТЕГИИ ПРИ НЕВРОЕНДОКРИНЕН КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

д-р Таня Златанова, дм

Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ *Tokuda* – София

ОБЗОР

Невроендокринният карцином на маточна шийка (NECC), в частност гребноклетъчният му вариант (ДНЕК), е рядка, но агресивна неоплазма, отличаваща се с бърза прогресия, ранна дисеминация и неблагоприятна прогноза. Поради сходство с гребноклетъчния белодробен карцином системните терапевтични подходи при ДНЕК често се основават на аналогични схеми на лечение, въпреки липсата на висококачествени проспективни клинични данни.

Статията представя актуалните терапевтични стратегии в различните стадии на заболяването – от локализирано до метастатично, включително ролята на неоадювантната и адювантната химиотерапия, лъчехимиотерапията и хирургичното лечение в мултимодалния подход. Обсъдени са също нови терапевтични възможности, свързани с имуно- и таргетна терапия, и ролята на молекулярната характеристика в избора на персонализирано лечение. Направен е преглед на публикувани ретроспективни проучвания, метаанализи и експертни становища, които формират основата за съвременното клинично поведение при това предизвикателно заболяване. Подчертава се необходимост от бъдещи клинични изпитвания, създаване на международни регистри и валидиране на комбинирани терапевтични стратегии.

Увод

Невроендокринният карцином на маточна шийка (NECC) е изключително рядък, но агресивен хистологичен подтип, представляващ под 5% от всички цервикални карциноми.^{1,2} Сред тях гребноклетъчният вариант (SCNECC, ДНЕК) е най-чест и е свързан с изключително неблагоприятна прогноза, ранна лимфогенна и хематогенна дисеминация, както и със по-слаб

отговор към стандартни локални терапевтични подходи.³

Биологичното поведение на ДНЕК наподобява това на гребноклетъчния белодробен карцином (ДКБК) – бърза прогресия, висок пролиферативен индекс и често далечни метастази още при поставяне на диагнозата. Хистологичното му потвърждение изисква имунохистохимично изследване с позитивност за невроендокринни маркери като синаптофизин, хромогранин А и

CD56. Инфекцията с високорискови типове HPV, най-често тип 18, е установена в значителен процент от случаите, което му отрежда място сред HPV-свързаните цервикални неоплазии, но с напълно различен терапевтичен алгоритъм.¹

Поради това, че заболяването е рядко срещано и агресивно, в литературата не могат да бъдат открити данни от проспективни рандомизирани клинични проучвания, а терапевтичните решения често се базират на аналогии с поведение при ДКБК, както и на данни от ретроспективни серии и експертни становища. Системните стратегии (неоаглювантна, аглювантна и палиативна терапия) заемат централно място в мултимодалното лечение на ДНЕК и изискват индивидуализиран подход според стадия на заболяването и общото състояние на пациентката.

Цел на настоящата статия е да представи съвременните системни терапевтични подходи при ДНЕК въз основа на наличните международни ръководства (NCCN, ESMO), публикувани клинични данни и експертен опит, с акцент върху избор на химиотерапевтични режими, роля на имуноterapia и възможни насоки за бъдещи изследвания.

Хистологични и молекулярни характеристики

Хистологично ДНЕК се характеризира с малки клетки с оскъдно количество цитоплазма, хиперхроматични ядра, фино гранулиран хроматин (salt and pepper), висока митотична активност (> 10 митози/10 HPF, често над 50) и обширни зони на туморна некроза, като клетките са разположени под формата на гнезда, ленти, розетки или солидни листови.⁴ Най-често изпълзвани и най-чувствителни имунохистохимични маркери за невроендокринни карциноми са CD56 и синаптофизин; хромогранин А се отличава с висока специфичност, но с ограничена сензитивност и се позитивира при 50% до 60% от случаите на ДНЕК.⁵ Пролиферативният индекс Ki-67 обикновено е висок.² За разлика от ДКБК при ДНЕК с по-голяма честота могат да бъдат установени специфични геномни алтерации в някои сигнални пътища като PIK3CA,

MYC, ARID1A, както и MSI-High.⁶ Посредством секвениране от ново поколение (NGS) са открити и други специфични соматични мутации, сред които G12D и G12V мутации в KRAS гена, мутации в Erbb2 (p.R663Q) и c-Мус (p.A199T), NRAS (p.E137D и p.Q61K) и MET мутации.^{7,8}

Стадий-базирани терапевтични подходи

Локализирано заболяване (стадий I-IIIa).

В локализираните ранни стадии, когато туморът е ограничен в областта на маточната шийка, международните ръководства препоръчват различни подходи според големината на тумора. Така например при големина на тумора ≤ 4 cm (стадий IA1-IB2) при пациентки, подходящи за начално хирургично лечение, NCCN ръководството определя като предпочитана опция радикалната хистеректомия с тазова лимфна дисекция $\pm$ обследване на парааортални лимфни възли.⁹ След проведеното хирургично лечение би трябвало да бъде приложена аглювантна химиотерапия (АХТ) по схема *cisplatin/etoposide* или *carboplatin/etoposide*, или да се приложи лъчевомоление.⁹ Алтернатива на първоначалното хирургично лечение е провеждането на лъчевомоление и брахитерапия и може да бъде обмислена последваща системна терапия.⁹

При стадий IB3 (тумор > 4 cm) предпочитана опция е провеждане на едновременно лъчевомоление + брахитерапия с възможност за последваща системна терапия.⁹ Друга опция представлява приложение на неоаглювантна химиотерапия (НАХТ) с *cisplatin* или *carboplatin* + *etoposide*, последвана от радикална хистеректомия с възможност за провеждане на постоперативно лъчелечение или лъчехимиомоление $\pm$ допълнителна системна терапия.⁹ Ако радикална хистеректомия не бъде проведена, би следвало да се проведе лъчехимиомоление + брахитерапия.⁹

Въпреки че ръководството на ESMO за лечение на карцином на маточна шийка (КМШ) не обособява оптимални терапевтични режими за третиране на ДНЕК, основно поради липсата на проспективни или рандомизирани клинични проучвания, авторите подчертават агресивната биология на този рядък подвид и необходимост-

та от мултимодален подход (хирургично лечение, химиотерапия, лъчелечение или последователното им приложение).¹⁰

Резултатите от систематичен преглед и метаанализ на *Zhang et al.* показват, че приложение на НАХТ и АХТ намаляват риска от смърт при пациентки с ДНЕК.¹¹ Метаанализът проучва влиянието на клинично-патологичните характеристики на пациентите и терапевтичните подходи по отношение на прогнозата при пациентки с ДНЕК и включва 20 кохортни проучвания с общ брой 1904 пациентки. Разгледани са проучвания, проведени в Китай, Америка, Корея, Тайван, Тайланд и Япония, публикувани до 1 март 2017 г. По-дълга преживяемост е наблюдавана при пациентки в стадий IA-IIA, без наличие на метастази в лимфни възли, и тези, които са получили АХТ, като съответните коефициенти на шанс (OR) са 3.72 (95% CI 2.46 ± 5.62), 2.09 (95% CI 1.18 ± 3.71) и 1.48 (95% CI 1.02 ± 2.16). С приложение на НАХТ се наблюдава тенденция към подобряване на прогнозата при пациентки с ДНЕК на маточната шийка.¹¹

Ретроспективно мултицентрово проучване, проведено в Китай и включващо пациентки с диагностициран ДНЕК на маточна шийка за периода юли 2001 г. до октомври 2009 г., установява, че при болни, получили НАХТ и радикално хирургично лечение, се регистрират по-малко далечни рецидиви, отколкото при пациентки, при които първоначално е проведено хирургично лечение (0/8 срещу 5/9; $p = 0.029$).¹²

Ретроспективно кохортно изследване, обхващащо 51 пациентки с ДНЕК на маточната шийка, диагностицирани в периода от януари 2010 г. до април 2020 г. в два медицински центъра в Китай, оценява ролята на приложена НАХТ и АХТ като прогностични фактори за преживяемост без болест (ПББ) и обща преживяемост (ОП).¹³ Извършените унивариационен и мултивариационен анализи показват, че приложение на НАХТ е свързано със статистически значимо по-лоша ПББ (HR 2.081; 95% CI 1.030-4.203, $p = 0.041$), докато АХТ показва положителен ефект върху ПББ (HR 0.409; 95% CI 0.213-0.784, $p = 0.020$). При пациентки с лимфна метастатична ангажираност приложение на АХТ води до значимо удължаване на ПББ – 18 срещу 10 месеца

при липса на АХТ ($p = 0.004$). Подобно предимство се наблюдава и при пациентки в стадий по-голям от IB1, където медианната на ПББ е 24 месеца при прилагане на АХТ срещу 10 месеца без такава. В това клинично проучване не се установява достоверно влияние на НАХТ или АХТ върху ОП.¹³

Систематичен преглед на литературата, извършен от *Tempfer et al.*, анализира терапевтичните подходи и клиничните резултати при пациентки с НЕСС на маточна шийка.³ Авторите идентифицират общо 112 клинични проучвания, включващи 3538 пациентки. От тях 17 са ретроспективни кохортни проучвания, 49 представяват ретроспективни серии от случаи, а 46 са единични клинични случаи. Повечето пациентки (80.4%) са с диагноза ДНЕК. В ранните стадии на заболяването най-често прилаган терапевтичен подход е включвал радикално хирургично лечение в комбинация с НАХТ и/или АХТ – такава стратегия е отчетена в 42 от 48 релевантни проучвания. В 21 от тях е описано прилагане на радикално оперативно лечение, последвано от АХТ. В други 12 проучвания е докладвано приложение на НАХТ, последвано от радикална хирургична намеса, с възможно допълващо адювантно лечение (лъчелечение, лъчехимиолечение или химиотерапия). Нито едно от цитираните проучвания не е провело директно проспективно или ретроспективно сравнение между различните терапевтични подходи според стадия на заболяването. Сред включените изследвания това на *Cohen et al.* разглежда характеристиките и терапевтичните резултати при 188 пациентки, повечето от които са в начален стадий на заболяването ($n = 135$, FIGO стадий I–IIA).¹⁴ Авторите установяват, че приложението на АХТ или лъчехимиолечение е свързано със статистически значимо подобрение в ОП при пациентки в стадий IIB-IVA в сравнение с тези, които не са получили химиотерапия (17.8% срещу 6.0%; $p = 0.04$).¹⁴

Локално авансирало заболяване (стадий IIB-IVA). Предпочитан режим е първоначално лъчехимиолечение + брахитерапия ± системна химиотерапия с *cisplatin/carboplatin* и *etoposide*.⁹ Съществува опция за приложение на НАХ с посочените по-горе схеми, последвана от лъче-

химиолечение и брахитерапия. Последващото поведение зависи от отговора към първоначалното лечение. Минимум пет цикъла с *cisplatin/carboplatin* и *etoposide* се препоръчват като АХТ следоперативно и като първоначално лечение в стадий IIB–IVB поради значимо подобряване на 5-годишната преживяемост без рецидив (ПБР) в сравнение с друго проведено лечение (67.6% срещу 20.9%, $p < 0.001$).¹⁵ Друга терапевтична опция като първа линия на лечение при локално авансирало заболяване е комбинация *irinotecan/cisplatin*. Честотата на 5-годишна ОП при пациентки с ДНЕК на маточната шийка, лекувани с *cisplatin/carboplatin* и *etoposide* или *irinotecan/cisplatin*, сравнени с други терапевтични режими, са съответно 59% и 13% ($p < 0.01$).¹⁶ В това мултицентрово ретроспективно проучване, проведено в Япония, не се установява сигнификантна разлика в резултатите при приложение на *cisplatin/carboplatin* и *etoposide* или *irinotecan/cisplatin*. Въпреки това, авторите подчертават необходимост от провеждане на общонационални проспективни клинични проучвания за потвърждаването на тези резултати.

Метастатично заболяване (стадий IVB).

След проведено търсене на литература в електронните бази данни не бяха открити систематични прегледи или метаанализи за лечение от първа линия при рецидивиращ или метастатичен НЕСС. Поради рядкостта на НЕСС повечето налични данни са извлечени от доклади за клинични случаи, малки серии или ретроспективни анализи.

Най-често използвана първа линия химиотерапия за рецидивиращ или метастатичен НЕСС е платина-базирана схема, обикновено комбинираща *cisplatin* или *carboplatin* с *etoposide*. Този подход е екстраполиран от протоколите за лечение на ДКБК поради хистологични прилики. В случаи, когато пациентите са получавали преди това в адювантен аспект платина-базирана химиотерапия, при рецидив или метастатично заболяване са използвани алтернативни комбинации, включващи *topotecan*, *paclitaxel* и *bevacizumab*.

Литературен преглед на Miyoshi et al. върху информация от Cochrane library, ClinicalTrials.gov, Web of Science, PubMed и Google scholar,

търси интервенционални проучвания, прегледи, клинични случаи и метаанализи, публикувани в периода 1997–2021 г., свързани с лечение на гребноклетъчен КМШ.¹⁷ Базирайки се на данни от открити ретроспективни проучвания, авторите заключават, че при пациентки с авансирало заболяване се предпочита провеждане на лъчевимиолечение или системна химиотерапия, която включва *etoposide* и *cisplatin*.

При пациентки с локалноавансирало или неоперабилно заболяване се препоръчва комбинирано лъчехимиолечение с *cisplatin* и *etoposide*, а като алтернатива този химиотерапевтичен дублет би могъл да бъде приложен след приключване на лъчелечението.¹⁸ Ретроспективно проучване на Wang et al., проведено в Тайван, включва пациентки с гребноклетъчен НЕСС, лекувани през периода 1987–2009 г. От общо 179 включени пациентки 104 са в стадий I по FIGO, 19 – в стадий IIA, 23 – в стадий IIB, 9 – в стадий III и 24 – в стадий IV.¹⁹ При пациентки в стадий IIB–IVB последователно прилагане на лъчехимиолечение, последвано от поне 5 цикъла химиотерапия с *cisplatin* и *etoposide*, постига 5-годишна ПББ от 62.5% срещу 13.1% ($p = 0.025$) и ОП от 75.0% срещу 16.9% ($p = 0.016$) в сравнение с друго проведено лечение.

Литературен преглед на Miyoshi et al. включва 6 клинични проучвания, които анализират ефекта от приложение на платина и *etoposide* (камо по-често е прилаган *cisplatin* спрямо *carboplatin*) и 3 клинични проучвания с платина и *paclitaxel* като първа линия на лечение при наличие на далечни метастази.¹⁷ В клинични проучвания, при които платина и *etoposide* са прилагани като част от мултимодалната терапия, 5-годишната ОП е 34–53%, а 3-годишната ОП е около 55%.¹⁷

Мултицентрово ретроспективно проучване на Ishikawa et al., проведено в 26 центъра в Япония с 126 пациентки с ДНЕК, анализира отговора към проведено лечение за рецидивирало или метастатично заболяване.²⁰ Честотата на отговор при приложение на първа линия лечение с платина и *paclitaxel* е 23% и едва 5.6% като втора линия на лечение. Ретроспективно проучване на Hoskins et al., проведено в British Columbia Cancer Agency, Канада, включва 34 па-

циентки с ДНЕК, лекувани в периода 1988-2002 г.¹⁸ Пациентската популация е хетерогенна и включва всички стадии – от IA до IVB. Използвани са две схеми на лечение – протокол SMCC (*cisplatin, etoposide, megace* и *co-trimoxazole*) като част от мултимодална терапия заедно с локално лъчелечение) и протокол SMCC2 (*paclitaxel, etoposide, cisplatin* и *carboplatin* заедно с локално лъчелечение). Авторите заключават, че от общо 31 пациентки, лекувани с някой от посочените два протокола, 3-годишната ОП и ПББ са съответно 60% и 57%, като не се установява съществена разлика в ефективността на някоя от двете схеми.¹⁸

Нови терапевтични подходи: място на имуно- и таргетна терапия

Ziv-aflibercept, таргетиращ васкуларни ендотелни растежни фактори (VEGF-A, B и PlGF), демонстрира удължена ПББ при пациентки с ДКБК в разпространен стадий.²¹ Аналогично, при пациентки с рецидивирал или метастатичен ДНЕК на маточна шийка групи анти-ангиогенни агенти като *anlotinib, apatinib* и *bevacizumab* демонстрират статистически достоверно удължаване на ПББ като първа линия на лечение в сравнение с контролни групи: медиана на ПББ – 8 месеца (2-20 месеца) срещу 3 месеца (1-10 месеца) ($p = 0.025$).²² Данните са получени при проведено ретроспективно кохортно проучване, включващо 16 пациентки, лекувани с анти-ангиогенни медикаменти като първа и последващи линии. Друго клинично проучване на *Frumovitz et al.* установява, че комбинация на *topotecan, paclitaxel* и *bevacizumab* за лечение на рецидивирал ДНЕК на маточна шийка удължава сигнификантно ПББ в сравнение с групи химиотерапевтични режими.²³ Регистрирана е медиана на ПББ – 7.8 месеца за *topotecan, paclitaxel* и *bevacizumab* срещу 3.7 месеца в контролната група, която включва химиотерапевтични режими, различни от комбинацията *topotecan, paclitaxel* и *bevacizumab* (HR 0.27; 95% CI 0.17-0.48, $p < 0.0001$). В допълнение, медианата на ОП е 16.8 месеца в групата с *topotecan, paclitaxel* и *bevacizumab* срещу 14.0 месеца в групата с хи-

миотерапия, различна от *topotecan, paclitaxel* и *bevacizumab* (HR 0.87; 95% CI 0.55-1.37). Поради тези положителни резултати ръководството на NCCN version 4.2025 препоръчва приложение на *topotecan, paclitaxel* и *bevacizumab* като терапевтична опция за първа линия на лечение на ДНЕК на маточна шийка, а *bevacizumab* може да бъде прилаган и като втора линия.⁹

Сигналният път на хомоложната рекомбинация, включващ и PARP, ATR, Chk1 и Wee1, представлява потенциален терапевтичен таргет при лечение на ДНЕК на маточна шийка.⁶ Приложение на комбинация, включваща PARP-инхибитора *veliparib* и *temozolomide*, довежда до сигнификантно удължаване на степента на общ отговор (COO) при пациенти с ДКБК в ставнение със самостоятелно приложение на *temozolomide*.²⁴ Въпреки че липсват данни за отговор към PARP-инхибитори за лечение на ДНЕК на маточна шийка, съществуват данни за експресуране на PARP и съответно потенциална роля на PARP-инхибитори в терапевтичния континуум на това рядко заболяване.²⁵ В ход е фаза II клинично проучване (ClinicalTrials.gov ID NCT04701307), което има за цел да установи ролята на комбинацията между PARP-инхибитора *niraparib* и *dostarlimab* (анти-PD1 имуночекпойнт инхибитор) за лечение на рецидивирал ДКБК и групи високостепенни (high-grade) NEC, вкл. високостепенен NEC на маточна шийка. Резултатите се очакват в края на 2025 г.

Комбинацията на *cisplatin/carboplatin* и *atezolizumab* (анти-PD-L1 имуночекпойнт инхибитор) е възможна терапевтична опция като първа линия за лечение на рецидивирал или метастатичен ДНЕК на маточна шийка.⁹ Обещаващи резултати са докладвани за приложение на комбинация между имуночекпойнт инхибитори и лъчехимиолечение при пациентки с ДНЕК. *Tung et al.* докладват 3 клинични случая на пациентки с КМШ, сред които един е с ДНЕК в стадий IVB – с костни и чернодробни метастази; постигната е удължена преживяемост след едновременно приложение на *pembrolizumab* (анти-PD1) и лъчехимиолечение.²⁶ Друг клиничен случай на *Paraghamian et al.* описва пациентка с PD-L1-негативен ДНЕК на маточна шийка и с добър клиничен отговор след приложение

на *nivolumab* (анти-PD1 имунен чейп-инхибитор) и лъчелечение.⁵ Клиничен случай на претретирана пациентка с рецидивирал ДНЕК, лекувана в рамките на 10-годишен период с 6 предходни линии, е с отчетен пълен отговор след комбинация *nivolumab* и *ipilimumab* (анти-CTLA-4 имунен чейп-инхибитор)²⁷; този резултат очертава потенциална нова терапевтична възможност при рецидив на заболяването. Въпреки това, фаза II клинично проучване за приложение на *pembrolizumab* при редки гинекологични тумори не регистрира отговор при седем пациентки с небелогробен ДНЕК с произход от женска полова система (включени са шест пациентки с цервикален и една с вулварен карцином).²⁸ Обяснението може би се дължи на факта, че повечето пациентки с високостепенен NEC на маточна шийка са PD-L1 негативни.^{6, 29} Най-вероятно поради тази причина монотерапия с имунни чейп-инхибитори не е оптимална терапевтична стратегия, а комбинирането на анти-PD-1 имунни чейп-инхибитори с йонизираща радиация или химиотерапия, индуцираща увреждане на ДНК, може би ще доведе до увеличаване на експресията на PD-L1 и ще утвърди комбинирани схеми на лечение в бъдеще.³⁰

Заклучение

Невроендокринният карцином на маточна шийка представлява изключително агресивен и рядко срещан хистологичен подтип, който налага различен терапевтичен подход спрямо останалите цервикални неоплазии. Поради липса на данни от проспективни клинични проучвания терапевтичните стратегии често се базират на аналогии с лечението на ДКБК и се подкрепят от ретроспективни анализи и експертен консенсус.

Платина-базираната химиотерапия, особено комбинацията *cisplatin/carboplatin* с *etoposide*, остава „златен стандарт“ в системното лечение както на локализиран, така и на метастатични стадии на заболяването. Наличието на молекулярни аберации и висока експресия на определени биомаркери отваря възможности за прилагане на таргетна и имунотерапия, включително анти-PD1/PD-L1-инхибитори и PARP-инхибитори, особено в контекста на комбинирани схеми.

Прецизният мултидисциплинарен подход, базиран на стадия на заболяването, молекулярният профил и общото състояние на пациентката са ключови за постигане на оптимални резултати. Необходимостта от международни регистрационни бази, клинични изпитвания и по-широко използване на секвениране от ново поколение (NGS) е наложителна, за да се валидират нови терапевтични комбинации и да се подобри прогнозата при това изключително предизвикателно заболяване.

Литература

1. Salvo G, Gonzalez Martin A, Gonzales NR, et al. Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix. *Intern J Gynecol Cancer* 2019; 29 (6): 986-995.
2. Lu J, Li Y, Wang J. Small cell (neuroendocrine) carcinoma of the cervix: An analysis for 19 cases and literature review. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 916506.
3. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2018; 18 (1): 530.
4. Wistuba II, Thomas B, Behrens C, et al. Molecular Abnormalities associated with endocrine tumors of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology* 1999; 72 (1): 3-9.
5. Paraghamian SE, Longoria TC, Eskander RN. Metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix treated with the PD-1 inhibitor, nivolumab: A case report. *Gynecol Oncol Res Pract* 2017; 4: 3.
6. Wang Y, Qiu H, Lin R, et al. Advancements in the understanding of small-cell neuroendocrine cervical cancer: Where we stand and what lies ahead. *J Pers Med* 2024; 14 (5).
7. Xing D, Zheng G, Schoolmeester JK, et al. Next-generation sequencing reveals recurrent somatic mutations in small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 2018; 42 (6): 750-760.
8. Frumovitz M, Burzawa JK, Byers LA, et al. Sequencing of mutational hotspots in cancer-related genes in small cell neuroendocrine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 141 (3): 588-591.
9. Abu-Rustum NR, Campos SM, Amarnath S, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines: Cervical Cancer, Version 4. 2025. Available online: <https://www.nccn.org> (accessed on 29 June 2025).

10. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl_4): iv72-iv83.
11. Zhang Q, Xiong Y, Ye J, et al. Influence of clinicopathological characteristics and comprehensive treatment models on the prognosis of small cell carcinoma of the cervix: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13 (4): e0192784.
12. Li X, Yang R, Jia Y, et al. Prognostic risk factors for small cell carcinoma of the cervix and impact of platinum-based neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 130 (1): 31-35.
13. Zhao D, Sun S, Yang , et al. The impact of neo/ adjuvant treatment choices on prognosis for surgically treated small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Neoplasma* 2024; 71 (1): 70-76.
14. Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (4): 347.e341-346.
15. Pei X, Xiang L, Ye S, et al. Cycles of cisplatin and etoposide affect treatment outcomes in patients with FIGO stage I-II small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2017; 147 (3): 589-596.
16. Kawamura M, Koide Y, Murai T, et al. The importance of choosing the right strategy to treat small cell carcinoma of the cervix: a comparative analysis of treatments. *BMC Cancer* 2021; 21 (1): 1046.
17. Miyoshi AI, Ueda Y, Kurita T, et al. Recent advances in the management of small cell carcinoma of the uterine cervix. *Anticancer Res* 2023; 43 (4): 1397-1405.
18. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, et al. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21 (18): 3495-3501.
19. Wang KL, Chang TC, Jung SM, et al. Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study. *Eur J Cancer* 2012; 48 (10): 1484-1494.
20. Ishikawa M, Kasamatsu T, Tsuda H, et al. A multi-center retrospective study of neuroendocrine tumors of the uterine cervix: Prognosis according to the new 2018 staging system, comparing outcomes for different chemotherapeutic regimens and histopathological subtypes. *Gynecol Oncol* 2019; 155 (3): 444-451.
21. Allen JW, Moon J, Redman M, et al. Southwest Oncology Group S0802: A randomized, phase II trial of weekly topotecan with and without ziv-aflibercept in patients with platinum-treated small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32 (23): 2463-2470.
22. Qiu H, Su N, Yan S, et al. Real-world efficacy data on anti-angiogenic drugs in recurrent small cell cervical carcinoma: A retrospective study. *Technol Cancer Res Treat* 2023; 22: 15330338231160393.
23. Frumovitz M, Chisholm GB, Jhingran A, et al. Combination therapy with topotecan, paclitaxel, and bevacizumab improves progression-free survival in patients with recurrent high-grade neuroendocrine cervical cancer: A Neuroendocrine Cervical Tumor Registry (NeCTuR) study. *Am J Obstet Gynecol* 2023; 228 (4): 445.e441-445.e448.
24. Pietanza MC, Waqar SN, Krug LM, et al. Randomized, double-blind, phase ii study of temozolomide in combination with either veliparib or placebo in patients with relapsed-sensitive or refractory small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36 (23): 2386-2394.
25. Marchocki Z, Swift B, Covens A. Small cell and other rare histologic types of cervical cancer. *Curr Oncol Rep* 2022; 24 (11): 1531-1539.
26. Tung H-J, Wang C-C, Liu F-Y, et al. Complete remission of advanced and recurrent cervical cancer with pembrolizumab treatment- 3 case reports. *Taiwanese J Obstetrics Gynecol* 2021; 60 (5): 938-941.
27. Paterniti TA, Dorr K, Ullah A, et al. Complete response to combination nivolumab and ipilimumab in recurrent neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 2021; 138 (5): 813-816.
28. Frumovitz M, Westin SN, Salvo G, et al. Phase II study of pembrolizumab efficacy and safety in women with recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the lower genital tract. *Gynecol Oncol* 2020; 158 (3): 570-575.
29. Carroll MR, Ramalingam P, Salvo G, et al. Evaluation of PARP and PDL-1 as potential therapeutic targets for women with high-grade neuroendocrine carcinomas of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30 (9): 1303-1307.
30. Sato H, Niimi A, Yasuhara T, et al. DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells. *Nat Commun* 2017; 8 (1): 1751.

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

**КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА В КОНТЕКСТА НА
МНОЖЕСТВЕНИ ПЪРВИЧНИ ТУМОРИ**

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

г-р Марчела Колева¹
г-р Петя Баликова¹
г-р Адриана Андреева¹
г-р Самуил Кътов¹
г-р Йордан Христов¹
г-р Николай Цигаровски¹
г-р Мирела Дачева¹
г-р Божидар Мурджев¹
доц. г-р Ася Консулова, гм²
г-р Радослав Мангалджиев³
проф. г-р Радка Кънева, гб⁴

¹МБАЛ Св. София – София

²УСБАЛО Проф. г-р Иван Черноземски – София

³СБАЛОЗ Проф. г-р Марин Мушмов – София

⁴Медицински университет – София

КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА В КОНТЕКСТА НА МНОЖЕСТВЕНИ ПЪРВИЧНИ ТУМОРИ

д-р Марчела Колева¹

д-р Петя Баликова¹

д-р Адриана Андреева¹

д-р Самуил Кътов¹

д-р Йордан Христов¹

д-р Николай Цигаровски¹

д-р Мирела Дачева¹

д-р Божидар Мурджев¹

доц. д-р Ася Консулова, дм²

д-р Радослав Мангалджиев³

проф. д-р Радка Кънева, дб⁴

¹МБАЛ Св. София – София

²УСБАЛО Проф. д-р Иван Черноземски – София

³СБАЛОЗ Проф. д-р Марин Мушмов – София

⁴Медицински университет – София

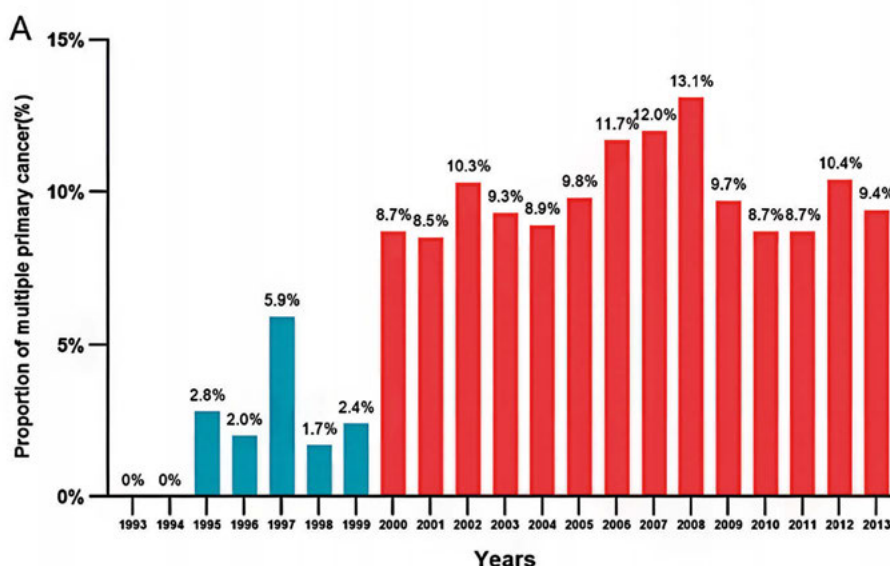
ОБЗОР

В статията са представени критерии за определяне на множествени първични тумори (МПТ) с акцент върху честота на карцином на маточна шийка (КМШ). Представени са най-чести причини за развитие на втори и пореден първичен тумор, разгледани са най-честите комбинации от първични солидни тумори. Предоставени са препоръки за подозрение, доказване и избор на терапевтични подходи при синхронни и метакронни първични тумори.

Статистика за множествени първични тумори

Според статистически данни от различни публикации 5-15% от пациенти с онкологични заболявания развиват втори първичен тумор,

както честотата на множествени първични тумори (МПТ) нараства. При изява на туморен процес в ход на онкологично заболяване трябва да се обмисля не само метастаза, а развитие на втори първичен злокачествен тумор. На *Фиг. 1* е представена нарастваща през годините честота на МПТ.



Фигура 1. Адаптация по: Choi SW & Thomson P. J Oral Pathol & Medicine 2019; 49 (2): 145-149.1

Дефиниране на множествени първични тумори

Идеята за първична туморна множественост е представена за първи път през 1921 г. от Warren and Gates.² Те представят три критерия за диагноза на МПТ: всеки тумор трябва да има различни хистологични характеристики; всеки тумор трябва да проявява добре дефинирани злокачествени характеристики и трябва да се изключи възможност този тумор да е метастатична лезия от друг по-рано диагностициран. Тези автори описват рисковите фактори от развитие на втори първичен карцином, който е свързан с първи първичен карцином, както определят значение на интервалите при диагностициране на следващия карцином за дефиниране на синхронни и метакронни множество първични ракови заболявания. Warren and Gates за първи път описват множество първични злокачествени тумори през 1932 г. с честота, варираща от 0.4-21.0% и асоцииране на втори първични злокачествени заболявания, свързани с първи гинекологични ракови заболявания, от 1.9% до 4.3%.

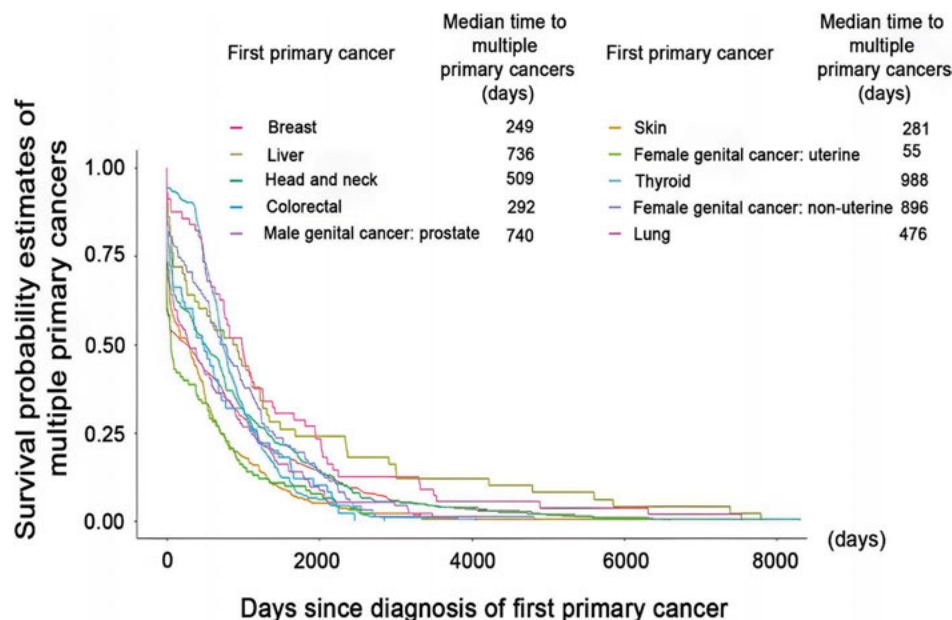
Понастоящем се използват дефиниции за МПТ от две организации: SEER and IARC (IACR) и European Network of Cancer Registries (ENCR). Множествени първични злокачествени тумори

се определят като повече от един синхронен или метакронен карцином при един и същи индивид. За епидемиологичните изследвания туморите се считат за МПТ, ако възникват на различни места и/или са от различна хистологична или морфологична група.

Множествените първични карциноми се класифицират според време на възникването им спрямо първия диагностициран. Едновременно, синхронни карциноми са тези, които се появяват в рамките на 6 месеца, а метакронни карциноми са тези, които се появяват след повече от 6 месеца от първия доказан тумор. Метастази от първия карцином могат да се появят в един и същи орган, както и от втория карцином; втори първичен карцином и метастази от първия карцином могат да проявяват почти еднакви характеристика. Следователно в процеса на диагностика и лечение на тумори метастазите и вторият първичен карцином трябва да бъдат идентифицирани въз основа на комбинация от различни характеристики на туморно изображение и патология, за да се намалят пропуските за диагноза на МПТ.

Актуални критерии за оценка на МПТ са следните:

- всеки тумор трябва да бъде хистологично доказан;



Фигура 2. Средно време до изява на втори първичен тумор според първия диагностициран. Адаптация по: Tanjak P, et al. BMC Cancer 2021; 21 (1): 1045. doi: 10.1186/s12885-021-08766-9.

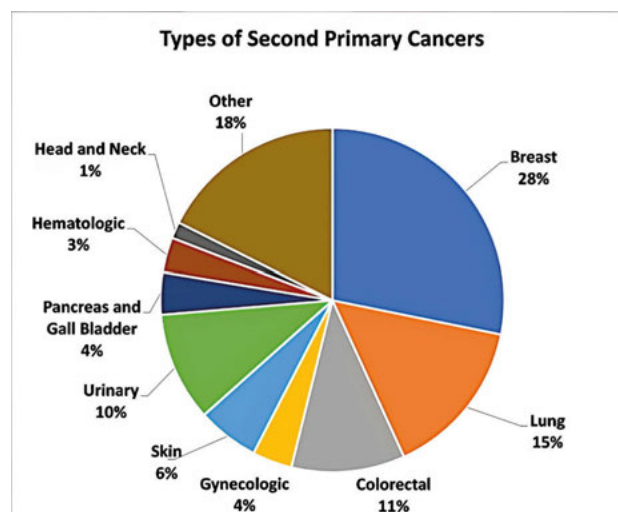
- всеки тумор да има потвърдени уникални патологични характеристики;
- тумори се появяват на различни места/органи или на различни места в един и същ орган;
- да са изключени пациенти с доказани метастази или рецидив.

Понастоящем повишената честота на гинекологични МПТ се свързва главно с нарастващия брой и нарастващата продължителност на живота на оцелелите от първи карцином в резултат на напредъка в стратегиите за лечение и по-изчерпателните протоколи за скрининг. По принцип МПТ с гинекологичен карцином може да бъдат както пациентки с множествен първичен гинекологичен карцином или гинекологичен карцином, комбиниран с негинекологичен такъв. Обикновено МПТ с гинекологичен карцином се комбинира с карцином на дебело черво, гърда, бъбреци, пикочен мехур и бял дроб; при гинекологична МПТ най-честа комбинация е карцином на ендометриум и овариален карцином.³

Първите десет, най-често свързващи се с МПТ, са следните: карцином на гърда, хепатоцелуларен карцином, тумори на глава и шия, колоректален карцином, простатен карцином, кожни тумори, карцином на матка, карцином на щито-

видна жлеза, белодробни карциноми, карцином на женски полови органи (извън матка). Въз основа на резултати от анализ на преживяемост средното време до развитие на втори първичен тумор при първите десет най-чести МПТ са илюстрирани на Фиг. 2.

На Фиг. 3 са представени карциномите, най-често свързани в МПТ.



Фигура 3. Адаптация по: https://www.researchgate.net/journal/Cancers-2072-6694?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6Ii9kaXJlY3QiLCJwYWdlIjoicHVibGljYXRpb24iLCJwcmV2aW91c1BhZ2UiOiJfZGlyZWN0In19.5

Патогенеза на множествени първични тумори

Пациентите с карцином имат 20% по-висок риск от нов първичен карцином в сравнение с общата популация. Приблизително една трета от оцелелите на възраст > 60 години са били диагностицирани повече от веднъж с друг карцином. С увеличаването на броя на оцелелите и на възрастните хора е вероятно да се увеличи и появата на МПТ.⁶ Според данни на *Voice et al.* в сравнение с обща популация пациентите с първи карцином имат 31% (RR 1.31) повишен риск от развитие на втори карцином на същия орган и 23% (RR 1.23) повишен риск от втори карцином на различно място от първото.⁷

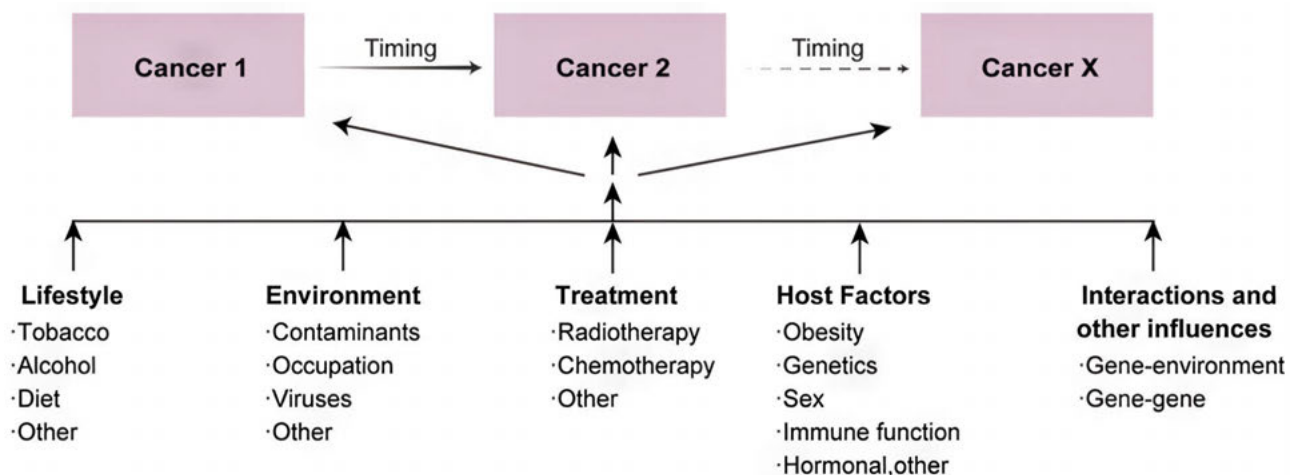
Съществуват няколко теории за развитие на МПТ. Една е теорията за регионалната карциногенеза, според която изследователите смятат, че хранопроводът и стомашночревният тракт са канали за храна, белите дробове са канали за дишане и пикочната система е канал за отделяне на отпадъци; след лечение на тумор по хода на „каналите“ те продължават да получават стимулация от канцерогени, което води до развитието на множество карциноми. Патогенезата на МПТ включва сложни и многофакторни процеси, включително генетично предразположение, имунни промени, избягване на реакция на имунитета от раковите клетки, натрупване на генни мутации и аномал-

на генна експресия, както и излагане на лъчение, химиотерапия и някои хронично приемани лекарства. Като опит за обобщение, патогенезата на МПТ включва: генетична чувствителност, излагане на неблагоприятни фактори на околната среда, фактори на начин на живот, аномалии в имунната система и странични ефекти, свързани с предходно лечение. Основните причини за развитие на МПТ са представени на *Фиг. 4*.

Пациентите с МПТ имат очевидни генетични фактори и генетичните аномалии могат да бъдат причина за множество видове карцином; една от тях е аномалното възстановяване на несъответствието на ДНК, обстойно изучавана напоследък. Демографски данни на пациентите, семейно положение, доходи, степен на диференциация на тумора и стадий на първото раково заболяване са също свързани с рисковете от последващ карцином, но значението на тези фактори са все още слабо проучени.

Карцином на маточна шийка като множествени първични тумори

Според литературата карциномът на маточна шийка (КМШ) може да съществува съвместно с различни други видове карциноми, включително карцином на ендометриум, овариален карцином, карцином на гърда, колоректа-



Фигура 4. Причини за развитие на следващ първичен тумор. Адаптация по: https://www.researchgate.net/journal/Cancers-20726694?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6Ii9kaXJlY3QiLCJwYWdlIjoicHVibGljYXRpb24iLCJwcmV2aW91c1BhZ2UiOiJfZjZGlyZWN0In19.8

лен и белодробен карцином. *Warren and Gates* за първи път описват МПТ през 1932 г. с честота, варираща от 0.4% до 21.0% и асоцииране на втори първични злокачествени заболявания, свързани с първо гинекологично раково заболяване, от 1.9% до 4.3%. Понастоящем гинекологичен карцином обикновено се комбинира с колоректален карцином, карцином на гърда, бъбреци, пикочен мехур и бял дроб; при гинекологични МПТ ендометриалният и овариалният карцином са най-честа комбинация.⁹⁻¹²

Епителът на маточната шийка, вагина, вулва, перианална област и областта на главата и шията е изложен и податлив на общ канцероген, какъвто е човешки папиломавирус (HPV). При част от пациентите обаче не може да се открие предполагаема причина за МПТ.

Карциномът на маточна шийка е често срещан тип тумор в МПТ и е широко проучен, за да се изследват неговите основни механизми за развитие и изява. Съвместното съществуване на ендометриален карцином и КМШ не е необичайно вероятно поради появата им в съседни места в рамките на репродуктивната система. Едновременното наличие на КМШ и карцином на гърда или овариален карцином може да включва активиращи мутации като *BRCA1* и *BRCA2*. Съвместното съществуване на колоректален карцином и КМШ може да се отдаде на споделен ембрионален произход и главно на генетични фактори.

По принцип HPV-инфекцията може да индуцира клетъчна пролиферация и мутация и може потенциално да насърчи развитието на карцином чрез механизми, като намеса в контрола на клетъчния цикъл, инхибиране на апоптозата и активиране на сигнални пътища за пролиферация. HPV типове 16 и 18 са добре известни със своя онкогенен потенциал, водещ до трансформация на цервикални епителни клетки и последващо развитие на цервикална интраепителна неоплазия и инвазивен КМШ. Според редица публикации над 99% от раковите заболявания на маточната шийка са свързани с HPV-инфекция.^{13, 14}

Радикационните карциноми представляват 23% от повторните карциноми и 82.2% от повторните карциноми в рамките на облъчана зона за КМШ.¹⁵

Терапевтични последователности при множествени първични тумори

Предизвикателството е да се намери противоракова терапия, която е насочена към активните злокачествени заболявания при всеки пациент, но да не повишава токсичността, да не създава нежелани фармакологични взаимодействия, нито да има неблагоприятно въздействие върху общите лечебни резултати. Когато пациентът е подходящ за активно лечение и където биопсия е потвърдила второ злокачествено заболяване, трябва да се имат предвид няколко отправни точки:

- Може ли вторият първичен рак да бъде лекуван с цел излекуване?
- Какво предишно лечение са имали пациентите за предишната диагноза *карцином*? Например предишна операция за карцином на гърда; възможна и разумна ли е втора операция за запазване на гърдите? Или операция при белодробен карцином възможна ли е втора белодробна операция?
- При предишно лечение има ли припокриване с предишното лъчево поле? Може ли вторият тумор да е индуциран от лъчевата терапия? Каква е поносимостта на здравата тъкан в предварително облъчената зона? Какъв е радиационният резерв и позволява ли той лъчева терапия с лечебна цел или само палиативна схема/доза?
- При предходна системна терапия какъв режим е използван? Какъв е интервалът от последната системна терапия? Каква е кумулативна доза (напр. антрациклини)? Има ли остатъчна токсичност (например невропатия, токсичност на костния мозък)? Потенциално предизвикано ли е второто основно заболяване от системното лечение?
- Могат ли да се предвидят усложнения въз основа на предишната противоракова терапия на пациента?
- Има ли канцерогенни фактори, които могат да бъдат управлявани (например тютюнопушене, алкохол, вирусна инфекция)?

- Може ли генетично предразположение да обясни МПТ?
- Кой е най-значимият тумор по отношение на прогнозата? Ако е палиативен, кой тумор е метастазирал, какво се знае за динамиката на тумора (изображение, туморен маркер) на синхронните множествени процеси?
- Трябва ли стратегията за лечение да се фокусира върху локална или системна терапия? Може ли единият от синхронните тумори да се лекува радикално и след това второто злокачествено заболяване да подлежи на поддържаща терапия?
- Какви проблеми могат да се очакват (например чревна обструкция при нелекуван колоректален карцином, чернодробна недостатъчност при обширни чернодробни метастази)?
- Ако е необходима и възможна системна терапия за двете злокачествени заболявания, може ли да се избере режим, който е активен и за двете диагнози? Ако не, какъв е потенциалът за взаимодействие между два антитуморни режима (чернодробен, например цитохром-Р (СУР) или коригиран според сърдечната честота и QT-интервала на ЕКГ)? Има ли литература за комбинацията (например *axitinib* и *enzalutamide*)?
- Може ли изобщо да се прилага системна химиотерапия при напреднал солиден тумор (например при вторично злокачествено заболяване под форма на остра миелоидна левкемия, AML)?
- Могат ли двете злокачествени заболявания да бъдат лекувани по цикличен начин (например системно лечение на тумор А за 2-3 месеца, последвано от системна терапия на тумор В)?
- Могат ли туморите да бъдат молекулярно/генетично профилирани (например целево панелно секвениране) и могат ли да имат общ генетичен произход, който позволява общ стратегически избор (например синхронни злокачествени заболявания при носители на BRCA1/2)? Възможно ли е тумор-агностично лечение?

Понастоящем няма стандартен протокол за лечение на МПТ. Основно литература за избор на лечение е представена под формата на доклади за

случаи, които могат да се използват от онколозите, за да се учат един от друг. По този начин се получават редица форми и комбинации на МПТ и успешни случаи на лечение, които не са широко известни. За онколозите може да се създаде уебсайт за МПТ, за да се задълбочи разбирането по този проблем и да се проучва взаимния опит. Така МПТ ще могат да бъдат диагностицирани и лекувани рано и прогнозата ще се подобри. Известен е фактът, че пациенти с МПТ по правило се изключват от клиничните протоколи, изследващи нови терапевтични възможности.

Заклучение

Наблюдава се тенденция към удължена преживяемост при пациенти с МПТ, сравнена с такива с авансирани и метастатични тумори. Процентът на 5-годишна преживяемост е по-висока за метакронни ракови заболявания (95%), отколкото за синхронни първични (59%) и единични първични (59%). Най-лошият процент на преживяемост е при едновременни съпътстващи МПТ, като средната стойност е 1.9 години. Най-добрата преживяемост е при пациенти с три или повече метакронни първични заболявания (медиана 10.9 години) и е подобна на очакваната преживяемост за съвпадащата по възраст и пол обща популация ($p = 0.06991$).¹⁶

Тъй като прогнозата при пациенти с МПТ е значително по-добра от тази на пациенти с метастатични тумори, важно е да се проучат причините, поради които се развиват множество синхронни първични злокачествени заболявания, да се избере подходящият режим на лечение и адекватно да се оцени целта на лечението.

Понастоящем диагнозата на МПТ зависи главно от клиничните находки и хистопатологията. Въпреки това, поради несигурна хистология често са необходими и са без алтернатива допълнителни молекулярни тестове (например микросателитна нестабилност, липса на хромозомна хетерозиготност и инактивиране на клонорани X-хромозоми или скрининг за мутации в туморни гени на женския генитален тракт като *PTEN*, *TP53*, *KRAS* и *CTNNB1*) и цитогенетични анализи (например имунохистохимия за β -катенин).

Според съвременната литература вторият първичен тумор трябва да бъде резециран възможно най-рано и лечението му трябва да бъде подобно на това на единичен тумор. При лечение на пациенти с ПМТ трябва да се вземат предвид стадият на тумора, неговото биологично поведение, възраст и очаквана продължителността на живота на пациента, съпътстващите заболявания, тъй като тези фактори влияят върху избора на стратегия за лечение и прогноза.

За онколозите може да се създаде уебсайт за МПТ, за да се задълбочи разбирането по проблема чрез споделени опитности, така че множествените карциноми да могат да бъдат заподозряни, диагностицирани и лекувани рано и прогнозата им да се подобри още повече.

Литература

1. Choi SW, Thomson P. Multiple oral cancer development – Clinico-pathological features in the Hong Kong population. *J Oral Pathol & Med* 2020; 49 (2): 145-149. <https://doi.org/10.1111/jop.12962>
2. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932; 16: 1358-1414.
3. EJ Yang, JH Lee, AJ Lee, et al. Multiple primary malignancies in patients with gynecologic cancer. *J Clin Med* 2021; 11(1):115. doi: 10.3390/jcm11010115
4. Fukuda H, Tanaka A, Hirashima Y, et al. Lambert-eaton myasthenic syndrome associated with synchronous double cancer: A combination of small cell carcinoma of the cervix and breast carcinoma. *Intern Med* 2018; 57: 2409-2411. PubMed/NCBI
5. Available at: https://www.researchgate.net/journal/Cancers-2072-6694?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6Ii9kaXJlY3QiLCJwYWdlIjoicHVibGljYXRpb24iLCJwcmV2aW91c1BhZ2UiOiJfZGlyZWNoIn19
6. Soerjomataram I, Coebergh JW. Epidemiology of multiple primary cancers. *Methods Mol Biol* 2009; 471: 85-105.
7. Boice JD Jr, Curtis RE, Kleinerman RA, et al. Multiple primary cancers in Connecticut, 1935-82. *Yale J Biol Med* 1986; 59: 533-545.
8. Available at: https://www.researchgate.net/journal/Cancers-2072-6694?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6Ii9kaXJlY3QiLCJwYWdlIjoicHVibGljYXRpb24iLCJwcmV2aW91c1BhZ2UiOiJfZGlyZWNoIn19
9. Yang E-J, Lee J-H, Lee A-J, et al. Multiple primary malignancies in patients with gynecologic cancer. *J Clin Med* 2021; 11 (1): 115. <https://doi.org/10.3390/jcm11010115>
10. Chai W, Gong F, Zhang W, et al. Multiple primary cancer in the female genital system: Two rare case reports and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8860. doi: 10.1097/MD.00000000000008860.
11. Bai J, Xie Z, Sun L. Case report: Metachronous quadruple cancers including breast cancer and triple genital cancer. *Int J Gen Med* 2020; 13: 1575-1580. doi: 10.2147/IJGM.S278219.
12. Borja NA, Silva-Smith R, Calfa C, et al. Triple primary cancers: An analysis of genetic and environmental factors. *Cancer Prev Res (Phila)* 2024; 17: 209-215. doi: 10.1158/1940-6207.
13. Cho EH, Park MS, Woo HY, et al. Evaluation of clinical usefulness of HPV-16 and HPV-18 genotyping for cervical cancer screening. *J Gynecol Oncol* 2024; 35: e72. doi: 10.3802/jgo.2024.35.e72.
14. Liao JB. Viruses and human cancer. *Yale J Biol Med* 2006; 79: 115-122.
15. Vogt A, Schmid S, Heinimann K, et al. Multiple primary tumours: Challenges and approaches, a review. *ESMO Open* 2017; 2: e0001722017.
16. Amer MH. Multiple neoplasms, single primaries, and patient survival. *Cancer Manag Res* 2014; 5 (6): 119-134. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S57378>.



CONN-MORE 2025

ЭКСПЕРТЕН БОРД

ЕКСПЕРТЕН БОРД

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

проф. д-р Александър ЮЛИЯНОВ
Болница Тракия-Парк – Стара Загора

доц. д-р Ангел ЙОРДАНОВ
УМБАЛ Г. Странски – Плевен

доц. д-р Ася КОНСУЛОВА
УСБАЛО – София

доц. д-р Валерия ХАДЖИЙСКА
УМБАЛ Александровска – София

доц. д-р Весела ИВАНОВА
УМБАЛ Александровска – София

доц. д-р Весела СТОЙНОВА
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Веселина КОЛЕВА
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

доц. д-р Веселин ПОПОВ
УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

акад. проф. д-р Григор ГОРЧЕВ
УМБАЛ Св. Марина – Плевен

доц. д-р Димитър КАЛЕВ
СБАЛОЗ – Варна

д-р Димо МАНОВ
МБАЛ Надежда – София

д-р Доротея ИВАНОВА
УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

акад. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА
Българска академия на науките

проф. д-р Елена ПИПЕРКОВА
УСБАЛО – София

проф. д-р Иглика МИХАЙЛОВА
УСБАЛО – София

доц. д-р Иван ИВАНОВ
УМБАЛ Г. Странски – Плевен

доц. д-р Илия КАРАГЪЗОВ
МБАЛ Вита – София

д-р Камен НЕДЕВ
Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Красимир КОЙНОВ
МБАЛ Сердика – София

доц. д-р Лидия ЧАВДАРОВА
УСБАЛО – София

д-р Любомир БАЛАБАНСКИ
Генетична лаборатория – София

доц. д-р Марин ПЕНКОВ
УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

д-р Марчела КОЛЕВА
МБАЛ Св. София – София

проф. д-р Надежда ХИНКОВА
УМБАЛ Св. Марина – Плевен

д-р Надя ДИМИТРОВА
IARC, WHO

доц. д-р Пламен ГЕЦОВ
УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ – София

проф. д-р Петър МАРКОВ
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Радослав МАНГАЛДЖИЕВ
СБАЛОЗ – София

доц. д-р Свитлана БАЧУРСКА
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

чл. кор. проф. д-р Славчо ТОМОВ
УМБАЛ Св. Марина – Плевен

д-р София НЕДЯЛКОВА
УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

проф. д-р Стефан КОВАЧЕВ
УСБАЛО – София

д-р Тания ЗЛАТАНОВА
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА
УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

проф. д-р Явор КОРНОВСКИ
УМБАЛ Св. Анна – Варна

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

Текстове за продължаващо медицинско обучение

Българска. Първо издание

Редактори

доц. д-р Ася Консулова, д.м.

доц. д-р Димитър Калев, д.м.

Графичен и компютърен дизайн

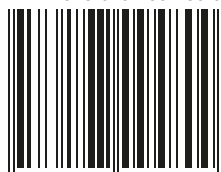
Петър Желев

"АРТ ТРЕЙСЪР" ООД

Варна, 2025

ISBN 978-619-7094-80-0

ISBN: 978-619-7094-80-0



9 786197 094800

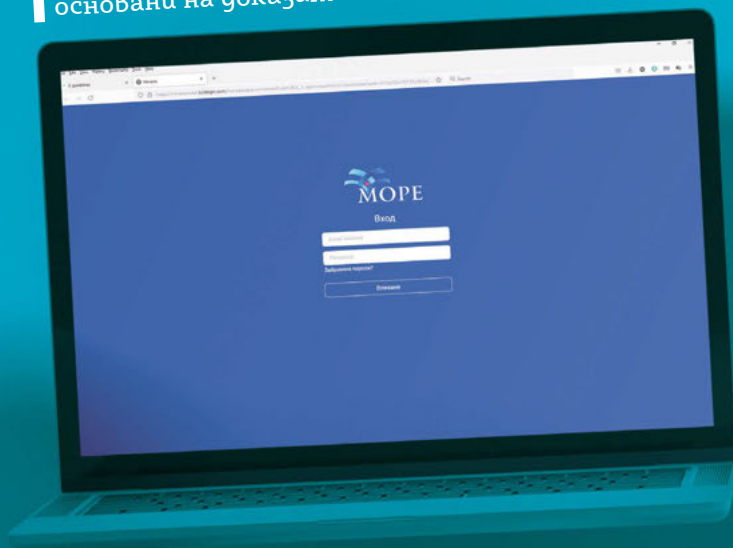
MOPE

e-Guidelines

<https://app-eguidelines.more-darzas.com/>

- ❑ Клинични ръководства, основани на доказателства (*Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*), за поведение при солидни тумори, хематологични неоплазии и психосоциална подкрепа при възрастни и деца
- ❑ Съдържат препоръки за диагноза, лечение и проследяване, структурирани според подхода **GRADE** (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*)
- ❑ Предназначени за професионални доставчици на онкологични грижи в България
- ❑ Продукция от 2010 г. на национални експертни бордове под егидата на Съвместна онкологична национална мрежа (СОНМ) и Българско онкологично научно дружество (БОНД).

Създайте си личен акаунт, за да четете и да участвате в пресъздаването на БЪЛГАРСКИТЕ ОНКОЛОГИЧНИ РЪКОВОДСТВА, основани на доказателства!



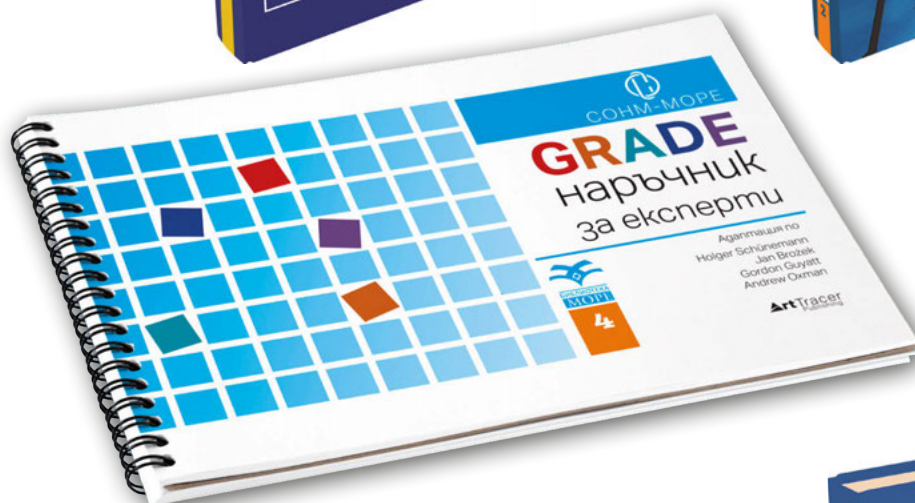
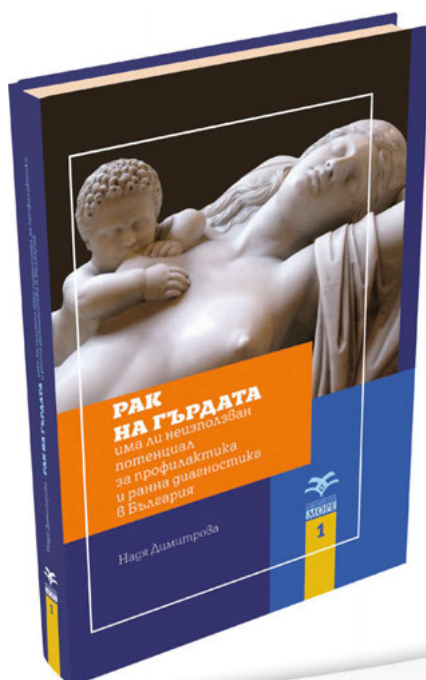


Библиотека *MORE* е поредица от публикации на български, предназначена за всички читатели, професионално свързани с доставката на здравни грижи в българската клинична онкология.

Библиотека *MORE* представя утвърдени автори и авторски дебюти от всички направления на националната и световната онкология.

Библиотека *MORE* включва монографични трудове с фундаментална и клинична тематики, третиращи актуални проблеми от онкологията на солидните тумори и хематологичните неоплазии.

Библиотека *MORE* (в перифраза на Хорхе Борхес) е идеен проект, съдържащ всички онкологични творби, които някога са били написани или ще бъдат написани.



БИБЛИОТЕКА
MOORE



СОНМ
ГОДИШНА
АСАМБЛЕЯ
2026



ПОВЕДЕНИЕ
ПРИ ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН
КАРЦИНОМ

8 – 10 октомври 2026
Варна

