



НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД
СОНМ-MORE 2025

www.bjcn.bg

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

клинично ръководство, основано на доказателства

BJCN 2025 Evidence Based Clinical Practice Guidelines: Cervical Cancer



НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2025

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

д-р Георги ПРАНДЖЕВ

УМБАЛ Св. Марина – Плевен

акад. проф. д-р Григор ГОРЧЕВ

УМБАЛ Св. Марина – Плевен

д-р Димитър ДИМИТРОВ

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 Таня 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

СЪДЪРЖАНИЕ

1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА.....	11
1. 1. Път на пациента и диагностициране.....	11
1. 2. Редукция на риск и превенция	14
1. 3. Оценка на генетичен риск	22
1. 4. Скрининг	26
1. 4. 1. Организиран популационно базиран скрининг	26
1. 4. 2. Цитологично изследване и HPV-тестване.....	30
1. 5. HPV-ваксинация.....	39
1. 6. Мониторинг на серумен SCC	43
2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ.....	49
2. 1. Биопсични изследвания.....	49
2. 1. 1. Бримкова електрохирургична ексцизия и конизация	49
2. 1. 2. Цистоскопия и проктоскопия.....	54
2. 2. Образни изследвания	57
2. 2. 1. Ултразвуково изследване	57
2. 2. 2. Магнитнорезонансна томография.....	61

2. 2. 3. Компютър-томография	68
2. 2. 4. Хибридни функционални изследвания.....	74
2. 2. 4. 1. ПЕТ/КТ-изследване.....	74
2. 2. 4. 2. SPECT/CT картографиране на сентинелни лимфни възли.....	84
2. 3. Морфологични изследвания.....	94
2. 3. 1. Патологична класификация	94
2. 3. 2. Принципи на хистологично и имунохистохимично изследване	111
2. 4. Молекулярно профилиране	118
3. СТАДИРАНЕ	125
3. 1. Стадиране	125
3. 2. Оценка на функционален пърформанс статус.....	132
4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ	135
4. 1. Фертилитет-съхраняваща хирургия	135
4. 1. 1. Конизация	135
4. 1. 2. Радикална трахелектомия	137
4. 1. 3. Тазова лимфаденектомия	144
4. 2. Тотална хистеректомия	148



4. 3. Радикална хистеректомия.....	151
4. 3. 2. Радикална хистеректомия	151
4. 3. 2. Минимално инвазивна радикална хистеректомия	157
4. 3. 3. Двустранна тазова лимфаденектомия.....	161
4. 4. Парааортална лимфаденектомия	166
4. 5. Ексцизия на сентинелни лимфни възли.....	169
4. 6. Хирургия при рецидив	176
5. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ	181
5. 1. Дефинитивно лъчелечение	181
5. 2. Адювантно лъчелечение	192
5. 2. 1. Адювантно лъчелечение	192
5. 2. 2. Брахитерапия	196
5. 3. Интраоперативно лъчелечение.....	203
5. 4. Лъчехимиолечение при локорегионална персистенция или рецидив.....	206
5. 5. Лъчелечение при олигометастатична болест.....	209
5. 6. Палиативно лъчелечение.....	213

6. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ	217
6. 1. Първа линия при рецидивна или метастатична болест.....	217
6. 2. Втора и последващи линии при рецидивна или метастатична болест	224
6. 3. Системна терапия при дребноклетъчен невроендокринен карцином (NECC).....	239
6. 3. 1. Неoadювантна и адювантна химиотерапия	239
6. 3. 2. Първа линия при рецидивна или метастатична болест	242
6. 3. 3. Втора и последващи линии при рецидивна или метастатична болест	245
7. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА ПРИ БРЕМЕННИ	249
8. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ	255
8.1. Контрол на симптоми.....	255
9. МАРШРУТИ НА ПАЦИЕНТА И ИДИКАТОРИ ЗА КАЧЕСТВО	2761

ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусното становище на Национален експертен борд *СОНМ-МОРЕ 2025*. Дело е на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на карцином на маточна шийка (КМШ) от следните медицински специалности: гинекология, медицинска онкология, лъчелечение, образна диагностика, нуклеарна медицина, патология, медицинска генетика и клинична лаборатория.

Нуждата от национално ръководство за поведение при КМШ е обусловена от клиничната му актуалност за световната и българската онкология. Той е вторият най-често диагностициран карцином и третата водеща причина за смърт от рак сред жени в по-слабо развитите страни.¹ В Европа всяка година се диагностицират повече от 58 000

нови случая и умират 24 000 пациенти. Петгодишната преживяемост за Европа е 62%, варираща от 57% в Източна Европа до 67% в Северна Европа. Преживяемостта е особено ниска (< 55%) в България, Латвия и Полша и най-висока в Норвегия (71%).

Цел на ръководството е да представи съвременно системно разработено становище за подпомагане на здравните практики при КМШ, адаптирано за специфичните клинични обстоятелства в България.

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при КМШ, вкл. общопрактикуващи лекари, фармацевти, психоонколози и медицински сестри.

МЕТОДОЛОГИЯ

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

Подходът GRADE е система за оценка на качество на доказателства (в систематични прегледи/метаанализи, СП/МА) и за степенуване на препоръки (в клинични ръководства). Представлява структуриран

процес, регламентиращ 4 стъпки за разработване на препоръки.²

Първа стъпка. Включва дефиниране и рамкиране на въпрос(и), оценка на относителната важност на резултатите и събиране (обзор) на доказателства. Свързана е с формулиране на клинични въпроси, отнасящи се до алтернативни стратегии за дизайн (при систематични обзори и определяне на пациентски популации), подходи и резултати. Формулирането на клинични въпроси се обозначава с абrevиатура PICO (patient/intervention/comparator/outcome): пациент – интервен-

ция (обсъждан диагностичен или терапевтичен подход) – сравнителна интервенция (компаратор) – резултати. Процесът на оценка на резултатите за всяко RICO задължително започва с извършване на СП и/или МА. Относителната важност на резултатите се отчита в 3 стъпки, всяка от които отговаря на въпросите *какво, кога, как* и *доказателство*: (i) предварителна класификация на резултатите като критични и значими; (ii) преоценка на относителната значимост на резултатите след преглед на доказателствата; (iii) преценка на баланса между желани и нежелани ефекти на дадена интервенция. Когато липсват доказателствени резултати или са сравнително рядко срещани, или се случват през дълги периоди от време, експертите могат да предложат техни сурогати, които, разбира се, биха могли в бъдеще да се окажат погрешни.³ Някои общоприети проблеми (TNM-стадиране, пърформанс статус, патологична класификация и др.) не могат да се формулират като RICO, не подлежат на квантитативни анализи и се представят във вид на референтен документ (наративен, тематичен, квалитативен анализ).

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

Таблица 1. Критерии за качество (сигурност) на доказателства³

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

Трета стъпка. Включва степенуване на препоръчителността по сила.^{5, 6} Детерминира се от баланса между желани и нежелани резултати, към които се добавя стойността от оценката на предпочитанията на пациентите, заедно с качеството на доказателства.⁴ Тази стъпка представя крайната цел, резюмирайки процеса чрез профил на доказателствата (ПД) и резюме на констатациите (РК).² Профилът на доказателствата включва подробна преценка на всеки фактор, определящ качеството на доказателства за всеки резултат, а резюмето на констатациите включва оценка на качеството на доказателства за всеки резултат, но не и на подробните решения, обосноваващи оценката. По правило ПД предоставя информация за решенията, направени от експертите, и е предназначена за автори на обзори или за адресати, които поставят под въпрос оценката на качеството; от друга страна, помага на подготвящите РК-и, гарантирайки, че решенията им са систематични и прозрачни, позволяващи независима външна оценка. Резюмето на констатациите се използва от експертния борд, за да гарантира, че е съгласен с решенията, на които се основават оценките на качеството; предназначено е за по-широка аудитория, включително за крайните потребители на клинични ръководства. Силата на препоръчителност се класифицира в 2 категории – *силна* и *слаба*.^{6, 7} В определени случаи

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

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

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

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

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

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА



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

МОДИФИКАЦИЯ НА МЕТОДА

Модификация на метода. Редица експертни панели и институции приемат системата GRADE (Cochrane Collaboration, WHO, NICE [Англия], CTFPHC [Канада], NKCHS [Норвегия], Campbell Collaboration Groups и др.), някои я използват с модификации, а трети съобщават за незначителни или големи предизвикателства при използването ѝ в непроменен вид. Експертният борд на СОНМ-МОРЕ 2025 използва модифицирана версия на GRADE, замествайки изработването на оригинални СП/МА с търсене и използване на вече готови и публикувани референции.⁸ GRADE-модификацията, практикувана от българските панелисти, може да се дефинира като “реципрочен подход”, при който

публикуваните готови СП/МА детерминират рамкирането на PICO, а не обратно, както е в оригиналния алгоритъм. Нерядко модифицираният подход въвежда в обобщението на доказателствата повече от един СП/МА, затруднявайки точната оценка на качеството на доказателствата. От друга страна, обаче, предоставя на потребителите на ръководството по-богато и нееднозначно литературно съдържание.

В работата на Експертния борд на СОНМ-МОРЕ 2025 са взети в съображение и някои становища от Актуализацията на подхода GRADE за справяне с несъответствията, публикувана през 2023 г.⁹

ИЗТОЧНИЦИ

1. 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. doi: 10.1093/annonc/mdx220
2. Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, et al. Introductiond – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (4): 383-394. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (4): 395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
4. Balshem H, Helfant M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (4): 401-406. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
5. Andrews J, Guyatt GH, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66 (7): 719-725. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013
6. Andrews J, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendations – determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66 (7): 726-735. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003
7. Rehfuess EA, Akl EA. Current experience with applying the GRADE approach to public health interventions: An empirical study. *BMC Public Health* 2013; 13: 9. doi: 10.1186/1471-2458-13-9
8. GRADE наръчник за експерти. Адаптация по Н. Schunemann, J. Brozek, G. Guyatt, A. Oxman. Адаптация и съставителство Д. Калев. Арт Трейсър ООД, Варна, 2025. ISBN 978-619-7094-76-3
9. Guyatt G, Zhao Y, Mayer M, et al. GRADE Guidance 36: Updates to GRADE's approach to addressing inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2023; doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.03.003>

1

Клинично представяне и маршрут на пациента

1

КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА

1. 1. ПЪТ НА ПАЦИЕНТА И ДИАГНОСТИЦИРАНЕ

Явор КОРНОВСКИ

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

PICO 1. При пациенти с подозрение за карцином на маточна шийка (КМШ) кои са детерминантите за забавена диагноза и представяне в късен стадий?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Систематичен преглед от 2022 г. търси причините за закъсняла диагноза при карцином на маточна шийка (КМШ).¹ Разгледани са 45 статии, публикувани до 2021 г, които описват закъсняла диагноза и КМШ, както и фактори, довели до нея. Прегледът е с наративен характер и установава, че закъснялата диагноза на РМШ от стадии IIB до IV съставлява от 10.2% до 87.9%, а 4.3% до 89.1% от пациентите са със закъсняла диагноза. Авторите идентифицират три основни причини, водещи до закъсняла диагноза: от страна на пациента, по

медицински причини и от страна на здравната система. Причините от страна на пациента са социално-демографски, междусъпружески/партньорски отношения и степен на информираност/осъзнатост. Медицинските причини са акушерски проблеми, фамилна анамнеза и прекарани заболявания. Проблемите в здравната система касаят инфраструктура и достъп до качествена услуга.

Друг систематичен преглед и ретроспективен рандомизиран метаанализ на 25 проучвания от 2022 г. включва 53233 участници от страни от Третия свят.² Авторите установяват, че честотата на къс-

на диагноза за КМШ е 60.66% в глобален план, а по региони е както следва: 62.6% за Африка, 69.3% за Азия, 46.51% за Европа и 50.16% за Северна Америка. Основни фактори за късна диагноза са образователен ценз/статус и континент на населяване. Авторите препоръчват здравните системи да работят върху скрининг на КМШ и повишаване на осъзнатостта на големи социални групи.

Трети систематичен преглед от 2023 г. разглежда причините за за-

бавяне на диагноза за КМШ от гледна точка на пациента чрез качествен анализ.³ Авторите използват PRISMA guidelines и търсят статии в MEDLINE и EMBASE чрез ключовите думи: *първични грижи, рак от гинекологичен произход и забавена диагноза*, като намират 1253 публикации. Характеристики на здравните системи, социално-икономически статус, лична информираност/осъзнатост и вярвания/внушения са основните пречки за своевременното поставяне на диагноза.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

В обща популация клиницистите/здравната система трябва да дефинират и да се съобразяват с основни детерминанти за забавена диагноза за карцином на маточна шийка и представяне в късен стадий, като социално-икономически статус, образователен ценз, лична информираност и осъзнатост, континент на населяване, функционираща скринингова система, достъп и дистрибуция на здравни услуги [ниско качество на доказателства].



Основни фактори за избягване на късна диагноза и представяне на пациентите в напреднал стадий на карцином на маточна шийка са: (1) въвеждане на организирани популационни скринингови програми в здравните системи; (2) осигуряване на достъп до скринингови инструменти от страна на таргетни групи на населението; (3) информираност и кампании за осъзнатост на проблема, че HPV-асоциираният карцином на маточна шийка е единственото напълно предотвратимо злокачествено заболяване.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Allahqoli L, Dehdari T, Rahmaniet A, et al. Delayed cervical cancer diagnosis: A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; 26: 8467-8480. doi: 10.26355/eurrev_202211_30382
2. Tekalign T, Teshome M. Prevalence and determinants of late-stage presentation among cervical cancer patients – A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2022; 17 (4): e0267571. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267571>
3. Reis BS, Nogueira CM, de Figueiredo A, et al. Experiences of women with advanced cervical cancer before starting the treatment: Systematic review of qualitative studies. *Int J Gynecol Obst* 2023; 161 (1): 8-16. doi: 10.1002/ijgo.14491

1. 2. РЕДУКЦИЯ НА РИСК И ПРЕВЕНЦИЯ

Надежда ХИНКОВА

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

PICO 1. В страни с ниски доходи прилагане на първична (ваксиниране) и вторична (скрининг) превенция за карцином на маточна шийка (КМШ) редуцират ли достоверно показателите заболяемост и смъртност?

PICO 2. На популационно ниво от мъже и жени кои прогнозни трансмисионно-динамични модели за първична превенция чрез ваксиниране срещу човешки папиломавирус (HPV) демонстрират оптимална ефективност върху колективния имунитет?

PICO 3. При момичета и жени в юношеска възраст профилактични ваксини срещу HPV редуцират ли риска от цервикални интраепителни лезии (CIN/AIS) и инфекция с HPV 16/18?

PICO 4. Информирането на здравните институции за превенция за КМШ чрез предоставяне на доказателства за ефективност от систематични прегледи демонстрира ли полза за актуализиране на препоръките и пропуските в организирането на скрининг?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Canfell et al. (2020) извършват анализ на 78 държави с ниски и средни доходи по отношение на въздействието на ваксинацията срещу човешки папиломавирус (HPV) върху смъртност от карцином на маточна шийка (КМШ). Получените резултати и направените заключения са в подкрепа на твърдението, че за намаляване на смъртността

от КМШ е необходимо: да се увеличи на ваксинацията срещу HPV, да се разработват и прилагат по правилен начин скринингови програми и да се осигури адекватно лечението.¹

Проведено от *Singh D. et al.* (2023) проучване описва нива на смъртност през 2020 г., като те са оценявани на 7.2 смъртни случая на 100000 жени-години (95% CI 7.2-7.3).² Честотата на КМШ варира от 2.2 до

84.6 в различните части на света. Най-висока е стандартизираната по възраст честота в Малави (67.9; 95% CI 65.7-70.1) и Замбия (65.5; 63.0-67.9), следвана от в Африка, Боливия (36.6; 95% CI 35.0-38.2) и Парагвай (34.1; 95% CI 3.1-36.1) в Латинска Америка, Малдивите (24.5; 95% CI 17.0-32.0) и Индонезия (24.4; 95% CI 2.2-24.7) в Азия, и Фиджи (29.8; 95% CI 24.7-35.0) и Папуа Нова Гвинея (29.2; 27.3-31.0) в Меланезия. Това доказва, че страните с ниски доходи и недобре развити скринингови програми са водещи по честота на КМШ. Същевременно данните доказват и връзка между нива на заболяемост и социално-икономическо състояние на страната. Доказано е, че индексът на човешко развитие (HDI) влияе пряко както на заболяемостта, така и на показателя смъртност от КМШ. Страните с високи нива на HDI отчитат три пъти по-ниска честотата на КМШ и шест пъти по-ниска смъртност в сравнение със страните с ниски нива на HDI. Това са само малка част от доказателствата, че заболяемост и смъртност от КМШ са пряко свързани с правилното провеждане на програми за профилактика, включвайки в тях ваксинация и скрининг.³

Друг авторски колектив (*Zibako P, et al., 2022*) провеждат проучване сред 408 пациенти с КМШ, които не са знаели какви са методите за превенция и профилактика на заболяването. От тях 87 (21%) са декларирали, че са посещавали скринингови програми за КМШ, а

83 (97%) са били подложени и на колпоскопско изследване. Превенцията (участие в скрининг) е статистически висока сред образованите (със средно образование – OR 9.497; 95% CI 2.349-38.390; с висше образование – OR 59.381; 95% CI 11.937-295.380).⁴

Въвеждането на организиран скрининг е в основата за намаляване както на заболяемостта, така и на смъртността от КМШ. Проучвания от Западна Европа доказват, че смъртността намалява с до 91% сред жени, участвали в програми за скрининг, като OR е изчислен на 0.34 (95% CI 0.14-0.49).⁵

За елиминиране на КМШ до 2030 г. трябва да се предприемат адекватни действия за разширяване на ваксинирането, подобряване на скрининговите програми. Голяма част от развитите страни се движат в правилната посока, отчитайки намаляване на нивата на новорегистрирани. Проблемни са развиващите се страни, защото са изправени пред предизвикателства и ограничения, свързани с човешки и финансов ресурс, които са и основна пречка за справянето им с КМШ.^{6,7}

PICO 2.

Brisson M, et al. (2016) публикуват систематичен преглед и мета-анализ, свързан с въздействие на ваксинацията срещу HPV върху колективния имунитет.⁸ Авторският колектив прогнозира високи нива

на колективен имунитет, дори и след ваксиниране само на момичета. Обръща се особено внимание на HPV тип 16, като разпространението му сред мъже намалява с 36% и то при ваксиниране само на момичета, но при покритие от поне 40%. Повишаването на нивата на ваксинационно покритие и при двата пола (80% ваксинирани момчета и 80% ваксинирани момичета) води до намаляване на разпространението на HPV 16 с RR при жени – 0.07 (80% CI 0.00-0.10) и RR при мъже – 0.16 (80% CI 0.01-0.25). Важно е да се отбележи, че колективен имунитет може да се постигне дори при ниски нива ваксинация (20% и то само на момичета), но основно за типове HPV 18, 6 и 11. Прогнозира се, че елиминирането на HPV типове 16, 18, 6 и 11 може да се постигне след достигане на ваксинационно покритие от 80% на двата пола. Трябва да се отбележи, че не само процентът на ваксинирани е важен, но и покритието, което осигурява ваксината. Колкото по-дългосрочна защита осигурява препаратът, толкова по-добър и дълготраен е колективният имунитет. Това е в подкрепа на твърдението, че е невъзможно да се постигне колективен имунитет, ако мъжете не са включени в програмите за ваксинация. Всъщност, приемането на неутрални по отношение на пола схеми за ваксинация срещу HPV ще подпомогнат да се намали разпространението на инфекцията сред населението.⁹

В друг систематичен преглед и метаанализ високото ваксинационно покритие при жени ($\geq 50\%$) е предпоставка за намаляване на инфекции с HPV тип 16 и 18 между периода преди и след ваксинация – 68% (RR 0.32; 95% CI 0.19-0.52).¹⁰ При ваксинирани момичета се доказва, че във възрастова група 13-19 години появата на аногенитални брадавици също намалява с 61% (RR 0.39; 95% CI 0.22-0.71). В същата възрастова група е доказано, че позитивизиране на ДНК-тестове за HPV, специално за типове 31, 33 и 45, е намаляло драстично (RR 0.72; 95% CI 0.54-0.96), което предполага кръстосана защита. Прави впечатление, че новорегистрирани случаи на аногенитални брадавици са значимо намалели при момичета под 20 години (RR 0.66; 95% CI 0.47-0.91) и жени във възрастова група 20-39 години (RR 0.68; 95% CI 0.51-0.89). Последни съобщени данни са в подкрепа на твърдението за достигането на колективен имунитет. Въпреки ниското ваксинационно покритие (под 50% ваксинирани жени), се наблюдава намаляване на позитивните тестове за HPV, специално на типове 16 и 18 (RR 0.50; 95% CI 0.34-0.74) при момичета на възраст под 20 години. Съобщава се, че в същата възрастова група намаляват и аногениталните брадавици (RR 0.86; 95% CI 0.79-0.94), което обаче не доказва кръстосана защита и наличие на колективен ефект от ваксинация. Тези резултати доказват, че ефектите от ваксинацията могат да бъдат

дългосрочни на популационно ниво, което обаче не отменя скрининговите програми.

PICO 3.

Arbyn M, et al. (2018) публикуват систематичен преглед, за който използват методологията GRADE. Резултатите показват намаляване на случаи с цервикална интраепителна лезия (CIN) и AIS (аденокарцином *in situ*), както и редуцирането на HPV-инфекции.¹¹ Докладвано е, че ваксинация с три дози намалява риска от появата на CIN 2 средно с 60% (RR 0.40; 95% CI 0.25-0.64). Важно е да се отбележи, че приложението на една доза от двувалентна ваксина също води до намаляване на дисплазия степен 2 (RR 0.41; 95% CI 0.32-0.52). Налични са доказателства, че CIN 2 и CIN 3 намаляват сред ваксинирани. Изчисленията показват, че CIN 2 от 164 случая намаляват до 2 на 10000 (RR 0.01; 95% CI 0.00-0.05), а CIN 3 – до 0 случая на 10000 (RR 0.01; 95% CI 0.00-0.10). Нивата на заболяемост при дисплазия от степен 3 зависи и от вида на приложена ваксина: при двувалентна ваксина RR е 0.08 (95% CI 0.03-0.23), което отговаря на високо качество на доказателства, а при четиривалентна RR е 0.54 (95% CI 0.36-0.82), характерно за умерено качество на доказателства. С умерено качество на сигурност са твърденията, че ваксините намаляват риска от AIS от 9/10000 на 0/10000 (RR 0.10; 95% CI 0.01-0.82) и вероятността да намаляват

всички AIS лезии от 10/10000 до 0/10000 (RR 0.1; 95% CI 0.01-0.76). При ваксинираните жени няма данни за развитие на тежки лезии на маточна шийка. Налице е възрастово различие по отношение на продължителност на ефекта от ваксини и съответен риск в различни възрастови групи за развитие на предракови и ракови изменения. При жени във възрастова група 15-26 години ваксинацията намаляват риска от CIN 2+, свързан с HPV 16/18, от 113/10000 до 6/10000 (RR 0.05; 95% CI 0.03-0.10). Абсолютното и относително намаляване на риска от тези лезии е по-малко – от 45/10000 до 14/10 000 (RR 0.30; 95% CI 0.11-0.81) при жените над 24 години.

В друг систематичен преглед с метаанализ *Drolet M, et al.* (2019) доказват, че в рамките на 4 години след ваксинация няма намаляване на разпространението на HPV 16/18.¹² От 5 до 8 години след ваксиниране се отчита, че разпространението сред момичетата във възрастова група 13-19 години на двата щама HPV намалява значимо с 83% (RR 0.17; 95% CI 0.11-0.25). Подобни са резултатите и във възрастова група 20-24 години: разпространението на HPV 16 и 18 намалява значимо с 66% (RR 0.34; 95% CI 0.23-0.49), докато при жени в следващата възрастова група 25-29 години се отчита, че разпространението е намаляло достоверно, но само с 37% (RR 0.63; 95% CI 0.41-0.97). Резултатите от този метаанализ показват убедителни доказателства за

значимо въздействие на дву- или четиривалентните препарати, приложени трикратно, върху инфекции с HPV 16 и 18.

PICO 4.

Доказателството, че HPV е основна причина за развитие на КМШ, дава основание да се разработват стратегии за прецизна превенция като най-ефективни биха били насочените към вируса. Успешно се прилага скрининг, базиран на цитологични и ДНК-тестове.¹³ Най-често скрининговите програми за вторична профилактика са свързани с дефиниране на предракови изменения. Голяма част от проучванията се основават на CIN, като се обръща по-специално внимание на степени 2 и 3. Това е свързано с висока степен на прогресия на тези степени към AIS и към инвазивен КМШ. Това доказва, че ако ДНК-тест за HPV е насочен само към високорискови щамове, може да се пропусне носителство на други, отговорни за предраковите изменения, т.е. може да се получи фалшиво негативен тест, който да бъде определен и като тест с липса на чувствителност.¹⁴ Въпреки наличието на ДНК-тестове, някои страни все още нямат основен скринингов тест, а други все още препоръчват цитология. Двата теста не отменят

препоръките за извършване на колпоскопско изследване. За да се постигнат високи нива на скринингово покритие в световен мащаб е необходимо националните планове за контрол на рака да включват препоръки за скрининг и за КМШ. Необходимо е да се добави, че HPV-тестът е препоръчителен метод.¹⁵ Въпреки наличните тестове за скрининг, все още липсват действия за осигуряване на равен достъп на всички държави до интервенции, насочени към превенцията на КМШ. Липсата на уеднаквяване е в основата на настоящите неравенства в здравеопазването при КМШ.¹⁶

Отношението на хората към скрининговите програми е свързано с очакванията, които те имат, а също и от постигнатите чрез програмите резултати. Въпреки че в световен мащаб се говори за ранно диагностициране на предракови изменения и елиминиране на КМШ, съществуват и някои вреди от неправилно прилаганите програми. Такива са причинени от чести и ненужни тестове, инвазивни процедури, като прицелна биопсия и ненужното лечение. Неправилното изпълнение на скрининговите програми може да доведе и до психологически вреди за всяка жена.¹⁷

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	PICO 1 В обща популация институциите по общественно здраве трябва да организират високо покритие на ваксинация срещу HPV и участие в скрининг с цел достоверна редукция на заболяемост и смъртност от карцином на маточна шийка [ниско качество на доказателства]. PICO 2 В обща популация институциите по общественно здраве трябва да организират модели за първична превенция чрез ваксиниране с цел дълготраен колективен имунитет [ниско качество на доказателства]. PICO 3 При момичетата, жени, момчета и мъже в обща популация институциите по общественно здраве трябва да организират и прилагат програми за ваксинация срещу HPV с цел достоверно снижение на HPV-инфекция, CIN 2+ и аногенитални брадавици [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	PICO 4 Националните работни групи по превантивни здравни грижи за карцином на маточна шийка биха могли да бъдат информирани относно скрининга за ранно откриване чрез актуални систематични прегледи, изработени от експертен борд и рецензенти, с цел актуалност на данните [много ниско качество на доказателства].



Държавните институции трябва да използват експертните препоръки за изработване на национални програми с високо покритие на ваксинация срещу HPV и участие в скрининг с цел достоверна редукция на заболяемост и смъртност от карцином на маточна шийка.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: A comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *The Lancet* 2020; 395 (10224): 591-603
2. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: A baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Heal* 2023; 11 (2): e197-206
3. Rafiqian N, Hidayat MR. Prevalence, management and outcome of cervical cancer in low income countries: A comprehensive systematic review. *J Advan Res Med Health Sci* 2024; 10 (6). doi: <https://doi.org/10.61841/8hhj5m18>
4. Zibako P, Tsikai N, Manyame S, Ginindza TG. Cervical cancer management in Zimbabwe (2019–2020). *PLoS One* 2022; 17 (9 September): 1-22. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0274884>
5. Jansen EEL, Zielonke N, Ginia A, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: A systematic review. *Eur J Cancer* 2020; 127: 207-223. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.013>
6. Amir SM, Idris IB, Said ZM, et al. A comparison of the National Cervical Cancer Policies in six developing countries with the World Health Organization recommendations: A Narrative Review. *Iran J Public Health* 2023; 52 (6): 1108-1120. doi: 10.18502/ijph.v52i6.12952
7. Lemp JM, De Neve JW, Bussmann H, et al. Lifetime prevalence of cervical cancer screening in 55 low-and middle-income countries. *JAMA J Am Med Assoc* 2020; 324 (15): 1532-1542. doi: 10.1001/jama.2020.16244
8. Brisson M, Bénard É, Drolet M, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: A systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health* 2016; 1: e8-17. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30001-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30001-9)
9. Milano G, Guarducci G, Nante N, et al. Human papillomavirus epidemiology and prevention: Is there still a gender gap?. *Vaccines* 2023; 11 (6): 1060. <https://www.mdpi.com/2076-393X/11/6/1060>
10. Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 565-580. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4
11. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2018 (5): CD009069. doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3
12. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: Updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2019; 394 (10197): 497-509. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3)
13. 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. doi: 10.3322/caac.21834
14. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. Cervical Cancer Screening. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2022. (IARC Handbooks of Cancer Prevention, No. 18.) 4., Preventive and Adverse Effects of Cervical Cancer Screening. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601985/>

15. World Health Organization. WHO Guideline for Screening and Treatment of Cervical Pre-Cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention; WHO: Geneva, Switzerland, 2021.
16. Castle PE. Looking back, moving forward: challenges and opportunities for global cervical cancer prevention and control. *Viruses* 2024; 16 (9): 1357. <https://doi.org/10.3390/v16091357>
17. Gates A, Pillay J, Reynolds D, et al. Screening for the prevention and early detection of cervical cancer: Protocol for systematic reviews to inform Canadian recommendations. *Systematic Reviews* 2021; 10: 2 <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01538-9>

1. 3. ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК

Драга ТОНЧЕВА, Любомир БАЛАБАНСКИ

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

PICO 1. Дъщери и сестри на жени с карцином на маточна шийка (КМШ), сравнени с жени без фамилна история за КМШ, демонстрират ли по-висок риск за заболяване и индикация за медикогенетична консултация?

PICO 2. Жени с редки наследствени синдроми, като *Peutz-Jeghers* (PJS) или *Lynch*, сравнени с обща популация, демонстрират ли повишен риск за КМШ и индикации за генетично изследване?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Систематичен преглед обобщава различни кохортни проучвания, изчисляващи наследствената компонента и фамилния риск от карцином на маточна шийка (КМШ) и цервикална интерепителна неоплазия (CIN).¹ В мащабно проучване на фамилен риск за майки и дъщери на 13982 пациентки с инвазивен КМШ и 125569 пациентки с *in situ* КМШ, сравнени с майки и дъщери на 3901140 здрави жени, *Hemminki, et al.* определят фамилен относителен риск (FRR) съотв. 2.30 (95% CI 1.66-2.93) за развитие на КМШ и 1.79 (95% CI 1.75-1.84) за развитие на *in situ* КМШ.² Друго проучване с родственици на 21727 пациентки с инвази-

вен КМШ и 191081 пациентки с КМШ *in situ*, сравнени с родственици на 5935132 жени без проява на заболяване, цитира следните стойности за коефициент на риск (RR): RR 1.73-2.12 (95% CI 1.37-3.17) за инвазивен КМШ и RR 1.51-1.77 (95% CI 1.33-2.10) за КМШ *in situ*.³ Проучванията обхващат предимно популации в Европа и САЩ. Подобни стойности са докладвани в скандинавски и северноамерикански изследвания. Друго проучване с 263 монозиготни и 395 дизиготни близначки демонстрира, че генетични фактори играят роля за развитие на цервикални неоплазии – RR 4.8 (95% CI 3.0-7.6) за монозиготна близначка, RR 2.4 (95% CI 1.5-3.8) за дизиготна близначка и RR 2.0 (95% CI 1.1-3.5) при



сравнение на монозиготни срещу дизиготни близнаци.⁴ Авторите изчисляват наследственост от 39-46% за КМШ. В обобщение на цитираните и на други по-малки кохортни проучвания може да се заключи, че фамилната анамнеза носи малък риск за дъщери и сестри на жени с КМШ да развият заболяване, като рискът най-вероятно се дължи на генетични вариации, отговорни за индивидуалния имунологичен отговор към инфекции с човешки папиломавирус (HPV).

PICO 2.

Синдром на *Peutz-Jeghers* (PJS) е автозомно-доминантно заболяване, асоциирано с патогенни варианти в тумор-супресорния ген *STK11*.

Метаанализ, базиран на 6 отделни проучвания, включващи общо 210 пациенти с PJS, установява, че относителният риск за развитие на всички видове рак е 15.2% (95% CI 2.19), като абсолютният риск за развитие на КМШ (на възраст от 15 до 64 години) е 10%.⁵ В друго ретроспективно кохортно метапроучване с 119 пациенти с PJS от 16 различни италиански центъра авторите оценяват относителен риск за КМШ с RR 55.6 (95% CI 17.7-134.0).⁶ *Ishida et al.* докладват данни от проведен метаанализ на 583 случая с PJS, като изчислят кумулативен риск от злокачествен тумор е 83.0% на 70-годишна възраст.⁷ През 2021 г. е направено обсъждане на литературни данни от MEDLINE, Embase и Cochrane от различни експерти, за да се актуализира предишното ръководство от 2010 г. и да се формулира преработено практическо ръководство за специалисти,

лекуващи пациенти с PJS. Жени с PJS имат повишен риск от КМШ, който вероятно произлиза от патогенни варианти в тумор-супресорния ген *STK11*, засягащ множество клетъчни пътища, включително тези, които регулират клетъчния растеж.⁸ Авторите приемат, че доказателствената база за препоръки остава слаба и са необходими разширени съвместни проучвания, за да се предоставят по-изчерпателни данни.

Голям кохортен анализ на 369 фамилии (с най-малко един носител на патогенен вариант в някои от *MMR*-гени, съотв. 133 – в *MLH1*, 174 – в *MSH2*, 35 – в *MSH6* и 27 – в *PMS2*) оценява честота на КМШ сред носители на *MMR*-мутации, отговорни за синдром на *Lynch*.⁹ Резултатите установяват, че честотата на КМШ е приблизително 5.6 пъти по-висока от тази на обща популация (95% CI 2.3-13.8, $p = 0.001$), с кумулативен риск от 4.5% (95% CI 1.9-10.7) до 80-годишна възраст. Средната възраст при диагностициране е 43.1 години (95% CI 40.0-46.2), което е по-ниско в сравнение с наблюдаваното в обща популация. Въпреки това, липсват метаанализи, специално фокусирани върху връзка между синдром на *Lynch* и КМШ. Повечето изследвания са съсредоточени върху други видове карциноми, по-силно свързани със синдрома на *Lynch*, като колоректален и ендометриален. Индивидуалните проучвания предполагат повишен риск от КМШ сред лица със синдром на *Lynch*, но изчерпателни метааналитични оценки в момента са ограничени.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	РІСО 2 При пациентки, отговарящи на клиничните критерии за синдром на <i>Peutz-Jeghers</i>, клиницистите трябва да препоръчват генетично изследване за герминативни патогенни варианти в ген <i>STK11</i> за определяне на риск от развитие на различни карциноми, включително и HPV-независим аденокарцином на маточна шийка [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	РІСО 1 При жени с карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да препоръчват медикогенетична консултация на техни родственици от първа степен (дъщери и сестри) за определяне на генетичен риск [ниско качество на доказателства]. РІСО 2 При пациентки, отговарящи на клинични критерии за синдром на <i>Lynch</i>, клиницистите биха могли да препоръчват генетично изследване за герминативни патогенни варианти в <i>MMR</i>-гени за определяне на риск от развитие на различни карциноми, включително и HPV-независим аденокарцином на маточна шийка [много ниско качество на доказателства].



- Генетични изследвания за предразположеност към онкологични заболявания, в това число и карцином на маточна шийка, трябва да се провеждат в акредитирани генетични лаборатории, които отговарят на стандарта по медицинска генетика, от специалисти, обучени и запознати в детайли с принципите на NGS-секвениране и други молекулярни методики.
- Медикогенетично консултиране за клинична интерпретация на резултати от генетични изследвания трябва да се извършва от лекар със специалност по медицинска генетика.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Zoodsma M, Sijmons RH, de Vries EG, et al. Familial cervical cancer: Case reports, review and clinical implications. *Hered Cancer Clin Pract* 2004; 2 (2): 99-105. Published 2004 May 15. doi:10.1186/1897-4287-2-2-99
2. Hemminki K, Dong C, Vaittinen P. Familial risks in cervical cancer: is there a hereditary component? *Int J Cancer* 1999; 82 (6): 775-781. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19990909)82:6<775::aid-ijc1>3.0.co;2-v
3. Hemminki K, Li X, Mutanen P. Familial risks in invasive and in situ cervical cancer by histological type. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10 (1): 83-89. doi: 10.1097/00008469-200102000-00010
4. Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmström H, et al. Cancer in twins: Genetic and nongenetic familial risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 (4): 287-293. doi:10.1093/jnci/89.4.287
5. Giardiello FM, Trimpath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (4): 408-415. doi:10.1016/j.cgh.2005.11.005
6. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis* 2013; 45 (7): 606-611. doi:10.1016/j.dld.2012.12.018
7. Ishida H, Tajima Y, Gonda T, et al. Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome in Japan. *Surg Today* 2016; 46 (11): 1231-1242. doi:10.1007/s00595-015-1296-y
8. Wagner A, Aretz S, Auranen A, et al. The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med* 2021; 10 (3): 473. Published 2021 Jan 27. doi:10.3390/jcm10030473
9. Antill YC, Dowty JG, Win AK, et al. Lynch syndrome and cervical cancer. *Int J Cancer* 2015; 137 (11): 2757-2761. doi:10.1002/ijc.29641

1. 4. СКРИНИНГ

1. 4. 1. ОРГАНИЗИРАН ПОПУЛАЦИОННО БАЗИРАН СКРИНИНГ

Илия КАРАГЪЗОВ

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

PICO 1. При първичен скрининг за карцином на маточна шийка (КМШ) тестове за човешки папиломавирус (HPV), сравнени с конвенционална цитология, демонстрират ли полза за откриване на високостепенна цервикална интраепителна неоплазия (CIN 2+) в първи кръг на скриниране?

PICO 2. Скрининг за КМШ с HPV-тестове за самостоятелно взимане на проби, сравнен с рутинни скринингови програми, подобрява ли значимо скрининговото участие?

PICO 3. При организиране на скрининг за КМШ в страни с ниски и средни доходи (LMIC) кои интервенции демонстрират ефект за увеличаване на обхвата на скрининг?

PICO 4. В обща популация провеждане на вторична превенция чрез самостоятелен hrHPV-скрининг или hrHPV съвместно с цитология, сравнена със самостоятелен цитологичен скрининг (Pap-тест), демонстрира ли предимства за откриване на по-високи нива на високостепенна цервикална интраепителна неоплазия (CIN 2+)?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

В систематичен преглед и метаанализ са идентифицирани 7 ран-домизирани контролирани проучвания.¹ Резултатите показват, че HPV тестването е по-точно от конвенционална цитология и откри-

ва значимо повече CIN 3+ в първи скринингов кръг (RR 1.67; 95% CI 1.27-2.19) и значимо по-малко във втори скринингов кръг (RR 0.49; 95% CI 0.37-0.66). Няма разлики в обобщените нива на CIN2+ (RR 1.19; 95% CI 0.94-1.50) и CIN 3+ (RR 1.09; 95% CI 0.84-1.42), но има



по-висок обобщен процент на CIN 2+ (RR 1.37; 95% CI 1.12-1.68) в два скринингови кръга при значителна хетерогенност ($I^2 > 70\%$). Наблюдавана е тенденция към по-ниски нива на инвазивен КМШ.

PICO 2.

Систематичен преглед и метаанализ на 6 проучвания с 29018 участници, оценяващи влиянието на самостоятелно HPV пробовземане върху обхвата на скрининга в сравнение с рутинно пробовземане, показва подобро скринингово участие при самостоятелно пробовземане (RR 1.11; 95% CI 1.10-1.11, $I^2 = 97\%$) в сравнение с рутинен скрининг (RR 1.82; 95% CI 1.67-1.99, $I^2 = 42\%$) в страни със средни и ниски доходи.²

Систематичен преглед и метаанализ, използващ модел на случайни ефекти, е използван за изчисляване на относително съответствие с анализ на намерението за самотестване за HPV в сравнение с Пар-тестване (с 95% CI). От 10 проучвания 9 използват рандомизиран дизайн. Във всички публикации относителното съответствие на HPV самостоятелно събрано тестване в сравнение с Пар-тестването е значимо по-голямо от 1.0 ($p < 0.01$). Общият коефициент на риск (RR) е 2.14 (95% CI 1.30-3.52). Налице е голяма хетерогенност на скрининговото съответствие между проучванията както за самотестване на HPV, така и за Пар-тестване. Авторите заключават, че самостоятелно събраните тестове за HPV достоверно подобряват участието на жени, които не посещават рутинно

програми за скрининг на КМШ. Трябва да се обмислят нови подходи за провеждане на самотест за HPV, тъй като тестването за HPV става все по-широко включено като основен инструмент за скрининг.⁵

PICO 3.

Систематичен преглед и метаанализ на 24 проучвания с 318423 участници установява повишаване на скрининговия обхват чрез метода за самостоятелно пробовземане с тест за HPV в сравнение с рутинен метод (RR 1.93; 95% CI 1.66-2.25). Сравнена е ефективността за скринингово участие чрез покана по телефон и писмена покана, като напомнянето чрез телефонно обаждане показва по-висока ефективност (RR 1.72; 95% CI 1.27-2.32) от писмена покана (SMS) (RR 1.59; 95% CI 1.19-2.13).³

PICO 4.

В систематичен преглед, включващ 4 проучвания с променливи скринингови протоколи и hrHPV тест, проведени при жени на възраст от 25 до 65 години, са демонстрирани доказателства, че първичният скрининг със самостоятелен hrHPV-тест води до статистически значимо повишено откриване на CIN 2+ в начален кръг на скрининг – RR 1.61 (95% CI 1.09-2.37) до RR 7.46 (95% CI 1.02-54.66). Първичният скрининг на hrHPV открива по-високи нива на CIN 2+ в първи кръг в сравнение с цитология. Авторите заключават, че съвместното тестване не показва първоначално повишено откриване на CIN 2+.⁴

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

За първичен скрининг за карцином на маточна шийка при жени над 30 години клиницистите трябва да предпочитат HPV-тестване пред конвенционална цитология с цел по-висок процент на откриване на CIN 2+ в първи скринингов кръг [умерено качество на доказателства].

PICO 2

За скрининг за карцином на маточна шийка клиницистите трябва да препоръчват първичен HPV-скрининг със самостоятелно пробовземане с цел повишаване на обхвата на скрининговите програми [умерено качество на доказателства].

PICO 3

За скрининг за карцином на маточна шийка клиницистите трябва да използват ефективни интервенции с цел повишаване на обхвата на скрининговите програми – напомняне, телефонно обаждане, изпращане на SMS, покана и самостоятелно пробовземане за HPV-тестове [ниско качество на доказателства].

PICO 4

За първичен скрининг за карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат hrHPV-тест пред цитология или комбинация от двете с цел по-висок процент на откриване на високостепенна цервикална интраепителна неоплазия (CIN 2+) [ниско качество на доказателства].



Скрининговият администратор и специалистите биха могли да предпочитат директна телефонна покана пред писмена такава (SMS).

ИЗТОЧНИЦИ

1. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S и др. HPV testing in primary cervical screening: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Canada* 2012; 34 (5): 443-452. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35241-0](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35241-0)
2. Mekuria S, Timmermans S, Borgfeldt Ch, et al. HPV self-sampling versus healthcare provider collection on the cervical cancer screening uptake and costs in LMIC: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2023; 12 (1): 103. PMC10286394 DOI: 10.1186/s13643-023-02252-y
3. Tin KN, Ngamjarus C, Rattanakanokchai S, et al. Interventions to increase the uptake of cervical cancer screening in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *BMC Women's Health* 2023; 23: 120. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02265-8>
4. Melnikow T, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for cervical cancer with high-risk Human Papillomavirus testing: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 320 (7): 687-705. doi: 10.1001/jama.2018.10400
5. Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: A systematic review and meta-analysis. *Can J Public Health* 2013; 104 (2): e159-66. doi: 10.1007/BF03405681

1. 4. 2. ЦИТОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ И HPV-ТЕСТВАНЕ

Свитлана БАЧУРСКА

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

PICO 1. При скрининг за карцином на маточна шийка (КМШ) цитология [конвенционална (КЦ) и точно базирана (ТБЦ)], сравнена с изследване за човешки папиломавирус (HPV), демонстрира ли съпоставима диагностична точност за откриване на интраепителни лезии?

PICO 2. При триаж за КМШ при жени с атипични сквамозни клетки с неопределено значение (ASCUS) повторна цитология (КЦ и ТБЦ), сравнена с изследване за HPV, демонстрира ли съпоставима диагностична точност за откриване на интраепителни лезии?

PICO 3. При цитологичен скрининг за КМШ точно базирана цитология (ТБЦ), сравнена с конвенционална цитология (КЦ), демонстрира ли превъзходство за диагностична точност при откриване на интраепителни лезии?

PICO 4. При скрининг и триаж за КМШ цитология с двойно оцветяване (p16/ki67) / CINtec PLUS Cytology test, сравнена с HPV ДНК-тест и с конвенционална цитология, демонстрира ли съпоставима диагностична точност за откриване на интраепителни лезии?

PICO 5. При цитологичен скрининг за КМШ подпомагане с изкуствен интелект (AI), сравнен с рутинна колпоскопия с цитология, демонстрира ли полза за диагностична точност при откриване на интраепителни лезии?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Метаанализ на 7 рандомизирани проучвания демонстрира факта, че HPV-тестване е по-точно от конвенционална цитология и открива значимо повече CIN 3+ при първичен скрининг (RR 1.67; 95% CI 1.27-2.19) и

значимо по-малко при повторен скрининг (RR 0.49; 95% CI 0.37-0.66). Не се откриват разлики в обща честота на CIN 2+ (RR 1.19; 95% CI 0.94-1.50) и CIN 3+ (RR 1.09; 95% CI 0.84-1.42), но се намира разлика в честота на CIN 2+ (RR 1.37; 95% CI 1.12-1.68) за двата скринингови етапа.¹

Друг метаанализ на рандомизирани контролирани клинични проучвания включва 8 статии с крайни цели относително откриване (ОО), относителна специфичност (ОС) и относителна положителна прогностична стойност (ОППС) на HPV ДНК-тестване спрямо цитология.² Общата оценка на ОО показва значимо по-високо откриване на CIN 2+ и CIN 3+ за HPV ДНК-тестване срещу цитология. Метаанализ, който разглежда всички възрастови групи, демонстрира по-добра ОС на цитология при откриване както на CIN 2+, така и на CIN 3+ лезии, докато в групата на жени > 30 години специфичността на HPV ДНК и цитологични тестове е подобна при откриване и на CIN 2+, и на CIN 3+. Резултати от сборен анализ на ОППС показват незначително по-нисък резултат за HPV ДНК-тест спрямо цитология. Ключов извод от проучването е припокриваща се специфичност между двата скринингови теста при откриване на CIN 2+ и лезии от по-висока степен при жени на възраст > 30 години. Авторите констатира, че първичен скрининг на КМШ чрез HPV ДНК-тест предлага правилен баланс между максимално откриване на CIN 2+ и адекватна специфичност, ако се извършва във възрастова група > 30 години. Предимствата на анализа са значителен брой на включени публикации. Качеството на рандомизираните клинични проучвания (РКП) е добро по отношение на различните методи, логически аспекти на

изследователския протокол, докато основните кратки отклонения са свързани с цялостната оценка на статистическите методи и представяне на данни. Включените изпитвания са проектирани и проведени с различна методология предвид възрастта на жените. Авторите подчертават, че резултатите, свързани с откритата хетерогенност, трябва да се тълкуват внимателно.

Пореден метаанализ на 40 публикации с 140000 жени сравнява HPV (DNA и mRNA), КЦ и ТБЦ с хистологично доказан SIL.³ Обобщен анализ на чувствителността на HPV, КЦ и ТБЦ за откриване на CIN 2+ е съотв. 89.9%, 62.5% и 72.9%, а сборната специфичност е съотв. 89.9%, 96.6% и 90.3%. Резултатите показват, че HPV PCR (за повече от 12 HPV видове) демонстрира по-висока чувствителност от цитология дори при най-ниския цитологичен праг на позитивност (ASCUS). Това потвърждава, че HPV-тестовите са с по-малка вероятност да пропуснат CIN 2+ и CIN 3+, отколкото цитология. От другата страна, специфичността е значимо по-висока за цитология на прага на LSIL, отколкото за HPV. Докато прогнозната стойност на отрицателен HPV-тест се доближава до 100%, то провеждането им е свързано с повече ненужни препоръки (за фалшиво положителни) от КЦ и ТБЦ. Резултатите не демонстрират различие по възраст (под или над 30 години), но точността на HPV-теста е по-висока в европейски в

сравнение с други страни. Резултатите по отношение на чувствителност на тестовете са хетерогенни, вариращи от 52% до 94% за ТБЦ и от 61% до 100% за HPV. Силните страни на метаанализа са голям брой публикации, включващи внушителна пациентска бройка с широко географско разпространение. Включените публикации са с добри методологични качества според CUADAS критерии. Основното ограничение на анализа е липса на диагностично потвърждение чрез колпоскопия и/или биопсия при част от пациентската популация. Това би оказало влияние върху чувствителността по отношение на негативен резултат, но не би променило позитивен такъв.

PICO 2.

Метаанализ на общо 5454 жени от 15 проучвания, които имат ASCUS, проучва триаж с HPV ДНК-тест.⁴ Резултатите показват чувствителност и специфичност съотв. 84.4% (95% CI 77.6-91.1%) и 72.9% (95% CI 62.5-83.3%). Чувствителност и специфичност на повторна цитология при определен праг за абнормна цитология (ASCUS или по-високостепенна лезия) е съотв. 81.8% (95% CI 73.5-84.3) и 57.6% (95% CI 49.5-65.7). Повторна цитологията демонстрира достоверно по-ниска чувствителност, но по-висока специфичност от триаж с HPV-тестване. Съотношението на чувствителност на HPV към този на повторна цитология при праг на ASCUS или по-лошо в 4 проуч-

вания, използвали и двата триажни теста, е 1.16 (95% CI 1.04-1.29). Съотношението на специфичност не се различава статистически от 1.0. Някои отклонения на метаанализа са по-ниска чувствителност за цитологичен триаж и по-висока специфичност за цитологично и вирусологично сортиране в по-малките, отколкото в по-големите проучвания. Въпреки това, не се открива асиметрия по отношение на точност на HPV-триаж и повторна цитология. Авторите констатира, че селективно публикуване на по-малки проучвания не влияе на основните заключения.

Друг метаанализ на 39 проучвания с 13196 жени анализира HPV DNA срещу повторна цитология.⁵ Включени са два вида проучвания: със съпътстващи тестове, при които всички участници са тествани за HPV, и последваща повторна цитология чрез проверка с референтен стандарт; проучвания, в които всички участници са тествани за HPV с последваща проверка с референтен стандарт (колпоскопия и биопсия). Вторият вид са рандомизирани клинични проучвания (РКП), в които участниците са рандомизирани на базата на HPV или повторна цитология, а впоследствие всички жени са подложени на проверка с референтен стандарт (колпоскопия и биопсия). Резултатите показват обединена чувствителност на HPV, която е достоверно по-висока от тази на повторна цитология при отчитане на ASCUS+ за откриване

на CIN 2+ и в двата триажа на ASCUS и LSIL: относителна чувствителност съотв. 1.27 (95% CI 1.16-1.39, $p < 0.0001$) и 1.23 (95% CI 1.06-1.4, $p = 0.007$). При ASCUS триаж сборната специфичност не се различава значимо с относителна специфичност от 0.99 (95% CI 0.97-1.03, $p = 0.98$). Специфичността на HPV обаче е достоверно по-ниска от тази на повторна цитология при откриване на LSIL: относителна специфичност 0.66 (95% CI 0.58-0.75, $p < 0.0001$). Тези резултати демонстрират, че триаж на жени с цитологичен ASCUS чрез HPV-анализ е по-точен (т.е. по-чувствителен и еднакво специфичен) за идентифициране на CIN 2+ или CIN 3+ от този на повторна цитология. Триажа на жени с цитологичен LSIL чрез HPV-анализ е по-чувствителен за откриване на CIN 2+ или CIN 3+, но значимо по-малко специфичен, отколкото този на повторен цитологичния тест. Силни страни на анализа са голям брой проучвания, оценяващи точност на HPV-базиран триаж на жени с ASCUS; под внимание са взети различни цитологични класификации (BSCC, TBS89 и TBS01); добро качество на докладване с отрицателни резултати за различните елементи на QUADAS, вариращи между 0% и 10%; използвани са стабилни съвременни статистически процедури, препоръчани от DTA-групата на Cochrane Collaboration. Слаби страни са по-малък брой проучвания, съдържащи данни за точност на HPV и повторна цитология; използвани са

различни класификационни системи за категоризиране на лезии на маточна шийката; референтният стандарт не винаги е еднакво дефиниран и варира между изследванията; големи различията в точността между проучванията, особено за специфичност.

PICO 3.

Два литературни прегледа сравняват диагностична стойност на КЦ и ТБЦ (ThinPrep) и едно мултицентрово ретроспективно ($n = 58988$ проби) и проспективно ($n = 58580$ проби) проучване сравнява диагностична стойност на КЦ и ТБЦ (SurePath). Обзорът на *Austin et al.* демонстрира 38% по-добра диагностична точност за откриване на абнормни клетки с ТБЦ в сравнение с КЦ.⁶ Анализ на обединени данни на *Bernstein et al.* показва, че като цяло диагностичната адекватност е значително подобрена в ThinPrep група във всички проучвания (OR 2.11; 95% CI 2.07-2.15).⁷ Проучване на *Fremont-Smith, et al.* установява, че методът SurePath осигурява статистически значимо по-висок процент на откриване на HSIL и LSIL в сравнение с КЦ – съотв. 64% и 107% ($p = 0.00001$ за всяка лезия).⁸ Клиничното значение на повишено цитологично откриване при използване на ТБЦ SurePath е подкрепено с данни от биопсия, които по същество демонстрират съответствие по отношение на интерпретацията за HSIL ($p = 0.9105$) и LSIL ($p = 0.6966$). Достоверно е повишена степента на откриване на ASCUS – 75.12% ($p = 0.00001$).

PICO 4.

Резултати от три метаанализа на 38 публикации демонстрират по-добра чувствителност на HPV ДНК-изследване, но значимо по-добра специфичност в полза на CINtec PLUS Cytology test: съотношение за ASC-US – 1.65 (95% CI 1.42-1.92), съотношение за LSIL – 2.45 (95% CI 2.17-2.77).⁹ Абсолютната чувствителност на CINtec PLUS Cytology test за диагностициране на CIN 3+ варира от 80% до 94%, докато чувствителността на HPV-теста варира от 78% до 96%. Специфичността на CINtec PLUS Cytology test и HPV-изследването варира съотв. от 39% до 79% и 15% до 44%. Количественият метаанализ показва, че сборната чувствителност на CINtec PLUS Cytology test е 0.88 (95% CI 0.86-0.90), а сборната специфичност е 0.58 (95% CI 0.56-0.60). За HPV-тестване сборната чувствителност и сборната специфичност са съотв. 0.94 (95% CI 0.93-0.96) и 0.32 (95% CI 0.29-0.34). В подгрупа с LSIL чувствителността на CINtec PLUS Cytology test варира от 0.86 до 0.98 в сравнение с 0.92-0.96 за HPV-изследване; специфичността варира съотв. от 0.43 до 0.68 срещу 0.19 до 0.37. В подгрупа с ASCUS чувствителността варира от 0.64 до 0.92 (CINtec PLUS Cytology test) срещу 0.91 до 0.97 за HPV; специфичността съотв. варира от 0.53 до 0.81 срещу 0.26 до 0.44. Основни недостатъци на анализите е включване на проучвания, които не отговарят на стандартите за докла-

дване (например стандарти за отчитане на диагностична точност STARD27) и неизпълнение на някои от стандартите за качество като QUADAS-213. Други проблеми с качеството са използване на неадекватни референтни стандарти, непълна проверка на резултати с референтен стандарт и използване на различни референтни стандарти в едно проучване. Периодите на проследяване са неадекватни за диагностичен маркер и са непоследователни в рамките на някои проучвания. Авторите констатира, че приложимостта на проучванията към рутинни условия са ограничени и в повечето изпитвания липсват критерии за включване/изключване и ограничението на избора е вероятно поради ограничение за налични проби с биопсии.

Метаанализ на 7 проучвания, включващи 2628 пациенти, демонстрира сборна чувствителност и специфичност на CINtec PLUS Cytology test за триаж на абнормни резултати от цитология съотв. 0.91 (95% CI 0.89-0.93) и 0.64 (95% CI 0.62-0.66).¹⁰ Нито една публикация не използва дизайна на проучване случай-контрол. Подгрупов анализ, включващ ТБЦ, демонстрира чувствителност от 0.91 (95% CI 0.89-0.93) и специфичност от 0.64 (95% CI 0.61-0.66). Нито едно от проучвания не включва жлезисти лезии в изследвания контингент.

Систематичен преглед на скрининг сред жени на възраст 25-65 години установява значимо по-висока чувствителност (66%) и леко

по-ниска специфичност (1.0%) на CINtec PLUS Cytology test в сравнение с цитология.¹¹ При жени, насочени към колпоскопия, или такива с абнормна цитология (ASCUS, LSIL) двойно оцветяване показва достоверно по-високо увеличаване на специфичност и леко по-ниска чувствителност в сравнение с HPV-тестване.

РІСО 5.

В систематичен преглед и метаанализ на 77 проучвания се изследва чувствителност и специфичност на цервикален цитологичен скрининг с помощта на AI и колпоскопия с хистологично верифицирани цервикални интраепителни лезии и РМШ.¹⁴ Ефективността на AI при опитни колпоскописти е оценена чрез площ под кривата на работната характеристика на приемника (AUROC), чувствителност, специфичност, точност, положителна предсказваща стойност (PPV) и отрицателна предсказваща стойност (NPV) чрез модел на случайните ефекти. Освен това са проведени подгрупови анализи на мно-

жество показатели за ефективност на диагностиката отделно за развити и развиващи се страни. Резултатите показват, че обединените диагностични параметри на цервикалната цитология, анализирана с помощта на AI чрез КЦ, са както следва: точност – 94% (95% CI 92-96), чувствителност – 95% (95% CI 91-98), специфичност – 94% (95% CI 89-97), PPV – 88% (95% CI 78-96) и NPV – 95% (95% CI 89-99). Обединената точност,

чувствителност, специфичност, PPV и NPV на цервикална цитология чрез ТБЦ, подпомогната от AI, е съотв. 90% (95% CI 85-94), 97% (95% CI 95-99), 94% (95% CI 85-98), 84% (95% CI 64-98) и 96% (95% CI 94-98). Подгрупов анализ установява, че цервикална цитология, подпомагана от AI, подобрява някои показатели за ефективност в развити страни в сравнение с развиващи се страни. В сравнение с опитни колпоскописти AI демонстрира превъзходна точност при колпоскопски изследвания (OR 1.75; 95% CI 1.33-2.31, $p < 0.0001$, $I^2 = 93\%$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

Като метод на скрининг клиницистите трябва да предпочитат HPV-тестване пред цитология поради достоверно по-висока чувствителност, въпреки значимо по-ниска специфичност [умерено качество на доказателства].

СИЛНА	PICO 2 При жени с цитологично установени атипични сквамозни клетки с неопределено значение (ASCUS) като метод за триаж клиницистите трябва да предпочитат HPV-тестване пред повторна цитология поради достоверно по-висока чувствителност [високо качество на доказателства]. PICO 3 За цитологичен скрининг на карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат извършване на течно базирана цитология пред конвенционална цитология поради достоверно по-висока точност [ниско качество на доказателства]. PICO 4 Като метод на скрининг за карцином на маточна шийка клиницисти трябва да предпочитат извършване на HPV ДНК-изследване, а като триажен метод при жени с абнормна цитология (ASCUS, LSIL) и/или позитивен HPV – цитология с двойно оцветяване (p16/ki67) / CIntec PLUS Cytology test [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	PICO 5 При колпоскопско идентифициране на пациенти с интраепителни лезии клиницисти биха могли да обсъждат подпомагане с изкуствен интелект с цел подобряване на ефективност [ниско качество на доказателства].
	■ Патологичните лаборатории трябва да извършват оценка на адекватност на пробата, като отбелязват наличие на достатъчно клетки и липса на фактори, затрудняващи интерпретацията, като кръв или възпаление. ■ Цитологичните проби трябва да се интерпретират от опитни патолози, по възможност с опит в гинекологичната цитология.



- **Лабораториите трябва да се придържат към стандартизираната система за отчитане Bethesda за последователно и точно отчитане на резултатите.**
- **Лабораториите трябва да прилагат надеждни мерки за контрол на качество.**
- **Течно-базирана цитология (ТБЦ) предлага няколко предимства, включително по-чист фон и възможност за съхранение на проби за допълнителни тестове, като например HPV-тестове.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, et al HPV testing in primary cervical screening: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34 (5): 443-452. doi: 10.1016/S1701-2163(16)35241-0. PMID: 22555137
2. Pileggi C, Flotta D, Bianco A, et al. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2014 ; 135 (1): 166-77. doi: 10.1002/ijc.28640. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24302411
3. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8 (8): CD008587. doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2. PMID: 28796882; PMCID: PMC6483676
4. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, et al Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: A meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (4): 280-93. doi: 10.1093/jnci/djh037. PMID: 14970277
5. Arbyn M, Roelens J, Simoons C, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013 (3): CD008054. doi: 10.1002/14651858.CD008054.pub2. PMID: 23543559; PMCID: PMC6457841
6. Austin RM, Ramzy I. Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. *Acta Cytol* 1998; 42 (1): 178-184. doi: 10.1159/000331543. PMID: 9479337
7. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (2): 308-317. doi: 10.1067/mob.2001.116736. PMID: 11518884
8. Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B, et al. Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer* 2004; 102 (5): 269-279. doi: 10.1002/cncr.20599. PMID: 15386329

9. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, et al. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol* 2019; 127 (3): 169-180. doi: 10.1002/cncy.22103. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30811902
10. Sun M, Shen Y, Ren ML, et al. Meta-analysis on the performance of p16/Ki-67 dual immunostaining in detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasm. *J Cancer Res Ther* 2018; 14 (Suppl.): S587-S593. doi: 10.4103/0973-1482.183216. PMID: 30249873
11. Kisser A, Zechmeister-Koss I. A systematic review of p16/Ki-67 immuno-testing for triage of low grade cervical cytology. *BJOG* 2015; 122 (1): 64-70. doi: 10.1111/1471-0528.13076. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25208923
12. Chen CC, Huang LW, Bai CH, et al Predictive value of p16/Ki-67 immunocytochemistry for triage of women with abnormal Papanicolaou test in cervical cancer screening: A systematic review and meta-analysis. *Ann Saudi Med* 2016; 36 (4): 245-251. doi: 10.5144/0256-4947.2016.245. PMID: 27478909; PMCID: PMC6074396
13. Tjalma WAA. Diagnostic performance of dual-staining cytology for cervical cancer screening: A systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 210: 275-280. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.009. Epub 2017 Jan 8. PMID: 28086168
14. Liu L, Liu J, Su Q, et al. Performance of artificial intelligence for diagnosing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2024; 80: 102992. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102992. PMID: 39834510; PMCID: PMC11743870

1. 5. HPV-ВАКСИНАЦИЯ

Илия КАРАГЬОЗОВ

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

PICO 1. При момичета и жени приложение на профилактична HPV-ваксина демонстрира ли ефективност срещу прекурсорни интраепителни цервикални лезии?

PICO 2. В програми за HPV-ваксинация какъв обхват на ваксинационно покритие на ниво популация демонстрира достоверна редукция на HPV-инфекции и аногенитални брадавици?

PICO 3. При момичета на възраст 16 и повече години догонваща (catch-up) HPV-ваксинация демонстрира ли ефективност за снижение на честотата на карцином на маточна шийка (КМШ) и карцином-свързана смъртност?

PICO 4. В страни с ниски и средни доходи (LMIC) интегриране на HPV-ваксинация в скрининг за КМШ корелира ли с по-високи нива на скрининг?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Систематичен преглед и метаанализ, включващ 7 рандомизирани контролирани проучвания с 44142 жени, потвърждават ефективност на ваксините за превенция на HPV-асоциирани с тип 16 и 18 CIN2+ лезии при значителна хетерогенност сред обединените проучвания (Cochrane's Q, $p < 0.001$; $I^2 = 87\%$).³ Съответните стойности на коефициента на риска (RR) е 0.47 (95% CI 0.36-0.61) и 0.16 (95% CI 0.08-0.34).

Ефикасността срещу CIN1+ също е в полза на ваксина. Като цяло, ваксините са високоефективни срещу 6-месечна персистираща инфекция с HPV 16 и 18, при статистически значима хетерогенност сред включените проучвания (Cochrane's Q, $p = 0.006$; $I^2 = 76\%$). Установява се ограничен профилактичен ефект срещу CIN2+ и 6-месечни персистиращи инфекции, свързани с неваксинални онкогенни HPV-типове. Рискът от сериозни нежелани реакции (RR 1.00; 95% CI 0.91-1.09) или сериоз-

ни нежелани реакции, свързани с ваксина (RR 1.82; 95% CI 0.79-4.20), не се различава значително между ваксинирани и контролни групи.

В друг систематичен преглед и метаанализ са разгледани 65 статии – 23 за HPV инфекция, 29 за аногенитални брадавици и 13 за CIN2+.⁴ След 5-8 години от ваксинацията разпространението на HPV 16 и 18 намалява значимо с 83% (RR 0.17; 95% CI 0.11-0.25) сред момичета на възраст 13-19 години и намалява значимо с 66% (RR 0.34; 95% CI 0.23-0.49) при жени на възраст 20-24 години. Разпространението на HPV 31, 33 и 45 намалява значимо с 54% (RR 0.46; 95% CI 0.33-0.66) сред момичета на възраст 13-19 години. Диагнозата за аногенитални брадавици намалява значимо с 67% (RR 0.33; 95% CI 0.24-0.46) при момичета на възраст 15-19 години, намалява значимо с 54% (RR 0.46; 95% CI 0.36-0.60) и при жени на възраст 20-24 години и също значимо намалява с 31% (RR 0.69; 95% CI 0.53-0.89) при жени на възраст 25-29 години. При момчета на възраст 15-19 години диагнозата на аногенитални брадавици намалява значимо с 48% (RR 0.52; 95% CI 0.37-0.75), а при мъже на възраст 20-24 години те намаляват значимо с 32% (RR 0.68; 95% CI 0.47-0.98). След 5-9 години ваксинация CIN 2+ намалява значимо с 51% (RR 0.49; 95% CI 0.42-0.58) сред прегледани момичета на възраст 15-19 години и намалява значимо с 31% (RR 0.69; 95% CI 0.57-0.84) сред жени на възраст 20-24 години.

PICO 2.

В систематичен преглед и метаанализ са идентифицирани 20 проучвания, проведени в 9 страни с високи доходи и представящи повече от 140 милиона човекогодини проследяване.⁵ В страни с най-малко 50% ваксинационно покритие сред жените инфекциите с HPV тип 16 и 18 намаляват значимо между предваксинационен и постваксинационен период с 68% (RR 0.32; 95% CI 0.19-0.52), а аногенитални брадавици намаляват значимо с 61% (RR 0.39; 95% CI 0.22-0.71) при момчета на възраст 13-19 години. Значими намаления са регистрирани и при HPV типове 31, 33 и 45 в тази възрастова група момчета (RR 0.72; 95% CI 0.54-0.96), което предполага кръстосана защита. Освен това се съобщава за значимо намаляване на аногенитални брадавици при момчета на възраст под 20 години (RR 0.66; 95% CI 0.47-0.91) и при жени на възраст 20-39 години (RR 0.68; 95% CI 0.51-0.89). Отчетена е значима хетерогенност ($I^2 = 68\%$, $p = 0.02$).

PICO 3.

Систематичен преглед и метаанализ на 46 публикации, включващи 13 рандомизирани контролирани проучвания, демонстрира защитен ефект на догонваща ваксинация срещу HPV върху всички CIN 2+, с общ RR от 0.80 (95% CI 0.62-1.02) за период на проследяване от 4 години.⁶ Догонваща ваксинация срещу HPV е свързана и с намалява-

не на честота на високостепенни вулварни предракови лезии VIN 2+, вагинални лезии VaIN 2+ и кондиломи. Отчита се висока хетерогенност ($I^2 = 76\%$, $p = 0.005$, $df = 3$).

PICO 4.

Систематичен преглед с ниска хетерогенност върху 5278 заглавия от последните 12 години установява разширяване на обхвата на скрининга за КМШ (включително самостоятелно събиране на скринингови проби) чрез предоставяне на услуги за повишаване на информираността за ползите от ваксинацията срещу HPV.¹

Общо 12 проучвания, включващи 2.4 милиона души са включени в систематичен преглед и метаанализ с голяма хетерогенност ($I^2 = 99\%$).² Установен е по-висок процент скринингово участие на ваксинирани (3 дози) в скринингови програми в сравнение с неваксинирани (RR 1.85; 95% CI 1.58-2.17), следвани от получили 2 дози (RR 1.34;

95% CI 1.21-1.47). Не е установена статистически значима връзка със скрининга при тези, които са получили еднократна доза от HPV ваксина. Ваксинацията срещу HPV е свързана с по-висока скринингова активност за КМШ. Ваксинираните лица са по-склонни да участват в превантивен скрининг в резултат на повишена информираност. Доставчиците на здравни услуги трябва да напомнят на пациентите да продължат с рутинния скрининг, независимо от техния HPV-ваксинален статус, тъй като ваксинацията не предпазва от всички видове HPV. Визират се 4 типологии за интегриране на HPV-ваксинация в скрининг: самостоятелно пробовземане; съвместно ваксиниране с друг вече ваксиниран близък на една локация; съвместно ваксиниране с друг вече ваксиниран близък на различна локация; използване на информационни брошури като част от информационна кампания за ваксиниране.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При момичета и жени клиницистите трябва да предлагат програми за HPV-ваксинации с цел достоверно снижаване на честота на HPV-инфекции, цервикална интраепителна неоплазия (CIN 2+) и аногенитални брадавици [ниско качество на доказателства].

СИЛНА	PICO 2 Здравните институции трябва да осъществяват програми за HPV ваксиниране с ваксинационен обхват минимум 50% от популацията с цел достоверно снижение на HPV тип 16 и 18 инфекция при момичета между 13 и 19 години и аногенитални брадавици при момчета под 20 години [ниско качество на доказателства]. PICO 3 При момичета на възраст над 16 години клиницистите трябва да препоръчват HPV-догонваща ваксинация с цел първична превенция на карцином на маточна шийка [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	PICO 4 В програмите за скрининг за карцином на маточна шийка здравните институции биха могли да използват интегриране на HPV ваксинационни програми с цел насърчаване и разширяване на скрининга [ниско качество на доказателства].

ИЗТОЧНИЦИ

1. Ssentongo P, McCall-Hosenfeld, Jennifer S, et al. Association of human papillomavirus vaccination with cervical cancer screening: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2022; 101 (28): e29329, July 15. doi: 10.1097/MD.00000000000029329
2. Wirtz S, Mohamed Y, Engel D, et al. Integrating HPV vaccination programs with enhanced cervical cancer screening and treatment, a systematic review. *Vaccine* 2022; 40 (1): A116-A123. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.013>
3. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: A systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 13. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-13>
4. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: Updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019; 394 (10197): 497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3
5. Drolet M, Bénard E, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15 (5): 565-80. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71071-3-4
6. Couto E, Sæterdal I, Juvet LK, et al. HPV catch-up vaccination of young women: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2014; 4: 867. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-867>

1. 6. МОНИТОРИНГ НА СЕРУМЕН SCC

Веселина КОЛЕВА

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

PICO 1. При жени с плоскоклетъчен карцином на маточна шийка (КМШ) повишени предлечebни серумни нива на SCC корелират ли с по-лоша прогноза?

PICO 2. При жени, лекувани за плоскоклетъчен КМШ, редовно мониториране на серумен SCC, сравнено със стандартно клинично проследяване, демонстрира ли полза за ранно откриване на рецидив и ОП?

PICO 3. При пациентки с плоскоклетъчен КМШ измерване на серумен SCC заедно с образно изследване, сравнено със самостоятелно образно изследване, демонстрира ли превъзходство за предсказване на метастази в лимфни възли?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

През 2019 г. *Liu u Shi* докладват резултати от метаанализ, включващ данни от 17 публикации (25 проучвания) с общ брой 3308 пациентки на средна възраст от 42.7 до 68 години в периода от 2003 г. до 2017 г.¹ Повечето случаи са в стадий FIGO II-III, а периодът на проследяване е от 34 до 60 месеца. Статистическата оценка на данните е направена по отношение на корелация на SCC с обща преживяемост (ОП), преживяемост без прогресия (ПБП) или преживяемост без болест (ПББ). За оценка на хетерогенност на данните е използван

Stata 12.0 софтуер, който показва значима хетерогенност на проучванията, оценяващи връзка с ОП: $I^2 = 91.4\%$, $p < 0.001$. Обобщените данни показват, че високи нива на SCC се асоциират статистически значимо с по-лоша прогноза на КМШ (HR 2.22; 95% CI 1.38-3.57, $p = 0.002$). За разлика от тези резултати, проучвания, които изследват връзка на SCC с ПББ, не демонстрират висока хетерогенност ($I^2 = 23.3\%$, $p = 0.236$) и изчисленият риск е с HR 2.17 (95% CI 1.84-2.57, $p < 0.001$), т.е. пациентки с ниски изходни стойности на SCC имат по-добра ПББ. Значима хетерогенност е установена при анализ на ПБП

($I^2 = 94.8\%$, $p < 0.001$) и HR е 2.70 (95% CI 1.11-6.53, $p = 0.028$), т.е. пациентки с висока концентрация на SCC преди лечение са с по-кратка ПБП. Според авторите причина за високата хетерогенност може да се дължи на расови различия и по-малък брой проучвания, включени в този подгрупов анализ. Като слаби страни на метаанализа изследователите посочват голям диапазон на прагови стойности за SCC, липса на достатъчно данни за стадий на болестта, степен на инвазия и големина на тумора и висок процент на ретроспективни проучвания. Заключение е, че метаанализът показва категорично значението на SCC като прогностичен маркер при пациентки с КМШ, но са необходими бъдещи проспективни проучвания с голям брой включени болни, които да потвърдят тези данни и да предоставят доказателства за по-ефективно оценяване на терапевтични стратегии.

PICO 2.

Систематичен преглед и метаанализ, публикуван от *Charakorn et al.* през 2018 г., представя резултати от данни в базите на MEDLINE и Scopus до юни 2016 г. относно значение на повишени серумни концентрации на SCC за ранно откриване на рецидив и изграждане на прогноза за преживяемост.² В анализа са включени 61 проучвания, от които връзка между SCC и поява на рецидив е оценена в 46, а връзка на SCC с ОП – в 47 проучвания. По-голяма част от проучванията

са ретроспективни и обхващат контингент от Азия, Европа и САЩ. От публикациите 79% са оценени с високо качество и нисък риск от отклонение. Средната възраст на пациентите е в диапазона 38-62 години, а средната продължителност на проследяване е 42 месеца (IQR 28.5-55). Изчислени са следните статистически параметри: RR, HR и нестандартизирана средна разлика (USMD) за всички групи. Резултатите показват, че корелацията на висок или нисък предлечебен SCC с време до рецидив е с 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 ниска 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 сравнение на SCC след лечение спрямо време до рецидив са с обобщен RR 3.91 (95% CI 2.96-5.16, $p = 0.001$), без хетерогенност ($I^2 = 0\%$, $p = 0.678$); с обобщен HR 3.14 (95% CI 1.29-7.65, $p = 0.012$), с висока хетерогенност ($I^2 = 87.1\%$, $p = 0.001$) и 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 показват повишен риск за смърт от тези с ниски серумни концентрации на туморния маркер: обобщен RR 3.18 (95% CI 1.95-5.21), с ниска хетерогенност ($I^2 = 11.2\%$, $p = 0.342$); обобщен HR 2.50 (95% CI 1.85-3.37, $p < 0.001$), с



висока хетерогенност ($I^2 = 81.6\%$, $p < 0.001$) и 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 серумни концентрации на SCC след лечение. Авторите обсъждат като възможен източник на хетерогенност големината на тумора, която е свързана с по-висока експресия на SCC, както и голямо разсейване в праговите стойности за SCC между различни проучвания и сравнявани групи. Формулират се изводи, че висока серумна концентрация на SCC се асоциира 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 ng/ml до 40 ng/ml при изграждане на прогноза както за рецидив, така и за преживяемост. След лечение праговите стойности на SCC варират в доста по-тесни рамки – от 0.9 ng/ml до 3.5 ng/ml при предсказване на рецидив и между 1.5 ng/ml и 2.0 ng/ml за прогнозиране на преживяемост. Серумният SCC може да бъде полезен за прогнозиране на болестта в клиничната практика.

PICO 3.

В систематичен преглед и метаанализ на *Zhou et al.* се оценяват данни от 13 публикации (включващи 17 проучвания) с общо 3985 пациентки с КМШ.³ 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 лимфни възли в болестния процес. Налице е значима хетерогенност на данните между различните проучвания, която авторите свързват с голямо разнообразие от избрани прагови стойности за SCC. Обобщената чувствителност е изчислена на 0.7 (95% CI 0.54-0.76, $I^2 = 70.7\%$), обобщената специфичност е 0.63 (95% CI 0.53-0.72, $I^2 = 96.2\%$) и площта под кривата AUC е 0.73. В 8 от проучванията са представени данни за релативен риск за ангажиране на лимфни възли, като според избраната прагова стойност за SCC той варира в диапазона от 2.3 ng/ml до 40 ng/ml. В заключение авторите потвърждават предиктивната стойност на SCC относно наличие на метастази в лимфни възли. Макар значението да се оценява като умерено, то смислено допълва данните от компютър-томография или магнитнорезонансна томография. Основни предимства на SCC са свързани с наличие на метастази в парааортални лимфни възли и това дава възможност за обсъждане на промяна в терапевтичното поведение при пациентки с изходно повишен SCC. Такива случаи биха били потенциални кандидати за лапароскопска оценка на малък таз и/или парааортални лимфни възли, а идентифицирането им носи клинична полза, защото позволява по-прецизна предоперативна оценка и стратегия за лечение.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	РІСО 1 При пациентки с плоскоклетъчен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да обсъждат определяне на предлечебна серумна концентрация на SCC с цел оценка на прогноза [ниско качество на доказателства]. РІСО 2 За ранно откриване на рецидив и прогноза при пациенти с плоскоклетъчен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да провеждат проследяване на серумна концентрация на SCC преди и след лечение [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	РІСО 3 За предлечебна оценка на пациенти с плоскоклетъчен карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да обсъждат определяне на серумна концентрация на SCC заедно с образни методи с цел стратификация на риск от метастатично ангажиране на лимфни възли [ниско качество на доказателства].



- *Повишени серумни нива на SCC зависят от хистологичен тип, стадий на болестта, големина на лезия и степен на инфилтрация.*
- *Повишена концентрация на SCC се наблюдава също при плоскоклетъчни езофагеален, белодробен, анален, ендометриален карцином, тумори на глава и шия, както и при редица немалигнени кожни лезии (немфигус, псориазис, екзема), възпалителни заболявания на маточна шийка, белодробна саркоидоза и бъбречна недостатъчност.*
- *Все още няма валидирани общоприети гранични стойности за SCC, които да служат като предиктори за избор на лечение, оценка на терапевтична ефективност и ранно откриване на рецидив или прогресия.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Liu, Shi H. Prognostic role of squamous cell carcinoma antigen in cervical cancer: A meta-analysis. *Disease Markers* 2019; Volume 2019, Article ID 6710352, 10 pages <https://doi.org/10.1155/2019/6710352>
2. 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. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.03.056. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29606483
3. Zhou Z, Li W, Zhang F, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen (SCCa) to determine the lymph nodal metastasis in cervical cancer: A meta-analysis and literature review. *PLoS One* 2017; 12 (12): e0186165. doi: 10.1371/journal.pone.0186165. PMID: 29227998; PMCID: PMC5724822

2

Диагностични изследвания

2

ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 1. БИОПСИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 1. 1. БРИМКОВА ЕЛЕКТРОХИРУРГИЧНА ЕКСЦИЗИЯ И КОНИЗАЦИЯ

Петър МАРКОВ

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

PICO 1. При пациенти с колпоскопски атипизъм, навлизащ в цервикален канал, извършване на бримкова ексцизия, сравнена с класическа конизация на маточна шийка, демонстрира ли съпоставима диагностична точност?

PICO 2. При пациенти със суспекция за ендоцервикална неоплазия извършване на ендоцервикален кюретаж, сравнен с ендоцервикална четкова биопсия, демонстрира ли сравнима диагностична точност?

PICO 3. При пациенти със суспекция за прекурсорни цервикални лезии бримкова ексцизия, сравнена с класическа конизация, демонстрира ли подобро съотношение цена-полза?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

В актуализираните препоръки на ESGO/ESTRO/ESP от 2023 г. при

случаи с колпоскопски атипизъм, навлизащ в цервикален канал, се препоръчва използване на конизация като метод за диагностициране

на неопластични лезии.¹ При пациентки с незавършени репродуктивни планове се препоръчва осъществяване на по-щадяща лазерна или електроконизация (бримкова ексцизия). Във всички останали случаи препоръката е за извършване на класическа конизация със студен нож (cold knife).

В метаанализ на *El-Nashar et al.* от 2017 г. се сравняват класическа конизация и бримкова ексцизия на маточна шийка при пациентки с незадоволителна колпоскопия и лезия, навлизаща в цервикален канал, по отношение на рецидив или персистенция на цервикална интраепителна неоплазия.² Обхванати са 26 проучвания, като резултатите показват стойности на честотата на персистенция или рецидив при двата метода – 15.6% за бримкова ексцизия срещу 7.38% за класическа конизация (RR 1.35; 95% CI 1.00-1.81), при ниски нива на хетерогенност ($I^2 = 41\%$, $\text{Chi}^2 = 29.06$). Бримковата ексцизия е по-бърз метод, с по-ниска кръвозагуба и по-кратък болничен престой, съотв. WMD 9.5 минути (95% CI 6.4-12.6), WMD 42.4 mL (95% CI 21.3-106) и WMD 1.5 дни (95% CI 1.1-1.8). Дълбочината, обемът и масата на конусната тъкан, придобита чрез бримкова ексцизия, са по-малки в сравнение с тези от класическа конизация, съотв. WMD 5.1 mm (95% CI 3.2-7.1), 2.6 mm³ (95% CI 0.6-5.7) и 2.6 g (95% CI 1.4-3.7). Честотата на постоперативни усложнения, включително и цервикална стеноза (RR 0.5; 95%

CI 0.1-1.5) е по-ниска при пациентки с бримкова ексцизия, въпреки че тези данни не са статистически значими.

В друг метаанализ на *Jiang et al.* от 2017 г. са обхванати 18 ретроспективни проучвания, които сравняват двата метода при случаи с аденокарцином *in situ* на маточна шийка при пациентки, които не са завършили репродуктивните си планове.³ Поради липса на рандомизирани кохортни проучвания, авторите използват модел на случайни ефекти за метаанализ при случаи, когато следва да се приеме хетерогенност ($p > 0.10$ или $I^2 < 50\%$). Резултатите показват позитивни резекционни линии при 44% от пациентките след бримкова ексцизия и 29% след класическа конизация. Обработката на метаанализа показва статистическа значима разлика (RR 1.55; 95% CI 1.34-1.80, $p < 0.00001$), без значима хетерогенност на резултатите ($p = 0.34$). Честотата на резидуална болест след бримкова ексцизия е 9.1%, докато след конизация е 11%. Няма значима разлика в резидуалната честота при двата метода (RR 1.02; 95% CI 0.60-1.72, $p = 0.95$), както и по отношение на честота на рецидиви (RR 1.13; 95% CI 0.46-2.79, $p = 0.79$).

PICO 2.

Метаанализ е проведен от *Damkjaer et al.* върху материал от общо 7 проучвания (4 проспективни и 3 рандомизирани проучвания) и обхваща общо 1097 пациентки.⁴ Качеството на проучванията е оцене-



но по QUADAS-2 протокол, а нивото на доказателства – по GRADE методологията. Резултатите показват чувствителност от 81% (95% CI 48-95) за ендцервикална четка срещу 70% (95% CI 42-89%) за ендцервикален кюретаж. Специфичността на двата метода е съотв. 73% (95% CI 36-93) при ендцервикална четка и 81% (95% CI 56-94) за ендцервикален кюретаж, при ниско ниво на доказателственост и за двата метода. Ендцервикалният кюретаж се асоциира с 2.53 повишен риск от недостатъчно придобиване на диагностичен материал срещу ендцервикална четка (95% CI 0.58-11.0, $p = 0.215$). Авторите правят заключение, че няма статистически съществени разлики в диагностичната стойност на двата метода, честотата на недостатъчно пробовземане и свързаните с тях усложнения. Отчетена е значима хетерогенност ($df = 5$; $p = 0.02$; $I^2 = 63\%$).

В ретроспективно проучване на *Chen et al.* е направен сравнителен анализ на ефективност за детекция на лезии на маточна шийка чрез абразио на цервикален канал срещу биопсия на маточна шийка.⁵ В проучването са включени 433 пациентки с абнормен резултат от цитологично изследване с данни за атипични жлезисти клетки. При всяка пациентка е осъществена биопсия на маточна шийка по протокол, след което при всички е осъществен ендцервикален кюретаж. В 81.3% от случаите има съвпадение в поставената хистологична ди-

агноза между биопсия срещу ендцервикален кюретаж. В 17.4% от случаите чрез биопсия са диагностицирани по-високи степени на атипична хистологична находка спрямо диагнозата, поставена с ендцервикален кюретаж.

PICO 3.

В систематичен преглед на *Mallange GJ* от 2023 г. се сравнява финансовата стойност на няколко метода за диагноза и лечение на прекурсорни лезии на маточна шийка, вкл. и бримкова ексцизия и класическа конизация.⁶ Анализът обхваща 8 проучвания в държави с нисък/среден доход и е проведен спрямо PRISMA препоръките. Само един от включените проучвания е от 2005 г., останалите са публикувани след 2010 г. При оценката на отклонения авторът определя 4 от проучванията като такива с добро качество, три – със средно качество и едно – с лошо качество. Описани са различия в елементите, които формират цената на съответната процедура – бримкова ексцизия или класическа конизация, което води до значими разлики в различните проучвания. Обобщението на резултатите показва, че бримковата ексцизия е по-евтин метод от класическата конизация, при съпоставима диагностична стойност на двата метода. Този систематичен преглед е с наративен стил и не представя обективни показатели за качество на доказателства.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	PICO 1 При пациенти с колпоскопски атипизъм, навлизащ в цервикален канал и/или съмнение за прекурсорни лезии, клиницистите трябва да прилагат диагностична бримкова ексцизия под колпоскопски контрол със сравнима диагностична стойност с класическа конизация [ниско качество на доказателства]. PICO 3 При избор на интервенция за оценка на прекурсорни цервикални лезии (бримкова ексцизия или класическа конизация), особено в страни с нисък/среден доход, клиницистите трябва да оценяват разходите и рентабилността на препоръчаните стратегии [много ниско качество на доказателства].
СЛАБА	PICO 2 При пациенти без колпоскопски атипизъм, но със съмнение за ендоцервикален карцином по клинични, цитологични или образни данни, клиницистите биха могли да обсъждат ендоцервикален кюретаж със сравнима диагностична стойност с ендоцервикална четкова биопсия [ниско качество на доказателства].



- Бримкова ексцизия се препоръчва при пациентки с нереализирани репродуктивни планове, а при завършени репродуктивни планове възможен избор е и класическа конизация.
- Ексцизионните процедури (бримкова ексцизия и класическа конизация) на маточна шийка дефинитивно поставят диагноза за цервикален карцином в случаи, при които прицелна биопсия е недостатъчна или неприложима.
- Конизация на маточна шийка може да има и терапевтична стойност при случаи на ранен стадий на цервикален карцином.
- Ендоцервикален кюретаж не винаги е достатъчно информативен поради затруднения от малко количество фрагментиран материал с дефицит на стромална тъкан.



ИЗТОЧНИЦИ

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 (5): 649-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429. PMID: 37127326; PMCID: PMC10176411
2. El-Nashar SA, Shazly SA, Hopkins MR, et al. Loop electrosurgical excision procedure instead of cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia in women with unsatisfactory colposcopic examinations: A systematic review and meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis* 2017; 21 (2): 129-136. doi: 10.1097/LGT.0000000000000287
3. Jiang Y, Chen C, Li L. Comparison of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision for cervical adenocarcinoma in situ (acis): A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12 (1): e0170587. doi: 10.1371/journal.pone.0170587
4. Damkjær M, Jacob BL, Lane KP, et al. Endocervical sampling in women with suspected cervical neoplasia: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 227 (6): 839-848.e4. doi: 10.1016/j.ajog.2022.07.036
5. Chen Y, Wen F, Chen J, et al. The value of endocervical curettage for diagnosis of cervical precancers or worse at colposcopy of women with atypical glandular cells cytology. *Front Med* 2024; 11: 1476361. doi.org/10.3389/fmed.2024.1476361
6. Mallange GJ. Cost and cost-effectiveness of cervical precancerous lesion treatment in low- and middle-income countries: A systematic review. University of Bergen, Norway 2023. Available at: https://bora.uib.no/bora-xmlui/bitstream/handle/11250/3072569/Grace-Mallange_Thesis_May_2023.pdf?sequence=1&isAllowed=y

2. 1. 2. ЦИСТОСКОПИЯ И ПРОКТОСКОПИЯ

Стефан КОВАЧЕВ

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

PICO 1. За стадиране на локално авансирал карцином на маточна шийка (КМШ) ендоскопски изследвания (цистоскопия/проктоскопия), сравнени с конвенционални радиологични изследвания (компютър-томография, КТ/магнитнорезонансна томография, МРТ), демонстрират ли оптимална потвърдителна стойност за инвазия към пикочен мехур/ректум?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Според съвременното ръководство за карцином на маточна шийка (КМШ) на ESGO/ESTRO/ESP тазова МРТ е задължителна за първоначална оценка на стадия и за определяне на възможностите за лечение. Цистоскопия или ректоскопия не се препоръчват рутинно.¹

Метаанализ на *Sapienza et al.* си поставя задача да оптимизира използване на потвърдителни ендоскопски изследвания (цистоскопия/проктоскопия) при стадиране на локално авансирал КМШ, като оценява прогностичната стойност на образните изследвания КТ и МРТ за откриване на инвазия в пикочен мехур/ректум.² Авторите извършват систематично търсене в бази данни (PubMed и EMBASE);

критериите за включване са: а) диагностика на КМШ; б) стадиране с КТ и/или МРТ (индексен тест); в) цистоскопия и/или проктоскопия (стандартен тест) и г) брой на предоставени истински положителни (ТР), истински отрицателни (ТН), фалшиво положителни (FP) и фалшиво отрицателни резултати (FN). Извършен е двумерен метаанализ на случайни ефекти на положителна (PPV) и отрицателна предсказваща стойност (NPV) с модераторни анализи по образен модалитет (КТ и МРТ) и разпространение. Деветнадесет проучвания отговарят на критериите за включване с общо 3480 и 1641 пациенти, съотв. за анализ на пикочен мехур и ректум. За инвазия на пикочен мехур (разпространението варира от 0.9% до 34.5%) общият PPV е 45% (95% CI

33-57, въз основа на 19 проучвания). Подгрупов анализ на PPV е 31% за МРТ (разпространение $\leq 6\%$), 33% за КТ (разпространение $\leq 6\%$) и 69% за КТ (разпространение $> 6\%$). За ректална инвазия (разпространението варира от 0.4% до 20.0%) общият PPV е 30% (95% CI 17-47, въз основа на 8 проучвания). Подгрупов анализ на PPV е 36% за МРТ (разпространение $\leq 1\%$), 17% за МРТ (разпространение $> 1\%$) и 38% за КТ (разпространение $> 1\%$). Общият NPV за инвазия на пикочен мехур и ректална инвазия е съотв. 98% (95% CI 97-99) и 100% (95% CI 99-100). Като се има предвид разпространението и радиологичната

модалност, точковата оценка на NPV варира от 95% до 100% за инвазия на пикочен мехур и от 99% до 100% за инвазия на ректум. Авторите заключават, че поради ниския PPV ($< 50\%$) на образно стадиране може да са необходими ендоскопски изследвания за правилна оценка на стадий IVA, обаче не са необходими след отрицателно образно изследване (NPV $\geq 95\%$). Отчита се вариабилна степен на хетерогенност (ниска до умерена) с най-ниска такава за инфилтрация на ректум ($I^2 = 0\%$) и най-значима за пикочен мехур ($I^2 = 66.3\%$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СЛАБА

PICO 1

За прецизно стадиране на локално авансирал карцином на маточна шийка с образни суспекции за инвазия в ректум/пикочен мехур клиницистите биха могли да обсъждат допълнително провеждане на цистоскопия или проктоскопия с цел повишаване на позитивната предсказваща стойност (PPV) [умерено качество на доказателства].



■ При пациентки с карцином на маточна шийка не е необходимо рутинно извършване на цистоскопия и проктоскопия.



- *Когато от образни изследвания на пациенти с карцином на маточна шийка няма данни за инвазия на пикочен мехур и ректум, не е необходимо извършването на цистоскопия и проктоскопия.*
- *Когато от стадиращи образни изследвания на пациенти с карцином на маточна шийка има данни за инвазия на пикочен мехур и ректум, е необходимо извършване на цистоскопия/проктоскопия за обективизиране на находката.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, 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. PMID: 37127326; PMCID: PMC10176411
2. Sapienza LG, Thomas JJ, Showalter TN, et al. Endoscopic assessment of radiological stage IVA cervical cancer: A bivariate meta-analysis supporting an evidence-based staging algorithm proposal. *Gynecol Oncol* 2022; 165 (3): 642-649. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.03.026

2. 2. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 2. 1. УЛТРАЗВУКОВО ИЗСЛЕДВАНЕ

Петър МАРКОВ

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

PICO 1. При пациенти с карцином на маточна шийка (КМШ) приложение на ултразвуково изследване (УЗИ), сравнено с магнитнорезонансна томография (МРТ), демонстрира ли сравнима ефективност за оценка на локорегионално разпространение (параметрална инфилтрация)?

PICO 2. При пациенти с КМШ приложение на УЗИ, сравнено с МРТ, компютър-томография (КТ) и ПЕТ/КТ, демонстрира ли сравнима ефективност за оценка на регионална лимфна дисеминация и далечно метастазиране?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Ултразвуковото изследване (трансабдоминално, трансвагинално и трансректално) е един от утвърдените диагностични методи в хода на клинично стадиране на КМШ, предложен в актуализираните ръководства на ESGO/ESTRO/ESP от 2023 г.¹ Поради значително подобрени технически възможности на ултразвуковите апарати методът е с висока ефективност при детекцията на първичен тумор в маточна шийка, за оценка на размер, степен на стромална инвазия,

параметрална инфилтрация и евентуално разпространение към съседни органи.²

Систематичен преглед и метаанализ от 2020 г., публикуван от *Alcazar et al.*, включва 9 проучвания, 7 от които проспективни.³ Качеството на проучванията е оценено по четири показателя чрез QUADAS-2. Ехографското изследване на параметриална инфилтрация показва чувствителност 78% (95% CI 48-93) и специфичност 96% (95% CI 89-99). За МРТ чувствителността е 68% (95% CI 54-80), а спе-

цифичността е 91% (95% CI 84-95). Не се установяват статистически значими разлики при сравняване на двата метода ($p = 0.548$). Хетерогенността на данните е ниска/умерена за МРТ и висока за УЗИ. Тези резултати се потвърждават и в проспективно проучване от *Stukan et al.*⁵

В друг метаанализ, публикуван през 2020 г. от *Woo et al.*, са включени са 115 проучвания с 13999 пациентки.⁴ От проучванията 44 са проспективни. Качеството на методологията е оценено чрез критерии на QUADAS-2. Най-често използван диагностичен метод при цервикален карцином остава МРТ (78 проучвания), докато УЗИ е употребено при 9 проучвания. Резултатите показват чувствителност 67% (95% CI 0.54-0.78) и специфичност 94% (95% CI 0.87-0.98) за ехографския метод, сравними с тези при МРТ – чувствителност 71% (95% CI 0.62-0.79) и специфичност 91% (95% CI 0.88-0.93). Авторите установяват, че спрямо критериите на QUADAS-2 ехографският метод е с най-висока зависимост от експертизата на извършващия изследването.

PICO 2.

В метаанализ на *Woo S, et al.* от 2020 г. са включени 115 проучвания с 13999 пациентки.⁴ От проучванията 44 са проспективни. Качеството на методологията е оценено чрез критериите на QUADAS-2. Най-често използван диагностичен метод при КМШ остава МРТ (78

проучвания), докато УЗИ е най-рядко прилагано – при 9 проучвания. Методът на ПЕТ/КТ е употребен при 43 проучвания, а КТ – при 12 проучвания. По отношение на оценката на регионална лимфна дисеминация резултатите показват чувствителност от 43% и специфичност от 96% за УЗИ. Получените стойности за МРТ са чувствителност – 57% (95% CI 0.49-0.64) и специфичност – 93% (95% CI 0.89-0.95). Заедно – МРТ, КТ и ПЕТ показват сравними резултати за детекция на лимфни метастази с ниска чувствителност (0.29-0.69), но висока специфичност (0.88-0.98), дори когато са стратифицирани за анатомична локализация (тазови или парааортални лимфни възли). Авторите установяват, че спрямо критериите на QUADAS-2 ехографският метод е с най-висока зависимост от експертизата на извършващия изследването. По отношение на детекцията на макрометастази в тазови лимфни възли УЗИ и МРТ показват идентична чувствителност и специфичност. Това потвърждават резултатите от мултицентрово проспективно проучване SENTIX, в което успеваемостта на предоперативна детекция на лимфогенни макрометастази чрез УЗИ и МРТ е идентична.² И двата метода обаче не представят задоволителни резултати по отношение на установяване на микрометастази в лимфни възли.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СЛАБА

PICO 1

За детекция на параметрална инфилтрация при предоперативно стадиране на карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да обсъждат ехографско изследване като алтернатива на магнитнорезонансна томография със сравнима диагностична ефективност [ниско качество на доказателства].

PICO 2

За предоперативна оценка на карцином на маточна шийка за макрометастази в регионални лимфни възли клиницистите биха могли да използват ултразвуково изследване със сравнима специфичност с магнитнорезонансна томография и ПЕТ/КТ [ниско качество на доказателства].



- *Ултразвуково изследване е част от актуалния протокол за образна диагностика при стадиране на пациентки с карцином на маточна шийка, утвърден от ESGO, ESTRO и ESP, защото показва висока чувствителност и специфичност, съпоставима с тази при магнитнорезонансна томография.*
- *Препоръчва се приложение на трансвагинално и трансректално ултразвуково изследване при оценка на степента на локорегионално разпространение на тумора.*
- *За детекция на чернодробни метастази и прогресия до тазова стена, предизвикваща хидронефроза, клиницистите могат да използват трансабдоминално ултразвуково изследване.*
- *За предоперативно стадиране на пациенти с карцином на маточна шийка тазово ултразвуково изследване трябва да се извършва във високоспециализирани центрове.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Fischerova D, Frühauf F, Burgetova A, et al. The role of imaging in cervical cancer staging: ESGO/ESTRO/ESP Guidelines (Update 2023). *Cancers* 2024; 16: 775. doi: 10.3390/cancers16040775
2. Cibula D, Köhler C, Bajsova S, et al. Pathological assessment of sentinel lymph node in early-stage cervical cancer: Results from the prospective SENTIX trial (CEEGOG-CX01; ENGOT-CX2). *Ann Oncol* 2022; 33: S786. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.654>
3. Alcazar JL, García E, Machuca M, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound for assessing parametrial infiltration in cervical cancer. A systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason* 2020; 1: 85-93. doi: 10.11152/mu-2361
4. 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>
5. Stukan M, Buderath P, Szulczynski B, et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging for preoperative staging of cervical cancer – Analysis of patients from the prospective study on total mesometrial resection. *Diagnostics* 2021; 11: 1749. doi: 10.3390/diagnostics11101749

2. 2. 2. МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ

Марин ПЕНКОВ, София НЕДЯЛКОВА

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

PICO 1. При пациенти с карцином на маточна шийка (КМШ) магнитнорезонансна томография (МРТ), сравнена с други конвенционални и хибридни образни методики (ултразвуково изследване, УЗИ; компютър-томография, КТ, ПЕТ/КТ), демонстрира ли предимство за локално стадиране?

PICO 2. При пациенти с КМШ приложение на МРТ-базирани радиомикс модели подобрява ли диагностичната точност за идентифициране на вторично ангажирани тазови лимфни възли?

PICO 3. При пациенти с КМШ контраст-усилена МРТ, сравнена с нативна МРТ, демонстрира ли превъзходство за локално стадиране, оценка на терапевтичен отговор и детекция на рецидив?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Систематичен преглед и метаанализ на Woo *et al.* разглежда диагностичната точност на конвенционалните образни методики – УЗИ, КТ, МРТ и ПЕТ/КТ – за оценка на локален статус и наличие на нодални метастази при пациенти с новодиагностициран КМШ.¹ В проучването са разгледани 115 статии, включващи общо 13999 пациенти. Качеството на изследванията е оценено поне като умерено, като 86% (99/115) от тях показват нисък риск от отклонение и ниска хетероген-

ност за приложимост в 5 или повече от 7 области. Диагностичната точност по отношение параметрална инвазия (ПМИ) е оценена в 8, 1, 42 и 4 проучвания, използващи съотв. УЗИ, КТ, МРТ и ПЕТ/КТ. По отношение на ПМИ чувствителността и специфичността на УЗИ са сравними с тези на МРТ. За УЗИ обобщената чувствителност е 0.67 (95% CI 0.54-0.78) при хетерогенност $I^2 = 59.8\%$, а обобщената специфичност е 0.94 (95% CI 0.8-0.98) при $I^2 = 82.3\%$ и Cohran's $Q = 2.994$ ($p = 0.112$). За МРТ обобщените стойности са: чувствителност – 0.71 (95%

CI 0.62-0.79) при $I^2 = 78.0\%$ и специфичност – 0.91 (95% CI 0.88-0.93) при $I^2 = 88.5\%$ и Cohran's Q = 105.480 ($p < 0.001$). Извършен е анализ на МРТ във всички аспекти на локално разпространение и методът демонстрира умерена чувствителност и добра специфичност. За стромална инвазия са установени чувствителност и специфичност съотв. 0.82 (95% CI 0.71-0.90) и 0.91 (95% CI 0.73-0.97); за ангажиране на вътрешна ос на матка – 0.84 (95% CI 0.70-0.92) и 0.96 (95% CI 0.93-0.98), а за ангажиране на влагалище – 0.71 (95% CI 0.54-0.84) и 0.86 (95% CI 0.81-0.89). От друга страна, КТ е много по-слабо изследван метод и обикновено показва по-ниска точност спрямо МРТ за оценка на локално разпространение. За ПМИ стойностите за чувствителност и специфичност са съотв. 0.43 и 0.71, а за инвазия на пикочен мехур – 0.41 (95% CI 0.01-0.98) и 0.92 (95% CI 0.82-0.96). При оценка на ПМИ чрез ПЕТ/КТ чувствителността и специфичността са съотв. 0.73 (95% CI 0.56-0.85) при $I^2 = 54.4\%$ и 0.91 (95% CI 0.83-0.96) при $I^2 = 0\%$ и Cohran's Q = 0.178 ($p = 0.457$). За ангажиране на влагалище чувствителността е 0.88 (95% CI 0.53-0.98), а специфичността – 0.93 (95% CI 0.72-0.99). Диагностична ефективност на образните методи за откриване на метастази в лимфни възли (независимо от тип стратификация – според анатомична локализация или според ниво на анализ) е разгледана в 1, 8, 38 и 42 проучвания, включени в метаанализа, използващи

съотв. УЗИ, КТ, МРТ и ПЕТ/КТ. Проучването с УЗИ показва чувствителност от 0.43 и специфичност от 0.96. Обобщените чувствителност и специфичност за КТ са съотв. 0.51 (95% CI 0.36-0.67) при $I^2 = 81.5\%$ и 0.87 (95% CI 0.81-0.92) при $I^2 = 74.8\%$ и Cohran's Q = 15.264 ($p < 0.001$). За МРТ са съотв. 0.57 (95% CI 0.49-0.64) при $I^2 = 85.5\%$ и 0.93 (95% CI 0.89-0.95) при $I^2 = 96.5\%$ и Cohran's Q = 590.416 ($p < 0.001$). За ПЕТ/КТ са съотв. 0.57 (95% CI 0.48-0.65) при $I^2 = 80.3\%$ и 0.95 (95% CI 0.93-0.97) при $I^2 = 91.0\%$ и Cohran's Q = 198.715 ($p < 0.001$).

Метаанализ на *Xiao et al.* изследва диагностичната ефективност на конвенционална МРТ за оценка на разстоянието между тумор и вътрешна цервикална ос, стромална инвазия, вторично ангажирани лимфни възли и ПМИ.² Сборните чувствителност, специфичност, коефициент на диагностичен шанс (DOR), позитивен коефициент на вероятност (PLR) и негативен коефициент на вероятност (NLR) за ангажиране на вътрешна цервикална ос (от 6 проучвания с 454 пациенти) са съотв. 86%, 97%, 67.91, 24.74 и 0.15. По отношение на стромална инвазия (от 11 проучвания с 672 пациенти) резултатите са съотв. 87%, 91%, 73.41, 10.22 и 0.14. За вторично ангажирани лимфни възли (от 15 проучвания с 997 пациенти) са съотв. 51%, 89%, 8.63, 4.72 и 0.55, а за ПМИ (от 19 проучвания с 1748 пациенти) са съотв. 75%, 92%, 34.01, 9.38 и 0.28. Въз основа на Q-тест липсва вероятност за хетерогенност

сред включените изследвания по отношение на разстояние между тумор и вътрешна ос и стромална инвазия ($p > 0.05$). Статистиките *Higgins* I^2 показват, че е възможна слаба хетерогенност по отношение на чувствителност ($I^2 = 0.00\%$, $I^2 = 25.31\%$) и специфичност ($I^2 = 0.00\%$, $I^2 = 19.50\%$). Хетерогенност се установява и по отношение на вторично ангажирани лимфни възли и ПМИ ($p < 0.05$), с умерена до значителна хетерогенност за чувствителност ($I^2 = 42.62\%$, $I^2 = 54.73\%$) и специфичност ($I^2 = 48.15\%$, $I^2 = 67.60\%$).

Систематичен преглед на *Chen et al.* изследва диагностичната точност на конвенционална МРТ при стадиране на КМШ.³ Идентифицирани са общо 110 изследвания, от които 8 отговарят на критериите за включване. Приложение на МРТ показва адекватна точност (74-95%) и висока чувствителност (92-100%) при оценката на стромална инвазия. Данните за ангажиране на влагалище и тазово дъно са силно променливи и несигурни. При оценка на вторично ангажирани лимфни възли МРТ демонстрира адекватна точност (73-90%), специфичност (75-91%) и негативна предсказваща стойност (NPV) (71-96%), но слаба чувствителност (52-75%) и позитивна предсказваща стойност (PPV) (52-75%). За ангажиране на пикочен мехур МРТ показва висока точност (95%), чувствителност (78-96%), специфичност (87-94%) и NPV (98-100%), но слаба PPV (27-42%). Съществува недостиг на данни за използване на МРТ при оценка на ректално ангажиране.

PICO 2.

Метаанализ на *Li et al.* изследва способността на МРТ-базирани радиомикс модели да установят предоперативно вторично ангажирани лимфни възли при жени с КМШ, използвайки хистопатологични резултати като референтен стандарт.⁴ Качеството на изследванията е установено според QUADAS-2 и Radiomics Quality score (RQS). От тях 92% (11/12) показват нисък риск от отклонения и ниска хетерогенност за приложимост в 5 или повече от 7 области. Съгласно RQS качеството варира от ниско до умерено с общ брой точки 12.17 ± 4.93 (максимум 36) или $33.8\% \pm 13.7\%$. В метаанализа са включени 12 проучвания с общо 793 пациенти. При оценка на вторично ангажирани лимфни възли на ниво пациент сборната чувствителност и специфичност са съотв. 80% (72-87%) и 76% (72-80%). Хетерогенността за чувствителност е средна ($I^2 = 59.47\%$), а за специфичност е ниска ($I^2 = 14.21\%$). Сборните площ под кривата (AUC), DOR, PLR и NLR са съотв. 0.83 (95% CI 0.76-0.89), 12.08 (8.18-17.85), 3.16 (2.68-3.72) и 0.24 (0.19-0.30). Липсва прагов ефект (коефициент на *Spearman* – 0.48, $p = 0.114$). Проведен е и подгрупов анализ, сравняващ радиомичния подход с човешки прочит. Радиомичният подход има по-висока чувствителност – 79% (65-89%) в сравнение с човешкия прочит – 56% (38-73%), но по-ниска специфичност – 73% (68-78%) срещу 83% (64-94%).

Систематичен преглед и метаанализ на *Ren et al.* разглежда ролята на ADC-стойности на МРТ-базиран радиомикс анализ за откриване на метастази в лимфни възли при пациенти с КМШ.⁵ Метаанализът включва 22 проучвания, 14 от които (общо 1164 пациенти) изследват диагностичната ефективност на ADC-стойностите, а 8 (с общо 1150 пациенти) разглеждат тази на радиомикс анализ. По-голямата част (10 от 14) от ADC-проучвания определят диагностична точност на метода на ниво лимфен възел/регион, докато всички от проучванията, изследващи МРТ-радиомикс модели, определят точност на ниво пациент. Показателят RQS на радиомичните изследвания варира между 3 и 17.5, с медиана от 13.5. В проучванията, изследващи значението на ADC-стойности, се установява сборна чувствителност от 0.86 (95% CI 0.80-0.90), специфичност – 0.85 (95% CI 0.76-0.91), PLR – 5.7 (3.6-9.0), NLR – 0.17 (0.12-0.24), DOR – 34 (19-58) и AUC – 0.91 (0.89-0.94). Налице е значителна хетерогенност както за чувствителност ($I^2 = 77.93$), така и за специфичност ($I^2 = 91.05$) с $p \leq 0.01$. Не се наблюдава публикационна пристрастност ($p = 0.48$). Изследванията, определящи диагностична ефективност на ниво възел/регион, демонстрират значимо по-добра точност в сравнение с тези на ниво пациент, съгласно двоен Z-тест ($Z = 2.498$, $p = 0.027$). Проучванията, изследващи диагностична стойност на МРТ-радиомикс модели, установяват сборна чувствителност – 0.84 (CI 0.73-0.91), специфичност

– 0.73 (0.62-0.81), PLR – 3.1 (2.3-4.2), NLR – 0.22 (0.14-0.36), DOR – 14 (8-25) и AUC – 0.86 (0.83-0.89). Налице е ниска хетерогенност за чувствителност ($p = 0.37$, $I^2 = 7.3$), но значителна за специфичност ($p \leq 0.01$, $I^2 = 77.7$). Не се установява прагов ефект ($p = 0.139$) и публикационна пристрастност ($p = 0.20$). Авторите на метаанализа заключават, че и ADC-стойностите, и радиомичният подход демонстрират добра диагностична ефективност за откриване на метастази в лимфни възли при пациенти с КМШ. В сравнение с радиомичен анализ ADC-стойностите са клинично по-обещаващи, тъй като са по-достъпни, широко приложими и показват тенденция към по-добри резултати, макар разликата между методите да не е статистически значима.

Систематичен преглед и метаанализ на *Wu et al.* разглежда значението на предоперативни МРТ-базирани радиомикс модели за откриване на дълбока стромална инвазия, инвазия в лимфоваскуларно пространство и метастази в лимфни възли при пациенти с КМШ.⁶ Общо 12 изследвания (с 2004 пациенти), анализиращи вторично ангажирани лимфни възли, са включени в метаанализа, като сборната чувствителност, специфичност и AUC са съотв. 0.79 (95% CI 0.74-0.83), 0.80 (95% CI 0.77-0.83) и 0.86. Налице е значителна хетерогенност за чувствителност ($I^2 = 50.67\%$, $p < 0.01$) и специфичност ($I^2 = 36.24\%$, $p = 0.04$), но липсва публикационна пристрастност.

PICO 3.

Систематичен преглед на *Avenasi et al.* предоставя общ анализ на литературата относно използване на контраст-усилена МРТ (CE-MRI) при жени с КМШ.⁷ Включени са общо 98 публикации. От литературния преглед се заключава, че липсват силни доказателства, които да предполагат, че CE-MRI е полезна както при стадиране на КМШ, така и при оценка за рецидив. По отношение оценка на терапевтичен отговор след едновременно лъчехимиолечение заключението на обзора е, че DCE-MRI е ценна при разграничаване на радиационно-индуцирани промени от резидуална/рецидивна формация. Важно е да се има предвид, че броят на изследванията е ограничен, с единствено две оригинални статии, включени в обзора, като същите са ретроспективни по характер и с малък брой пациенти. Поради това заключението на авторите е, че са необходими допълнителни по-големи и проспективни изследвания за потвърждаване на тези доказателства.

Проспективно едноцентрово проучване на *Liu et al.* изследва взаимовръзка между количествени параметри при DCE-MRI и ниво на експресия на молекулярни биомаркери, свързани с хипоксия, вас-

куларитет и клетъчна пролиферация.⁸ Включени са 58 пациенти с КМШ, при които предтерапевтично са изчислени K^{trans} , K_{ep} , V_e и V_p . В рамките на една седмица от DCE-MRI е извършена колпоскопия с биопсия, при която имунохистохимично се установяват нива на експресия на HIF-1 α , VEGF и Ki-67. В групата с ниска експресия на HIF-1 α стойностите на K^{trans} ($p = 0.031$) и K_{ep} ($p = 0.012$) са достоверно по-високи в сравнение с групата с висока експресия. В групата с висока експресия на VEGF стойностите на K^{trans} ($p = 0.044$) и V_e ($p = 0.021$) са достоверно по-високи от тези в групата с ниска експресия. В групата с висока експресия на Ki-67 стойностите на K^{trans} ($p = 0.026$) и K_{ep} ($p = 0.033$) също са достоверно по-високи, отколкото в групата с ниска експресия. Множественият линеен регресионен и корелационен анализ с коефициент на *Pearson* установяват, че K^{trans} независимо корелира негативно с експресията на HIF-1 α , V_e независимо корелира позитивно с VEGF, а K_{ep} независимо корелира позитивно с Ki-67. Площта под ROC-кривите за K^{trans} при HIF-1 α , V_e при VEGF и K_{ep} при Ki-67 е съотв. 0.728, 0.743 и 0.730.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	PICO 1 За оценка на всички аспекти за локално разпространение на карцином на маточна шийка клиницистите трябва да използват магнитнорезонансна томография на малък таз, а при невъзможност за извършването му – ултразвуково изследване [умерено качество на доказателства]. PICO 3 За локално стадиране и за оценка на рецидив при пациенти с карцином на маточна шийка клиницистите трябва да обсъждат със сравними информативност нативна и контраст-усилена магнитнорезонансна томография [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	PICO 2 За предоперативна оценка на вторично ангажирани тазови лимфни възли при пациенти с карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да прилагат радиомикс модели, базирани на магнитнорезонансна томография [ниско качество на доказателства]. PICO 3 За оценка на терапевтичен отговор след едновременно лъчехимиолечение при пациенти с карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да използват контраст-усилена магнитнорезонансна томография [ниско качество на доказателства].



- *Магнитнорезонансна томография осигурява висока точност при оценка на стромална инвазия, определяне на разстояние между тумор и вътрешна ос и оценка на параметрална инвазия.*
- *Магнитнорезонансна томография демонстрира ограничена способност за определяне на вторично ангажирани тазови лимфни възли при пациенти с карцином на маточна шийка.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. 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>
2. 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>
3. 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>
4. Li L, Wang K, Ma X, et al. A meta-analysis of MRI-based radiomic features for predicting lymph node metastasis in patients with cervical cancer. *Eur J Radiol* 2022; 151: 110243. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110243>
5. Ren J, Wang H, Liu Y, et al. Diagnostic performance of ADC values and MRI-based radiomics analysis for detecting lymph node metastasis in patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2022; 156: 110504. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110504>
6. Wu L, Zhang Y, Chen X, et al. Preoperative magnetic resonance imaging-radiomics in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2024; 14: 1416378. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1416378>
7. 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>
8. Liu B, Zhang H, Chen Y, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in cervical cancer: Correlation between quantitative parameters and molecular markers hypoxia-inducible factors-1-alpha, vascular endothelial growth factor, and Ki-67. *Clin Radiol* 2024; 79 (6). <https://doi.org/10.1016/j.crad.2024.01.039>

2. 2. 3. КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ*Пламен ГЕЦОВ, Веселка СТОЙНОВА***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При карцином на маточна шийка (КМШ) компютър-томография (КТ), сравнена с други образни методи, демонстрира ли сравними възможности за оценка на големина на тумор и локално разпространение?

PICO 2. При пациенти с КМШ приложение на КТ, сравнена с останалите образни методи, демонстрира ли съпоставими възможности за откриване на метастази в лимфни възли?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**PICO 1.**

В метаанализ на *Sapienza et al.* са обхванати 19 проучвания със съотв. 3480 и 1641 пациенти, оценени за ангажиране на пикочен мехур и ректум.¹ Включващи критерии са проспективни или ретроспективни проучвания, пациенти, диагностицирани с радиологичен FIGO стадий IVA КМШ, изследвания, оценяващи диагностичната ефективност на ендоскопия (т.е. цистоскопия или сигмоидоскопия) за оценка на инвазията на пикочени мехур или ректум. За референтен стандарт е използвано хистопатологично потвърждение или клинично проследяване за инвазия на органи. Включени са само проучвания, предоста-

вящи достатъчно данни за извличане на истински положителни (TP), фалшиво положителни (FP), фалшиво отрицателни (FN) и истински отрицателни (TN) резултати за ендоскопски оценки. Не са включени проучвания без достъжни данни за диагностична точност (TP, FP, FN, TN) и такива с дублирани данни от същата кохорта. Авторите използват QUADAS-2, за да оценят методологичното качество и риска от отклонения. По отношение на индексните тестове и референтните стандарти авторите изказват някои опасения, главно поради липса на заслепяващи или нестандартизирани референтни тестове. Изборът на пациенти показва нисък риск в повечето проучвания. Въз основа



на резултати от QUADAS-2 качеството на включените проучвания се счита за умерено до високо. В двувариантния метаанализ вторите е приложена и I^2 статистика за хетерогенност. За чувствителност на цистоскопия се установяват $I^2 = 71.1\%$, отговарящо на значителна хетерогенност, а за специфичност се установява $I^2 = 38.5\%$, кореспондираща с умерена хетерогенност. За чувствителност на ректоскопия/сигмоидоскопия се установява $I^2 = 0\%$ (липсва хетерогенност) и за специфичност – $I^2 = 0\%$ (липсва хетерогенност). При висока хетерогенност авторите използват т.нар. модел на случайни ефекти. В обобщение, използвани са и двата метода, което е показател за стриктно спазване на съвременните методологични стандарти за провеждане на метаанализи, включвайки оценка на качеството на източниците (с QUADAS-2) и адекватно отчитане на статистическата хетерогенност между тях (чрез I^2 , базиран на χ^2). Резултатите показват, че при ангажиране на пикочен мехур с честота между 0.9% до 34.5% общата позитивна предсказваща стойност (PPV) е 45% (95% CI 33-57%, базиран на 19 проучвания), като PPV е 31% за магнитнорезонансна томография (МРТ) и 69% за КТ. За ректална инвазия общата PPV е 30% (95% CI 17-47%, базирана на 8 проучвания), като за подгрупите PPV е 17% за МРТ и 38% за КТ. Общата негативна предсказваща стойност (NPV) за ангажиране на пикочен мехур и на ректум е съотв. 98% (95% CI 97-99%)

и 100% (95% CI 99-100%). Авторите заключават, че поради ниска PPV (< 50%) на образното стадиране ендоскопското изследване може да бъде необходимо за точна оценка на ангажиране на пикочен мехур и ректум от локално авансирал КМШ след suspectни данни за ангажиране от образно стадиране. От друга страна, такова не е необходимо при негативен образно изследване поради висока NPV $\geq 95\%$.

PICO 2.

Метаанализ на *Choi HJ, et al.* от 2010 г. сравнява диагностичната точност на КТ, магнитнорезонансна томография (МРТ) и позитронно-емисионна томография (ПЕТ) или ПЕТ/КТ за откриване на метастатични лимфни възли при пациенти с КМШ.² Критериите за подбор включват минимален размер на извадката от 20 пациенти, хистологично изследване на лимфни възли чрез операция или биопсия, използване на ясни диагностични критерии, адекватно представяне на данните – истински положителен (ТР), фалшиво положителен (ФР), истински отрицателен (ТН) и фалшиво отрицателен (ФН). Използвани са два метода за сравнение: анализ на данни от пациенти и анализ на данни, базиран на регион или възел. Анализът на данни, базиран на пациенти, използва патологично доказани положителни възли при пациент, за когото са налице suspectии за метастатични лимфни възли чрез предоперативни образни методи, докато регио-

нално базираният метод анализира патологично доказани положителни възли в съответен регион или басейн, които са описани като положителни при предоперативно изобразяване. Статистическата обработка изчислява sROC-крива и площ под кривата (AUC). Получените обобщени данни за чувствителност и специфичност с 95% CI са използвани с двумерен анализ за осъществяване на метаанализ. При изследване на хетерогенност за чувствителност и специфичност в проучванията е изчислен I^2 , като стойност $> 50\%$ се счита за значителна хетерогенност. След селекция са включени данни от 20 проучвания за анализ на ефективност на КТ, 31 изследвания за анализ на ефективността на МРТ и 20 изследвания за анализ на ефективността на ПЕТ или ПЕТ/КТ. Резултатите с анализ на данни от пациенти показват, че AUC (SE) за КТ, МРТ, ПЕТ или ПЕТ/КТ за всяка модалност са съотв. 0.8998 (0.042), 0.8270 (0.045) и 0.9641 (0.021). Стойностите за Q^* са съотв. 0.8310 (0.0456), 0.7599 (0.0409) и 0.9106 (0.0322). В повечето анализи се открива значителна хетерогенност, с изключение на метаанализа за специфичност на КТ-изследването ($I^2 = 31.6$). Обобщена чувствителност и специфичност на КТ е 50% (95% CI 43-57%) и 92.0% (95% CI 90-94%); за МРТ е 56% (95% CI 51-62%) и 91% (95% CI 90-93%), а за ПЕТ и ПЕТ/КТ е 82% (95% CI 75-87%) и 95% (95% CI 93-97%). При директна съпоставка по двойки между модалностите за

чувствителност, специфичност, AUC и Q^* са наблюдавани статистически значими разлики в следните сравнения: за чувствителност на КТ срещу ПЕТ или ПЕТ/КТ (50% срещу 82%, $p < 0.001$) и МРТ срещу ПЕТ или ПЕТ/КТ (56% срещу 82%, $p < 0.001$); за специфичност на КТ срещу ПЕТ или ПЕТ/КТ (92% срещу 95%, $p = 0.04$) и МРТ срещу ПЕТ или ПЕТ/КТ (91% срещу 95%, $p < 0.001$); за AUC при МРТ срещу ПЕТ или ПЕТ/КТ (0.8270 срещу 0.9641, $p < 0.001$); за Q^* стойности при МРТ срещу ПЕТ или ПЕТ/КТ (0.7599 срещу 0.9106, $p < 0.001$). При анализа на данни, базиран на регион или лимфни възли, обобщената чувствителност и специфичност на КТ са 52% (95% CI 42-62%) и 92% (95% CI 90-94%); за МРТ са 38% (95% CI 32-43%) и 97% (95% CI 97-98%) и за ПЕТ или ПЕТ/КТ са 54% (95% CI 46-61%) и 97% (95% CI 96-98%). При сравняване по двойки между модалностите за чувствителност, специфичност, AUC и Q^* по регион или нодално базирани са наблюдавани статистически значими разлики при следните сравнения: за чувствителност на КТ срещу МРТ (52% срещу 38%, $p = 0.02$) и МРТ срещу ПЕТ или ПЕТ/КТ (38% срещу 54%, $p < 0.001$); за специфичност на КТ срещу МРТ (92% срещу 97%, $p < 0.001$) и КТ срещу ПЕТ или ПЕТ/КТ (92% срещу 97%, $p < 0.001$). Не е открита разлика за стойностите на AUC и Q^* . Тези констатации показват, че макар КТ да е специфична, нейната чувствителност е по-ниска в сравнение с ПЕТ



или ПЕТ/КТ, което предполага, че КТ може да пропусне значителен брой метастатични лимфни възли.

Друг метаанализ на *Gong Y, et al.* оценява диагностичната ефективност на различни образни техники при откриване на метастази в парааортални лимфни възли при гинекологични злокачествени заболявания.³ Селектирани са 41 проучвания, които отговарят на критериите за включване в систематичен преглед с метаанализ, и са включени 1615 участници с възрастов диапазон от 12-91 години. Участниците са с КМШ (30 проучвания), карцином на ендометриум (7 проучвания), карцином на корпуса на матката (3 проучвания), гинекологични карциноми (2 проучвания) и овариален карцином (2 проучвания). Използваните методи за изобразяване включват: КТ (16 проучвания), МРТ (10 проучвания), PET (10 проучвания), двуфазен PET (3 проучвания), ПЕТ/КТ (16 проучвания), лимфосцинтиграфия (LS; 1 проучване) и сцинтиграфия с Ga^{68} (GS; 1 изследване). Използваните анализи са базирани върху пациенти, лимфни възли и област на интерес. От 41 проучвания 12 са ретроспективни и 29 са проспективни. Въпреки че този метаанализ обхваща различни гинекологични злокачествени заболявания, резултатите могат да бъдат приложими и при оценката на КМШ. Общо 11 проучвания оценяват пациенти, използващи КТ и като единица за анализ се използва ме-

тодът за регион или пациент. Проведена е метарегресия за изследване на потенциална хетерогенност; не е идентифицирана определена променлива като източник на хетерогенност в метаанализа и не е прилаган подгрупов анализ. Обединените чувствителност, специфичност, AUC и Q^* са съотв. 0.60 (95% CI 0.46-0.72, $I^2 = 57.01$), 0.94 (95% CI 0.91-0.96, $I^2 = 49.07$), 0.9050 (0.0397) и 0.8366 (0.0431). Оценени са 5 проучвания, съпоставящи възможностите на МРТ и КТ; идентифицирани са по-високи чувствителност – 0.70 (95% CI 0.61-0.78) и специфичност – 0.98 (95% CI 0.95-0.99). Основните резултати от анализа на възможностите на различните методики показват: чувствителност – 83%, специфичност – 96% и AUC – 0.9422 при PET; чувствителност – 66%, специфичност – 97% и AUC – 0.9501 при ПЕТ/КТ; чувствителност – 60%, специфичност – 94% и AUC – 0.9050 при КТ; чувствителност – 25%, специфичност – 93% и AUC – 0.7675 при МРТ; чувствителност – 77%, специфичност – 75% и AUC – 0.8332 при лимфангиография. Резултатите от метаанализа показват най-висока диагностична точност за ПЕТ и ПЕТ/КТ и се препоръчва като първи избор за откриване на метастази в парааортални лимфни възли при гинекологични злокачествени заболявания. Според авторите КТ също е подходяща за потвърждение на метастази.

Трети метаанализ на *Liu B, et al.* оценява диагностичната ефективност на различни неинвазивни образни техники за откриване на метастази в лимфни възли при пациенти с КМШ.⁴ Включени са 67 статии, от които 19 проучвания докладват за ефективност на КТ, 29 проучвания – за ефективност на МРТ, 28 – за ПЕТ или ПЕТ/КТ и 7 проучвания разглеждат ефективност на DWI-МРТ. Изследвани са чувствителност (95% CI), специфичност (95% CI), положителни коефициенти на вероятност LR+ (95% CI), отрицателни коефициенти на вероятност LR– (95% CI), диагностичен коефициент на шанс (OR, DOR с 95% CI) и AUC. Използвани са I^2 и Q-статистика за представяне на статистическа хетерогенност. След обединяване на данните от 19 проучвания чувствителността, специфичността, LR+, LR–, DOR и AUC на КТ за

откриване на лимфни метастази при КМШ са съотв. 0.57 (95% CI 0.44–0.69), 0.91 (95% CI 0.88–0.94), 6.4 (95% CI 4.4–9.4), 0.47 (95% CI 0.35–0.63), 14 (95% CI 8–25) и 0.89 (0.86–0.92). Този метаанализ установява, че КТ е по-точна при анализ, базиран на пациента (AUC 0.90), отколкото на база регион или възел (AUC 0.83), и разликата е значима чрез двоен Z-тест ($Z = 2.88$, $p = 0.005$). В сравнение с метастази в тазови лимфни възли (AUC 0.84, 95% CI 0.81–0.87) откриване на парааорталнини лимфни метастази (AUC 0.91, 95% CI 0.88–0.93) е по-точен чрез КТ и разликата е значима чрез Z-тест по двойки ($Z = 2.88$, $p = 0.005$). Резултатите показват, че специфичността на КТ за установяване на лимфни метастази е над 90%, а по отношение на чувствителността повечето подгрупови анализи показват, че е по-ниска от 60%.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

За определяне на големина и локално разпространение на карцином на маточна шийка клиницистите не трябва да прилагат компютър-томография с интравенозно контрастиране поради ниска чувствителност и специфичност [умерено качество на доказателства].

PICO 2

За определяне на лимфна дисеминация при карцином на маточна шийка клиницистите не трябва да прилагат компютър-томография с интравенозно контрастиране поради ниска чувствителност [умерено качество на доказателства].



- При пациенти с карцином на маточна шийка приложение на компютър-томография следва да бъде съобразено със специфични клинични ситуации, включително и при проследяване след приключено активно лечение.
- За определяне на туморен стадий и лимфна дисеминация употребата на компютър-томография следва да бъде ограничена за сметка на останалите методи, които осигуряват по-добра чувствителност и специфичност.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Sapienza LG, Thomas JJ, Showalter TN, et al. Endoscopic assessment of radiological stage IVA cervical cancer: A bivariate meta-analysis supporting an evidence-based staging algorithm proposal. *Gynecol Oncol* 2022; 165 (3): 642-649. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.03.026
2. 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. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01532.x. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20298252; PMCID: PMC11159236
3. Gong Y, Guo Z, Tang X, et al. 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. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31505492
4. 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 (3): 209-222. doi: 10.1159/000456006. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28183074

2. 2. 4. ХИБРИДНИ ФУНКЦИОНАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 2. 4. 1. ПЕТ/КТ-ИЗСЛЕДВАНЕ

Елена ПИПЕРКОВА, Лидия ЧАВДАРОВА

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

PICO 1. При пациенти с карцином на маточната шийка (КМШ) ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ, сравнена с компютър-томография (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ), демонстрира ли допълнителна диагностична стойност за TNM-стадиране?

PICO 2. При пациенти с локално авансирал КМШ приложение на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ, сравнена с МРТ, демонстрира ли диагностично предимство за оценка на отговор към лъчехимиолечение (ЛХЛ)?

PICO 3. При пациенти с локално авансирал КМШ приложение на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ, сравнена с КТ и МРТ, демонстрира ли предимство за детекция на рецидив?

PICO 4. При пациенти с КМШ приложение на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ, сравнена с КТ и МРТ, демонстрира ли предимство по отношение на прогноза и предикция?

PICO 5. При пациенти с КМШ прилагане на ^{18}F -FDG ПЕТ/МРТ, сравнена с КТ, МРТ и ПЕТ/КТ, демонстрира ли предимство за стадиране?

PICO 6. При пациенти с КМШ ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ подобрява ли анатомо-топографското планиране на лъчелечение?

PICO 7. При пациенти с КМШ използване на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ-радиомични показатели, сравнени с конвенционално използвани параметри, демонстрират ли допълнителна диагностична и прогностична полза?

ОБОВЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

По отношение на първичен тумор в обзорна статия на *Kitajima et*

*al.*¹ се отчита по-слаба ефективност на FDG ПЕТ/КТ при малки лезии поради ниска пространствена резолюция с висока чувствителност от

85-92% за стадий > IV или тумори > 2 cm. В обзорна статия *Mirpour et al.*² също коментират ограничената разделителна способност на ПЕТ по отношение на субсантиметрови лезии. В ретроспективно проучване на *Yang et al.*³ върху 123 пациенти се установява точност на ПЕТ/КТ за Т-стадиране от 94.7%. Авторите установяват възможност на метода да оценява степен на стромална инвазия на шийката в дълбочина, като при гранични стойности на SUVmax = 7.83 или MTV = 8.76 чувствителността и специфичността са съотв. 92.2% и 57.1%, 75.0% и 76.2%. В проучване на *Kidd et al.*⁴ върху 240 пациентки с КМШ се демонстрира възможност на ПЕТ/КТ да детектира първичен тумор на база повишен глюкозен метаболизъм със сигнификантно по-високи стойности на SUVmax за плоскоклетъчни (SC) срещу непlosкоклетъчни тумори ($p = 0.0153$) – съотв. 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).

По отношение на N-стадиране в систематичен и метаанализ на *Woo et al.* от общо 115 проучвания с 13999 пациенти (44 проспективни и 71 ретроспективни) сравняват данни от проведени КТ, МРТ и ПЕТ/КТ при новодиагностициран КМШ.⁵ За локална параметрална инвазия се установяват сравними обобщени чувствителност и специфичност за ПЕТ/КТ и МРТ и значително по-ниски за КТ, както следва съотв. за КТ

– 0.43 и 0.71, за МРТ – 0.71 (95% CI 0.62-0.79) и 0.91 (95% CI 0.88-0.93) и за ПЕТ/КТ – 0.73 (95% CI 0.56-0.85) и 0.91 (95% CI 0.83-0.96). Сходни са данните за нодален статус с чувствителност и специфичност съотв. 0.51 (95% CI 0.36-0.67) и 0.87 (95% CI 0.81-0.92) за КТ, 0.57 (95% CI 0.49-0.64) и 0.93 (95% CI 0.89-0.95) за МРТ, 0.57 (95% CI 0.48-0.65) и 0.95 (95% CI 0.93-0.97) за ПЕТ/КТ. Установена е значима хетерогенност – $I^2 > 70\%$ за по-голяма част от анализираниите проучвания.

В друг метаанализ на *He et al.*⁶ се систематизират данни за ефективност на ПЕТ/КТ срещу МРТ за детекция на метастатични лимфни възли при КМШ. Включени са 11 проучвания с оценка на качество (QUADAS-2) и хетерогенност. Синтезираните резултати показват за ПЕТ/КТ чувствителност – 0.65 (0.60~0.69) и специфичност – 0.93 (0.91~0.94), за МРТ чувствителност – 0.58 (0.54~0.63) и специфичност – 0.91 (0.90~0.92). Показателят AUC за ПЕТ/КТ е 0.824 и е значимо по-висок от този за МРТ (AUC = 0.702, $p < 0.05$). Липсват видими публикационни отклонения.

В трети метаанализ на *Ruan et al.*⁷ върху 27 проучвания се отчита обобщена чувствителност за ПЕТ/КТ-детекция на метастатични лимфни възли – 0.72 (95% CI 0.69-0.75), специфичност – 0.96 (95% CI 0.96-0.97), AUC – 0.93, обобщени коефициент на отрицателна вероятност (NLR) и коефициент на положителна вероятност (PLR) съотв. 0.34 (95% CI 0.27-0.44) и 9.12 (95% CI 6.19-13.45). Авторите използват

QUADAS модел за оценка на качество и поради отчетена висока хетерогенност ($I^2 > 80\%$) провеждат анализ на произволния ефект.

В систематичен преглед на *Adam et al.*⁸, включващ 12 проучвания със 778 пациенти (възрастов диапазон 10-85 години) с локално авансирал КМШ, сравнявана с данни от хистопатология, FDG ПЕТ/КТ показва чувствителност и специфичност съотв. 88% и 93% за тазови метастатични лимфни възли и съотв. 40% и 93% за парааортални лимфни възли. Според разпространение в тазов регион PPV и NPV варират между 0.68-0.96 и 0.98-0.81, а за парааортална област – съотв. между 0.55-0.86 и 0.88-0.61. Стойностите на I^2 за отчетените чувствителност и специфичност са съотв. 63.6% (95% CI 29.9-81.2%) и 27.8% (95% CI 0-55.0%). В областта на таза стойностите на PPV и NPV за¹⁸F-FDG ПЕТ или ПЕТ/КТ варират според разпространението си съотв. между 0.68-0.96 и 0.98-0.81; за парааорталните региони PPV и NPV варират съотв. между 0.55-0.86 и 0.88-0.61.

PICO 2.

В метаанализ на *Sistani et al.*⁹, включващ 15 проучвания (2 проспективни и 13 ретроспективни) с 1308 пациенти, чувствителността на ПЕТ/КТ и МРТ за предикция на туморен отговор на локално авансирал КМШ след АХТ е съотв. 82.7% (95% CI 75-88.6, $I^2 = 71.9\%$) и 83.5% (95% CI 79.9-86.6, $I^2 = 86.7\%$), специфичността е съотв. 68.4% (95% CI

62-74.4.1, $I^2 = 70.7\%$) и 77.8% (95% CI 74.4-81.1, $I^2 = 91.2\%$). Диагностичният коефициент на шанса (DOR), коефициентът на положителна вероятност (PLR) и коефициентът на отрицателна вероятност (NLR) за МРТ са съотв. 15.140% (95% CI 5.507-41.62, $I^2 = 56.7\%$), 2.92 (95% CI 1.980-4.305, $I^2 = 65.5\%$) и 22.6 (95% CI 10.6-48.2, $I^2 = 64.3\%$), а за ПЕТ/КТ са съотв. за DOR – -25.21 (95% CI 8.27-76.88, $I^2 = 82.1\%$), за PLR – 4.13 (95% CI 2.16-7.89, $I^2 = 91.2\%$) и за NLR – 0.215 (95% CI 0.116-0.398, $I^2 = 86.3\%$). Демонстрират се данни за по-висока чувствителност при сравнима специфичност на FDG ПЕТ/КТ срещу МРТ за откриване на остатъчен тумор след АХА при локално авансирал КМШ: чувствителност и специфичност на ПЕТ/КТ съотв. 86% (95% CI 83-0.90, $I^2 = 92.8\%$) и 95.5% (95% CI 93.4-98, $I^2 = 96.3\%$) срещу МРТ съотв. 73.5% (95% CI 69.3-78, $I^2 = 87\%$) и 96.2% (95% CI 94-98, $I^2 = 94.6\%$).

В систематичен преглед и метаанализ върху 11 проучвания с 1104 пациенти *Kim et al.* установяват, че терапевтичният FDG ПЕТ/КТ-отговор след дефинитивно лъчелечение със или без химиотерапия е значим прогностичен фактор, като пациентите със съчетано АХА и пълен метаболитен отговор имат значимо по-нисък риск от прогресия и смърт спрямо тези с частичен метаболитен отговор (ЧМО) или прогресираща метаболитна болест (ПМБ), при докладвана ниска до умерена хетерогенност ($I^2 = 0-50\%$).¹⁰



PICO 3.

В систематичен преглед и метаанализ върху 20 проучвания от 2014 г. *Chu et al.* установяват обобщена чувствителност и специфичност на ПЕТ и ПЕТ/КТ за детекция на далечни метастази при рецидивиращ КМШ съотв. 0.87 (95% CI 0.80-0.92) и 0.97 (95% CI 0.96-0.98), а стойностите за локорегионален рецидив са съотв. 0.82 (95% CI 0.72-0.90) и 0.98 (95% CI 0.96-0.99) (авторите не цитират конкретни данни за хетерогенност).¹¹

В друг систематичен преглед и метаанализ на *Brito et al.* при 6 проучвания с 233 пациенти ПЕТ/КТ се сравнява с КТ и/или МРТ (контролна група) за детекция на локален рецидив, като FDG ПЕТ показва значимо по-добри резултати с AUC = 0.982 срещу контролна AUC = 0.606 ($p < 0.000001$).¹² Не е посочена конкретна стойност за I^2 , но се обсъждат възможни причини за отклонение при голям процент от проучванията.

PICO 4.

В систематичен преглед и метаанализ на *Han et al.* върху 14 проучвания с 1313 пациенти се проучва прогностичната стойност на параметри на стадираща ПЕТ/КТ при пациенти с локално авансирал КМШ.¹³ Пациенти с високи стойности на SUVmax показват по-кратка обща преживяемост (ОП) (HR 2.582; 95% CI 1.936-3.443, $p < 0.001$) и значима корелация с преживяемост без събития (ПБС) (HR 1.938; 95% CI 1.203-

3.054, $p = 0.004$), при сравнително висока хетерогенност (съотв. $I^2 = 84\%$ и $I^2 = 69.4\%$). Според авторите параметрите MTV и TLG също показват прогностичен потенциал, но изискват допълнителни проучвания.

В систематичен преглед и метаанализ на *Kim et al.* върху 11 проучвания (12 пациентски кохорти, 1104 пациенти) се анализира значимият прогностичен потенциал за ОП и преживяемост без прогресия (ПБП) на посттерапевтична ПЕТ/КТ след проведено лъчелечение при пациенти със или без едновременна химиотерапия.¹⁰ Установените стойности на HR за пълен метаболитен отговор (ПМО) спрямо ЧМО са 0.19 и още по-сигнификантни при сравнение на ПМО с прогресивна метаболитна болест (ПМБ) (HR 0.07). Индексът за хетерогенност I^2 в този анализ варира от 0% до 50%.

В друг метаанализ на *Han S, et al.* върху 12 проучвания с 660 пациенти се установява по-лоша прогноза за пациенти с високи стойности на MTV и TLG, с обобщени HRs – 5.89 (95% CI 3.85-9.01, $p < 0.00001$) и 5.82 (95% CI 3.62-9.35, $p < 0.00001$) за ПБС и 6.62 (95% CI 3.44-12.73, $p < 0.00001$) и 7.75 (95% CI 3.48-17.27, $p < 0.00001$) за ОП.¹⁴ В подгрупови анализи прогностичните стойности на MTV и TLG за ПБС са статистически значими, с обобщени HR съотв. 5.08-7.30 и 4.80-15.83.

PICO 5.

В систематичен преглед и метаанализ на *Virarkar et al.*, включващ 12 проучвания върху различни онкогинекологични заболявания, в

това число и КМШ, при пациент-базиран анализ се намират обобщени чувствителност, специфичност, диагностичен коефициент на шанс (DOR) и AUC за ^{18}F -FDG ПЕТ/МРТ съотв. 74.2% (95% CI 66.2-80.8%), 89.8% (95% CI 82.2-94.3%), 26 (95% CI 10-67) и 0.834.¹⁵ При лезия-базиран анализ съответните стойности са 87.5% (95% CI 75.8-94.0%), 88.2% (95% CI 84.2-91.3%), 50 (95% CI 23-111) и 0.922. И при двата анализа авторите установяват липса на хетерогенност ($I^2 = 0$).

В проучване на *Zhu et al.* върху 196 пациентки се оценява предоперативна стадираща стойност на методите, като се установява най-висока диагностична точност на ПЕТ/МРТ – 94.90% срещу съотв. ПЕТ/КТ, МРТ и КТ (83.67%, 75.51% и 69.39%) ($p < 0.05$).¹⁶ Методът на ПЕТ/МРТ е с по-висока детекционна способност от ПЕТ/КТ, МРТ и КТ по отношение на локална инвазия на влагалище (съотв. 95%, 85%, 70% и 55%), маточно тяло (100%, 83%, 75% и 42%) и пикочен мехур (100%, 100%, 66.7% и 66.7%) ($p < 0.05$). По отношение детекцията на метастатични лимфни възли ПЕТ/МРТ срещу ПЕТ/КТ, МРТ и КТ показва съответно чувствителност – 94.74%, 84%, 76% и 68,4%, специфичност – 93.33%, 90%, 80% и 75%, точност – 93.88%, 87.8%, 78.5% и 72.4% ($p < 0.05$).

РІСО 6.

В систематичен преглед на *Salem et al.* (2011 г.) са включени 19 проучвания (759 пациенти, едно рандомизирано, 5 проспективни).¹⁷ При

значима хетерогенност (не са цитирани показатели) се установява ролята на ПЕТ/КТ за оптимизиране на планирането на лъчелечение и брахитерапия. Във включеното в обзора единствено рандомизирано контролирано проучване на *Tsai et al.* 129 новодиагностицирани пациенти със стадий I-IV КМШ и диагностицирани на МРТ пелвични метастатични лимфни възли (МЛВ) се рандомизират за провеждане или непровеждане на предтерапевтична ПЕТ/КТ. Авторите установяват промяна в лъчелечебните обеми при 11% (7/66) от пациентите с проведена ПЕТ/КТ за сметка на допълнително установени параортални ЛВ и МЛВ в оментум. Не се установява сигнификантна разлика за пациенти, провели ПЕТ/КТ, спрямо останалите по отношение на обща преживяемост (ОП) (79% срещу 85%, $p = 0.65$), преживяемост без болест (ПББ) (75% срещу 77%, $p = 0.64$) и преживяемост без далечни метастази (ПБДМ) (82% срещу 78%, $p = 0.83$).¹⁸

В голямо ретроспективно проучване на *Su et al.* (2023 г.) върху 4167 пациенти в стадий IB-IVA преди провеждане на самостоятелно лъчелечение или едновременно лъчехимиолечение, категоризирани съответно в група без (2778) и със проведена ПЕТ/КТ (1389), се установява, че наличието на предтерапевтична ПЕТ/КТ се свързва с по-добри показатели за преживяемост, независимо от стадий, за смъртност от всички причини: коригиран HR 0.78 (95% CI 0.60-0.92, $p = 0.013$) и HR 0.90 (95% CI 0.81-0.99, $p = 0.039$) съотв. за ранни (IB-IIA) и напреднали стадии (IIB-IVA).¹⁹

В проучване на *Zhang et al.*, макар и върху малък брой болни, се сравнява GTV на туморна лезия, базирана на КТ, МРТ и ПЕТ/КТ, спрямо патологичен туморен обем.²⁰ Авторите установяват стойности на GTV (average $\pm$ standard deviation) от КТ, МРТ, ПЕТ/КТ спрямо хистопатология съотв. $19.41 \pm 11.96 \text{ cm}^3$, $12.66 \pm 10.53 \text{ cm}^3$, $11.07 \pm 9.44 \text{ cm}^3$ срещу $10.79 \pm 8.71 \text{ cm}^3$. Обемът (GTV), определен от КТ и МРТ, се оказва по-голям от хистопатологичния ($p < 0.05$), като не се установява сигнификантна разлика между GTV-ПЕТ и хистопатологичния ($p > 0.05$). В заключение се установява, че GTV при праг $< 40\%$ SUVmax е много сходен с хистопатологичния туморен обем.

РИСО 7.

Систематичен преглед на *Hotton et al.* върху 22 проучвания между 2016 г. и 2023 г. (21 ретроспективни, 19 при локално авансирал КМШ) със среден брой пациенти 129 (44 до 376) с КМШ изследва прогностичен потенциал (преживяемост, риск от рецидив, отговор на лечение, предикция за ангажиране на лимфни възли) на радиомични показатели като размер, сферичност, SUV, TLG, gray-level non-uniformity (GLNU), gray-level run length matrix (GLRLM) и др.²¹ Установява се значима връзка между радиомични показатели и прогностични индикатори, особено при пациенти с локално авансирал КМШ. Налице е хетерогенност по отношение на изследвани показате-

тели и дизайн, с проведена оценка на качество според радиомичен качествен рейтинг (radiomic quality score) с медианна стойност на RQS 12/36.

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 лъчехимиолечение и риск от рецидив срещу клинични параметри.²² Установява се, че радиомичните показатели EntropyGLCM и Grey Level Non UniformityGLRLM съотв. от DWI-MPT и ПЕТ са независими предиктори за рецидив и локорегионален контрол и са с по-висока прогностична стойност от клиничните параметри с точност от 94% за предикция на рецидив и 100% за предикция на липса на локорегионален контрол (срещу ~50-60% за клинични параметри).

В ретроспективно проучване на *Burchardt et al.* за 83 пациенти с КМШ в стадий IIIc1-IVb се изследва значимост на статистически и текстурални (Gray-Level Co-occurrence Matrix, GLCM) ПЕТ/КТ-базиран параметри преди и след провеждане на лъчехимиолечение.²³ Статистически значими разлики на параметрите преди и след терапия се установяват за SUVmax, SUVmean, TLG, MTV, асферичност (ASP, $p = 0.000$, $Z > 0$), ентропия (E, $p = 0.0000$), корелация (COR, $p = 0.0007$), енергия (En, $p = 0.000$) и хомогенност (H, $p = 0.0018$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

За първично стадиране на ранен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да прилагат ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ само в случаи, когато компютърна томография и магнитнорезонансна томография показват дискутабилни/неубедителни данни за извънрегионално ангажиране. При локално авансирал карцином клиницистите трябва да прилагат ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ за детекция на извънпелвични метастатични лимфни възли и далечни метастази [умерено качество на доказателства].

PICO 2

При пациенти с локално авансирал карцином на маточна шийка след едновременно лъчехимиолечение клиницистите трябва да прилагат ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ за оценка на терапевтичен отговор с оглед преценка за по-нататъшно поведение и прогноза [умерено качество на доказателства].

PICO 3

При пациенти с карцином на маточна шийка и клинична суспекция за рецидив клиницистите трябва да прилагат ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ за локорегионално рестадиране и изключване на далечни метастази [умерено качество на доказателства].

PICO 4

При пациенти с карцином на маточна шийка клиницистите трябва да прилагат стадираща и следтерапевтична ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ с определяне на метаболитни показатели с прогностична и предиктивна стойност [умерено качество на доказателства].

PICO 5

За стадиране и рестадиране на пациенти с карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат ^{18}F -FDG ПЕТ/МРТ поради максимална диагностична точност и възможност за определяне на показатели, специфични за двата метода [ниско качество на доказателства].

СИЛНА	RICO 6 При пациенти с карцином на маточна шийка клиницистите трябва да обсъждат прилагане на ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ за оптимизиране на туморния лъчестерапевтичен обем, с минимизиране на ненужно облъчване на фиброзни/здрави тъкани, попадащи в лъчелечебния обем, и за подобряване на прогнозата [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	RICO 4 При пациенти с карцином на маточна шийка в хода на системно лечение клиницистите биха могли да прилагат междинна FDG ПЕТ/КТ с определяне на метаболитни показатели с прогностичен и предиктивен потенциал [ниско качество на доказателства]. RICO 7 При пациенти с карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да използват ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ-базирани радиомични показатели за повишаване на предиктивната стойност на метода [ниско качество на доказателства].
	■ За оценка на терапевтичен отговор след лъче- или лъчехимиолечение ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ следва да се провежда след най-малко 3-месечен интервал за избягване на насложени възпалително-репаративни промени, затрудняващи интерпретация на образите. ■ При интерпретация на образи от ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ трябва да се има предвид възможност за фалшиво положителни резултати по отношение на морфологично несуспектни парааортални лимфни възли, с преценка за необходимост от хистологична верификация. ■ “Тандемът” тазова магнитнорезонансна томография и цялостелсна ^{18}F-FDG ПЕТ/КТ предоставя най-точна информация за локорегионално и далечно разпространение на карцином на маточна шийка, независимо от стадий, с оптимално насочване на терапевтичния алгоритъм и определяне на прогноза. ■ При апаратурна наличност ^{18}F-FDG ПЕТ/МРТ може да се счита като предпочитан метод на избор за локорегионално и далечно стадиране на пациенти с карцином на маточна шийка.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Kitajima K, Murakami K, Kaji Y, et al. Spectrum of FDG PET/CT findings of uterine tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195 (3): 737-43. doi: 10.2214/AJR.09.4074
2. Mirpour S, Mhlanga JC, Logeswaran P, et al. The role of PET/CT in the management of cervical cancer. *Am J Roentgenol* 2013; 201 (2): W192-205. doi: 10.2214/AJR.12.9830.
3. Yang Z, Xu W, Ma Y, et al. (18)F-FDG PET/CT can correct the clinical stages and predict pathological parameters before operation in cervical cancer. *Eur J Radiol* 2016; 85 (5): 877-884. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.02.010
4. Kidd EA, Spencer CR, Huettner PC, et al. Cervical cancer histology and tumor differentiation affect ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake. *Cancer* 2009; 115 (15): 3548-3554. doi: 10.1002/cncr.24400
5. 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
6. He T, Sun J, Wu J, et al. PET-CT versus MRI in the diagnosis of lymph node metastasis of cervical cancer: A meta-analysis. *Microsc Res Tech* 2022; 85 (5): 1791-1798. doi: 10.1002/jemt.24039
7. Ruan J, Zhang Y, Ren H. Meta-analysis of PET/CT detect lymph nodes metastases of cervical cancer. *Open Med (Wars)* 2018; 13: 436-442. doi: 10.1515/med-2018-0065. PMID: 30263970; PMCID: PMC6153451
8. Adam JA, van Diepen PR, Mom CH, et al. [¹⁸F]FDG-PET or PET/CT in the evaluation of pelvic and para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer: A systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2020; 159 (2): 588-596. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.08.021
9. 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
10. 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
11. 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.0000000000000026. PMID: 24177043
12. Brito AET, Matushita 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. Erratum in: *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2019 Aug 05;65(7):1032. doi: 10.1590/1806-9282.65.7.1032. PMID: 31066810
13. Han L, Wang Q, Zhao L, et al. A systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of pretreatment fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography parameters in patients with locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 1258 [PubMed: 34359345]. doi: 10.3390/diagnostics11071258
14. 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. doi: 10.2214/AJR.18.19734

15. Virarkar M, Devine C, Bassett R Jr, et al. Update on diagnostic performance of PET/MRI in gynecological malignancies: A systematic review and meta-analysis. *J Belg Soc Radiol* 2020; 104 (1): 4. doi: 10.5334/jbsr.1981. PMID: 31998862; PMCID: PMC6978989
16. 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 (9): 10536-10544. PMID: 34650724; PMCID: PMC8507065
17. 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. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011; 4 (4): 173-81. doi: 10.5144/1658-3876.2011.173
18. Tsai CS, Lai CH, Chang TC, et al. A prospective randomized trial to study the impact of pretreatment FDG-PET for cervical cancer patients with MRI-detected positive pelvic but negative para-aortic lymphadenopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 477-784. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.020
19. 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
20. 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
21. Hotton J, Beddok A, Moubtakir A, et al. [18F]FDG PET/CT radiomics in cervical cancer: A systematic review. *Diagnostics (Basel)* 2024; 15 (1): 65. doi: 10.3390/diagnostics15010065
22. Lucia F, Visvikis D, Desseroit MC, et al. Prediction of outcome using pretreatment¹⁸F-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
23. 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

2. 2. 4. 2. СПЕСТ/СТ КАРТОГРАФИРАНЕ НА СЕНТИНЕЛНИ ЛИМФНИ ВЪЗЛИ

Валерия ХАДЖИЙСКА

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

PICO 1. При пациенти с ранен карцином на маточна шийка (КМШ) СПЕСТ/СТ лимфосцинтиграфско визуализиране и картографиране на сентинелни лимфни възли (СЛВ), сравнено с ПЕТ/КТ, конвенционална планарна лимфосцинтиграфия и конвенционална лимфаденектомия, демонстрира ли превъзходство по отношение на чувствителност, специфичност и полза за преживяемост?

PICO 2. При пациенти с ранен КМШ детекцията на СЛВ демонстрира ли предимство на определена техника (синьо багрило, Tc^{99m}, ICG) по отношение на чувствителност, специфичност и усложнения?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Систематичен преглед с метаанализ интерпретира ролята на СПЕСТ/СТ-изследване за детекция на СЛВ, обединявайки информация от 67 проучвания за КМШ.¹ Резултатите показват, че детектабилната способност на метода е 89.2% (95% CI 86.3-91.6; Cochran Q = 345, $p < 0.000001$, $I^2 = 80\%$), общата чувствителност е 90% (95% CI 88-92; Cochran Q = 345, $p < 0.000001$, $I^2 = 80\%$). Въпреки това, включените проучвания са разнородни и е извършен подгрупов анализ

за изследване за хетерогенност в 3 промениливи анализа: свързани с начин на маркиране (синьо багрило, радиотрейсър или и двете), свързани с пациента и свързани с хирургична интервенция. Чувствителността е по-висока при пациенти с двустранно открити тазови СЛВ в сравнение с тези с едностранни. Лимфното маркиране може да идентифицира СЛВ извън границите на рутинна лимфаденектомия, предоставяйки допълнителна информация, която може да подобри стадирането. Необходими са по-нататъшни проучвания за изслед-

ване на ролята на картографиране на САВ при щадяща фертилитета хирургия и при пациенти с анамнеза за неoadювантна химиотерапия.

В друг метаанализ авторите си поставят за цел да оценят точност на процедурите за детекция на САВ и оценка на нодални метастази при пациенти с ранен стадий на КМШ (FIGO I–IIA).² Идентифицирани са 49 подходящи проучвания, включващи 2476 процедури. Средната обща степен на откриване е 0.93 (95% CI 0.92-0.94), а средната чувствителност за откриване на метастази в лимфни възли за всички проучвания ($n = 48$) е 0.88 (95% CI 0.84-0.90), с показатели за хетерогенност $\chi^2 = 80.17$, $df = 47$, $p = 0.002$. Подгрупов анализ за трите техники на откриване демонстрира хомогенно разпределение само ако се използва Tc^{99m} ($\chi^2 = 16.10$, $df = 9$, $p = 0.065$). Проучванията, включващи колоиден Tc^{99m} , комбиниран със синьо багрило, са хетерогенни ($\chi^2 = 45.55$, $df = 28$, $p = 0.02$), както и тези, при които е използвано само синьо багрило ($\chi^2 = 18.37$, $df = 7$, $p = 0.01$). Използване на Tc^{99m} в комбинация със синьо багрило демонстрира сборна чувствителност от 0.88, но самостоятелно използване на Tc^{99m} има почти същата сборна чувствителност – 0.87. Всички проучвания използват валиден референстен тест (хистология) и са с проспективен дизайн. Дефиницията на САВ варира в различните проучвания (различно дефинирано като „синьо“, „горещо“ или „синьо и горещо“). Количеството на синьото

багрило варира от 0.2 ml до 4 ml, а активността на Tc^{99m} (MBq) варира от 10 MBq до 290 MBq. Общият процент на откриване при лапаротомия, лапароскопия и робот-асистирана хирургия е съотв. 0.87 (95% CI 0.83-0.91), 0.93 (95% CI 0.90-0.96) и 0.92 (95% CI 0.88-0.95), без значима разлика ($p > 0.05$). Също така чувствителността не се различава достоверно при лапаротомия – 0.86 (95% CI 0.80-0.90), лапароскопия – 0.90 (95% CI 0.86-0.94) и робот-асистирана хирургия – 0.84 (95% CI 0.72-0.92).

Трети метаанализ, включващ общо 24 проучвания с 2112 пациенти, изследва процент на детекция на сентинелно маркирани лимфогенни метастази.³ Маркери, използвани за САВ, включват синьо багрило, Tc^{99m} , комбинирана техника (синьо багрило с Tc^{99m}) и индоцианиново зелено (ICG). Обединената специфична честота на странично откриване (SSDR) на четирите метода е 80% (95% CI 76-85, $I^2 = 95.8\%$, $p = 0.000$), което показва висока степен на хетерогенност, налагаща подгрупов анализ. Анализ на подгрупи с тумори ≤ 2 cm срещу > 2 cm показва сборна детектабилна стойност съотв. от 85% (95% CI 80-90) и 67% (95% CI 53-80). Анализ на подгрупи, използващи синьо багрило, Tc^{99m} или комбинирана техника (синьо багрило с Tc^{99m}) срещу ICG показва сборен детектабилна стойност съотв. от 75.2% (95% CI 68.5-82), 74.7% (95% CI 64.4-85) и 84% (95% CI 78.5-89.5) срещу 85.5%

(95% CI 68.9-1.022) за синьо багрило; сред тях сборният SSDR на ICG е най-висок. По отношение на всяка подгрупа, отговаряща на критериите за включване като независимо проучване, 8 публикации са включени в оценката за точност на диагнозата за СЛВ. Обединената специфична странична чувствителност (SSS) е 88% (95% CI 80-93, $I^2 = 49.2\%$, $p = 0.0555$). Подгрупов анализ на проучвания, използващи само оцветяване H&E срещу ултрастадиране, показва сборна чувствителност от 84% (95% CI 73-93) срещу 92% (95% CI 80-98), а площта под кривата (AUC) е 0.9984.

Проучването SENTIREC предполага, че картографиране на СЛВ е адекватно за тумори ≤ 20 mm, но препоръчва извършване на тазова лимфаденектомия за тумори > 20 mm, докато не се получат резултати за онкологичната безопасност на процедурата.⁴ Освен това, обобщени данни от цитираните по-горе проучвания показват, че SPECT/CT повишава степента на откриване на СЛВ и анатомичната корелация, но не превъзхожда други техники (като индоцианиново зелено) по отношение на степен на откриване.

Едновременно SPECT/CT и ПЕТ/КТ могат да се използват за откриване на СЛВ при ранен КМШ, но се различават по отношение на чувствителност и специфичност. Въпреки че има значителен брой проучвания върху използването им за стадиране на лимфни възли

при КМШ, директен метаанализ, сравняващ SPECT/CT и ПЕТ/КТ специално за стадиране на СЛВ при ранен КМШ не е наличен в медицинската литература. Намерените референции включват проучвания, които оценяват диагностичните резултати на SPECT/CT и ПЕТ/КТ поотделно или в комбинация с други модалности. Например *Weissinger et al.* (2021 г.) анализират въздействието на комбинация от ^{18}F -FDG ПЕТ/MPT с SPECT/CT за СЛВ за стадиране при ранен КМШ.⁵ Проучването е проспективно и включва сравнително малък брой пациенти (42) в стадий IA-IIb, изследвани предоперативно с ^{18}F -FDG ПЕТ/MPT и SPECT/CT за СЛВ, а за референтен стандарт са използвани системна и сентинелна лимфаденектомия. Консенсусната интерпретация показва, че ПЕТ/MPT има специфичност от 100% (29/29; 95% CI 88.3-100) за стадиране на лимфни възли, но ниска чувствителност – 33.3% (4/12; 95% CI 12.8-60.9). Размерът на лимфните възли е най-важен фактор за откриваемост на метастази, тъй като само по-големи от 5 mm могат да бъдат идентифицирани чрез ПЕТ/MPT (чувствителност – 57.1% за > 5 mm и 0% за ≤ 5 mm). Сентинелни лимфни възли са детектирани чрез SPECT/CT при 82.9% от пациентите и при 69.0% от тазовите половини. Комбинацията от ПЕТ/MPT и SPECT/CT подобрява детекцията на лимфогенни метастази от 33.3% на 75%.

В проспективно проучване на *Klapdor et al.*, включващо 59 пациенти, SPECT/CT демонстрира висока чувствителност за откриване на САВ.⁶ Те съобщават за чувствителност от 100% при пациенти с КМШ, а негативната предиктивна стойност е 100% при процент на фалшиво-отрицателни резултати от 0%, дори при тумори по-големи от 4 cm; обратно, ПЕТ/КТ, макар и полезен, обикновено показва по-ниска чувствителност. Също така SPECT/CT демонстрира специфичност от 100% при прогнозиране на лимфогенно ангажиране, докато ПЕТ/КТ – от 84%. В обобщение, SPECT/CT демонстрира по-висока чувствителност и специфичност за откриване на САВ при ранен КМШ в сравнение с ПЕТ/КТ и това го прави по-надежден образен метод за предоперативно картографиране. В същото проучване SPECT/CT демонстрира по-висока чувствителност и специфичност за откриване на САВ, свързани с точно стадиране и планиране на лечение и корелиращи с по-добра дългосрочна преживяемост.

В рандомизирано проучване с общо 4167 пациенти в стадий IB-IVA, насочени за лъчелечение или едновременно лъчехимиолечение, пациентите са категоризирани в две групи според това дали са били стадирани предоперативно с¹⁸FDG ПЕТ/КТ.⁷ Унивариационен и мултивариационен анализи разкриват връзка между провеждане

на ПЕТ/КТ преди лечение с подобрена преживяемост (HR 0.88; 95% CI 0.80-0.97, $p = 0.010$). Независимо от стадия (ранен или напреднал), първата група пациенти превъзхожда значимо втората по отношение на смъртност – HR 0.78 (95% CI 0.60-0.92, $p = 0.013$) и HR 0.9 (95% CI 0.81-0.99, $p = 0.039$) съотв. за ранен (IB-IIA) и напреднал стадий (IIB-IVA).

В ретроспективно проучване с 301 пациенти *Hansen et al.* сравняват резултати от използване на предоперативна компютър-томография (КТ) с ПЕТ/КТ за лимфонодално стадиране и откриват значими разлики от 23% (95% CI 17-29), 19% (95% CI 13-25) и 12% (95% CI 6-18) между двете групи за 5-годишна обща преживяемост (ОП), преживяемост без болест (ПББ) и болест-специфична преживяемост (БСП).⁹ Разликата остава значима в унивариационни и мултивариационни анализи на ОП (RR 0.61; 95% CI 0.42-0.89, $p = 0.010$), включително възраст, стадий по FIGO, статус и хистопатология. В обобщение, докато липсват директни сравнения за дългосрочна преживяемост при SPECT/CT и ПЕТ/КТ, повишената диагностична точност на SPECT/CT за откриване на САВ и подобрените резултати за преживяемост, свързани с ПЕТ/КТ, предполагат, че и двете модалности допринасят положително за терапевтичния подход и прогноза.

Метаанализ сравнява SPECT/CT и планарна лимфосцинтиграфия (ЛСГ) за откриване на СЛВ при ранен КМШ.¹⁰ Крайният анализ включва 8 ретроспективни или проспективни кохортни проучвания с ограничен размер ($n = 7-51$), но с достатъчно методологично качество. Средната обща степен на детекция (≥ 1 СЛВ при пациент) е 98.6% за SPECT/CT (95% CI 92.2-100.0) и 85.3% за лимфосцинтиграфия (95% CI 70.0-100.0). Това съответства на общо съотношение за откриване на СЛВ от 2.5 (95% CI 1.2-5.3) в полза на SPECT/CT. Докладваното средно двустранно откриване (≥ 1 СЛВ във всяка тазова половина) е 69.0% за SPECT/CT (95% CI 62.7-79.3) и 66.7% за ЛСГ (95% CI 56.9-75.8), което дава коефициент от 1.2 (95% CI 0.7-2.1). Не се наблюдава значима разлика в брой на визуализирани СЛВ при общо съотношение 1.2 (95% CI 0.9-1.6). Достоверността на резултатите от откриването е потвърдена от незначителната хетерогенност във включените проучвания (Cochrane $Q = 2.3$, $df = 7$, $p = 0.945$, $I^2 = 0.0\%$, $\tau^2 = 0.0$).

Проспективно проучване на *Klapdor et al.*, включващо 59 пациенти, също демонстрира, че SPECT/CT открива СЛВ със значително по-висок процент (92.2%) в сравнение с планарна ЛСГ (84.3%) и подобрява общия им брой и нива на откриване на тазова страна.⁶ Сравнено с интраоперативна идентификация на СЛВ (48/51, 94.1%), липсва значима разлика ($p = 0.57$) в детекция със SPECT/CT. Средно от 3 (18)

СЛВ са идентифицирани със SPECT/CT, докато ЛСГ детектира средно 2 (15).

В проучване на *Hoogendam JP, et al.*, включващо 62 пациенти, 33 (53.2%) са претърпели планарна лимфосцинтиграфия и 29 (46.8%) – SPECT/CT.¹⁰ Не са наблюдавани значителни разлики в изходните характеристики на пациентите. Степента на двустранна и едностранна визуализация на СЛВ е 75.8% и 15.2% за ЛСГ срещу 86.2% и 6.9% за SPECT/CT (съотв. $p = 0.299$ и $p = 0.305$). Интраоперативно двустранно откриване на СЛВ се наблюдава при 84.8% и 9.1% от субектите на ЛСГ срещу 89.7% и 3.4% за SPECT/CT ($p = 0.573$ и $p = 0.616$). Корелацията в местоположението на СЛВ между картографиране и операция е ниска за ЛСГ ($p = 0.098$ и $p = 0.449$), но висока за SPECT/CT ($p = 0.798$, $p < 0.001$). Двустранните интраоперативни времена за възстановяване на СЛВ за ЛСГ и SPECT/CT са 75.4 ± 33.5 и 50.1 ± 15.6 минути, което води до средна разлика от 25.4 минути ($p = 0.003$).

В проучване на *Navarro AS, et al.*, включващо 171 пациенти, се установява, че атипични локализации на СЛВ са идентифицирани чрез SPECT/CT при 64 пациенти (37.4%), чрез Tc^{99m} при 28 пациенти (16.4%), чрез синьо багрило при 17 пациенти (9.9%) и чрез индоцианиново зелено при 8 пациенти (4.7%).¹² Чувствителността и отрицателната прогностична стойност на биопсия на СЛВ за откриване на

лимфни метастази с помощта на двойно инжектиране на различни интраоперативни комбинирани техники са 88.9% и 97.5%.

В систематичен преглед и метаанализ на *Hoogendam JP, et al.* се цитират няколко ограничения на метода от различни публикации.¹⁰ В проучване на *Martínez A, et al.*, включващо 41 пациенти, е постигната 100% честота на откриване на СЛВ, когато се използва комбинирана техника (Tc^{99m} нанокоид и синьо багрило). Най-малко един СЛВ е визуализиран ясно чрез SPECT/CT при 39 от 41 пациенти (95%), а пълно анатомично съответствие с интраоперативната анатомична локализация е установено при 37 от 39 пациенти с поне един СЛВ, идентифициран чрез SPECT/CT (95%). Въпреки това SPECT/CT не успява да идентифицира 1 от 5 метастатични СЛВ.

В проучване на *Cibula et al.* се анализират данните от голяма мултицентрична ретроспективна кохорта с КМШ стадий FIGO IA-IV.¹⁴ Включени са общо 645 пациенти; СЛВ са открити двустранно в 72% от случаите и едностранно в 28%. Пациентите с двустранно откриване са значимо по-голям процент на доказани метастази (33.3% срещу 19.2%, $p < 0.001$), както и микрومتастази в маркирани СЛВ (39.6% срещу 11.4%). При пациенти с едностранна локализация биопсията на СЛВ има висок фалшиво отрицателен процент и не може надеждно да предскаже статуса на регионални лимфни възли.

В сравнение със планарна АСГ използването на SPECT/CT включва допълнително лъчево натоварване, което може да бъде съображение при определени пациенти. Също така процедурата изисква специализирано оборудване и опит, които може да не са налични във всички институции.

Метаанализ на *Parpinel et al.*, оценяващ резултати за ОП след биопсия на СЛВ спрямо тазова лимфаденектомия при КМШ в ранен стадий, анализира 6 проучвания (2 ретроспективни, 4 проспективни) със средно проследяване от 34.8 месеца.¹⁵ Резултатите показват висока 5-годишна ПББ за сентинелна биопсия (общ ефект 98%, случаен ефект 94%), със значителна хетерогенност ($I^2 = 77\%$). Подгрупов анализ показва, че ПББ е 91% само в СЛВ-отрицателни кохорти и 98%, когато са включени както СЛВ-отрицателни, така и СЛВ-положителни случаи, а 5-годишната ОП е 99%. Обобщено, резултатите след самостоятелна биопсия на СЛВ не са по-ниски от тези, докладвани за тазова лимфаденектомия, и авторите заключават, че биопсия на СЛВ сама по себе си осигурява отлични онкологични резултати при КМШ в ранен стадий, като ПББ и ОП надвишават 90% на 5-а година и няма доказателства за по-ниска ефективност. Тези доказателства подкрепят онкологичната безопасност на биопсията на СЛВ като стадираща процедура при подходящо подбрани пациенти в ранен стадий.

PICO 2.

В метаанализ на *Chiyoda T, et al.* се интерпретират нива на детекция, чувствителност, специфичност и усложнения, свързани с различни техники за картографиране на СЛВ, включително Tc^{99m} наноклоид, със или без синьо багрило.¹⁶ Резултатите установяват, че степента на откриване на СЛВ в едната тазова половина е 95.7% за Tc^{99m} , със или без синьо багрило, и 100% само за ICG; в двете тазови половини нивата на откриване са 80.4% за Tc^{99m} , със или без синьо багрило, и 90% само за ICG. Чувствителността и специфичността на всеки маркер са високи, а площта под кривата (AUC) на всеки индикатор е 0.988 (за Tc^{99m} , със или без синьо багрило), 0.931 (за синьо багрило, със или без Tc^{99m}) и 0.966 (за ICG). Хетерогенността на метаанализа е ниска, специално тази за степен на откриване на СЛВ в една тазова половина с помощта на Tc^{99m} , със или без синьо багрило, е с $I^2 = 0\%$.

В друг метаанализ на *Wang L, et al.*, включващ 2164 пациенти от 28 проучвания, се посочват следните данни: обща степен на откриване на СЛВ – 95%, с двустранна детекция – 72%; обща чувствителност за откриване на СЛВ – 94.99%, с двустранна детекция – 72.43%; обща степен на детекция на СЛВ – 96% за синьо багрило в комбинация с Tc^{99m} , 95% за самостоятелен Tc^{99m} и 98% за ICG техника.² Степента на

двустранно откриване на СЛВ е 76% за синьо багрило с Tc^{99m} , 63% за Tc^{99m} и 85% за ICG техника. Чувствителността на общата степен на откриване при картографиране на СЛВ с различни техники е 97.76%, като от тях чувствителността на ICG е най-висока, съотв. до 84.96% за двустранна детекция. Хетерогенността на анализа е умерена и по-конкретно – тази за обща степен на откриване при картографиране на СЛВ е с $I^2 = 50\%$, което показва умерена вариабилност сред включените проучвания.

В трети метаанализ на *Baeten IGT et. al.* се сравнява откриване на СЛВ с ICG срещу Tc^{99m} със синьо багрило при ранен стадий на КМШ.¹⁷ От 118 проучвания са включени 7, обхващащи 589 пациенти. Резултатите показват, че ICG води до по-висока степен на двустранно откриване на СЛВ, отколкото Tc^{99m} със синьо багрило, съотв. 90.3% (95% CI 79.8-100.0) срещу 73% (95% CI 66.4-80.6), т.е. регистрира се клинично значима разлика от 16.6% (95% CI 5.3-28.0). При анализ за чувствителност разликата в степента на двустранно откриване се поддържа в полза на ICG, но не е достоверна – 13.2% (95% CI -0.8-27.3). Хетерогенността е определена с $I^2 = 52\%$, което показва умерена вариабилност сред включените проучвания.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	RICO 1 При пациенти с ранен стадий на карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат еднофотонна емисионна компютър-томография/компютър-томография (SPECT/CT) пред планарна лимфосцинтиграфия за визуализация на сентинелни лимфни възли поради по-висока обща детекция, по-добра анатомична локализация, ниска степен на фалшиво положителни и фалшиво отрицателни резултати и подобрена двустранна детекция [умерено качество на доказателства].
СЛАБА	RICO 1 При пациенти с ранен стадий на карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да обсъждат SPECT/CT лимфосцинтиграфско изобразяване и картографиране на сентинелни лимфни възли, въпреки липса на доказателства за дългосрочна онкологична полза и предимства пред останалите стадиращи методи [умерено качество на доказателства]. При пациенти с ранен стадий на карцином на маточна шийка и налични възможности клиницистите биха могли да се възползват от съчетано приложение на SPECT/CT и PET/KT поради по-високи възможности за откриване на сентинелни лимфни възли на първия и по-добри резултати за стадиране и корелация с преживяемост на втория метод [ниско качество на доказателства]. RICO 2 За визуализация на сентинелни лимфни възли при ранен карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да предпочитат техника с индоцианиново зелено (ICG) с цел по-висока степен на двустранна детекция [много ниско качество на доказателства].



SPECT/CT лимфосцинтиграфско изобразяване и картографиране на сентинелни лимфни възли може да се предпочита пред стандартна тазова лимфаденектомия по преценка на клинициста при пациенти с ранен стадий на карцином на маточна шийка и размер на тумора до 2 см поради предимства, свързани с по-ниска степен на постоперативни усложнения.

ИЗТОЧНИЦИ

- Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41 (1): 1-20. doi: 10.1016/j.ejso.2014.09.010. Epub 2014 Oct 23. PMID: 25454828
- 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. Epub 2014 Nov 28. PMID: 25429838; PMCID: PMC4246132
- 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. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33314779; PMCID: PMC8026927
- 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. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34226018
- Weissinger M, Taran FA, Gatidis S, et al. Lymph node staging with a combined protocol of 18F-FDG PET/MRI and sentinel node SPECT/CT: A prospective study in patients with FIGO I/II cervical carcinoma. *J Nucl Med* 2021; 62 (8): 1062-1067. doi: 10.2967/jnumed.120.255919. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33509973; PMCID: PMC8833872
- Klapdor R, Mücke J, Schneider M, et al. Value and advantages of preoperative sentinel lymph node imaging with SPECT/CT in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (2): 295-302. doi: 10.1097/IGC.000000000000032. PMID: 24401983
- 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 (11): 2275-2281. doi: 10.1007/s00432-017-2467-6. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28669052
- 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. PMID: 36798817; PMCID: PMC9927635
- Hansen HV, Loft A, Berthelsen AK, et al. Survival outcomes in patients with cervical cancer after inclusion of PET/CT in staging procedures. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42 (12): 1833-1839. doi: 10.1007/s00259-015-3113-7. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26194714
- Hoogendam JP, Veldhuis WB, Hobbelen MG, et al. 99mTc SPECT/CT versus planar lymphoscintigraphy for preoperative sentinel lymph node detection in cervical cancer: A systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med* 2015; 56 (5): 675-680. doi: 10.2967/jnumed.114.152439. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25858041
- Hoogendam JP, Hobbelen MG, Veldhuis WB, et al. Preoperative sentinel node mapping with (99m)Tc-nanocolloid SPECT-CT significantly reduces the intraoperative sentinel node retrieval time in robot assisted laparoscopic cervical cancer surgery. *Gynecol Oncol* 2013; 129 (2): 389-394. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.020. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23454644
- Navarro A-S, Angeles MA, Migliorell F, et al. Comparison of SPECT-CT with intraoperative mapping in cervical and uterine malignancies. *Intern J Gynecol Cancer* 31 (5): 679-685. doi: 10.1136/ijgc-2020-002198
- Martínez A, Zerdoud S, Mery E, et al. Hybrid imaging by SPECT/CT for sentinel lymph node detection in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2010; 119 (3): 431-435. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.08.001. Epub 2010 Sep 6. PMID: 20822803
- Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol* 2012; 127 (3): 462-466. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.08.035. Epub 2012 Aug 31. PMID: 22943880

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 (12): 1853-1860. doi: 10.1136/ijgc-2023-004726. PMID: 37696646
16. 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. Epub 2022 May 25. PMID: 35612720.
17. 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/cnr.2.1401. Epub 2021 May 11. PMID: 33973745; PMCID: PMC8789613

2. 3. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 3. 1. ПАТОЛОГИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ

Весела ИВАНОВА

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

PICO 1. Кой са класификациите за патоморфологична оценка на прединвазивни плоскоклетъчни неопластични лезии на маточна шийка?

PICO 2. Разграничаване на нискостепенни (CIN 1) от високостепенни (CIN 2 или CIN 3) плоскоклетъчни интраепителни лезии на маточна шийка притежава ли прогностична стойност?

PICO 3. Кой са класификациите за патоморфологична оценка на инвазивен плоскоклетъчен карцином на маточна шийка (КМШ)?

PICO 4. Разграничаване на плоскоклетъчен от аденокарцином на маточна шийка притежава ли прогностична стойност?

PICO 5. Кой са класификациите за патоморфологична оценка на прединвазивни glandularни неопластични лезии на маточна шийка?

PICO 6. Кой са класификациите за патоморфологична оценка на инвазивни аденокарциноми на маточна шийка?

PICO 7. Позитивен HPV-статус при КМШ притежава ли прогностична стойност?

PICO 8. Хистологично разграничаване на HPV-асоциирани от HPV-независими типове аденокарцином на маточна шийка притежава ли прогностична стойност?

PICO 9. Кой са класификациите за патоморфологична оценка на невроендокринни неоплазми на маточна шийка?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Наративен анализ на прединвазивни сквамозни лезии на маточна шийка¹

Плоскоклетъчните интраепителни лезии на маточна шийка (SIL,

синоними: сквамозна дисплазия, цервикална интраепителна неоплазия – CIN) представляват предизвикана от инфекция с човешки папиломавирус (HPV) пролиферация на сквамозен епител, показваща

абнормна матурация и/или вирусен цитопатичен ефект, без да преминава базалната мембрана. Съгласно унифицираната терминология за сквамозни лезии на аногениталния тракт те се разделят на нискостепенни (LSIL, CIN I, condylomata acuminata) и високостепенни (HSIL, включващи CIN 2 и 3). Локализират се в плоскоепителната цервикална мукоза с предилекция към сквамощилиндричната връзка и зоната на трансформация. Клинично безсимптомни, те се откриват чрез цитологичен или колпоскопски скрининг. Отговорни за появата им се считат 13 до 18 високорискови типа HPV (основно 16 и 18) и около 6 нискорискови (най-вече 6 и 11). Нискорисковите HPV могат да предизвикват както екзофитни образувания (генитални брадавици, condylomata acuminata), така и плоски лезии, но голяма част от плоските LSIL се дължат на високорискови HPV, като се счита, че именно те носят риск за прогресия в HSIL и карцином. В биологично отношение HSIL представляват клоална експанзия на клетки, стимулирани към пролиферация от абнормна експресия на вирусните онкопротеини E6 и E7. Последните си взаимодействат с регулиращите клетъчния цикъл протеини (най-вече p53 и pRB), като инактивирането на pRB от E7 води до свръхекспресия на p16 в лезии, предизвикани от високорискови HPV, докато E7 на нискорискови HPV няма такъв ефект и следователно при имунохистохимично из-

следване отсъства характерната блок-тип p16-експресия. В клетките на LSIL вирусната генна експресия е координирана със сквамозна диференциация, ядрата са ДНК-стабилни, еу- или полиплоидни. За разлика от тях, при HSIL превалят анеуплоидни ядра, отразяващи повишена генетична нестабилност.

Хистологично LSIL се характеризира с пролиферация на базалоидни клетки с повишена митотична активност в долна трета на епитела, докато горните две трети показват белези на матурация и койлоцитна атипия: повишено ядрено-цитоплазмено съотношение, хиперхромазия, неравен ядрен контур, би/мулти/нуклеация, наличие на перинуклеарна вакуола (хало) с плътни и неравни граници. По правило LSIL трябва да бъде отграничена от бенигнени реактивни лезии; атрофия с денудация на епитела, комплицирана от тангенциален срез и най-вече от HSIL (CIN 2) при млади жени (< 30 години). Последната диференциална диагноза може да бъде отхвърлена при отсъствие на блок-тип p16-експресия.

Характеристиката на HSIL (CIN 2) се отличава от LSIL с пролиферация на базалоидни клетки и митотична активност в долните една втора до две трети от епитела, със запазена матурация и койлоцитни промени в горна трета. При CIN 3 липсва разлика в матурацията на клетките в цялата дебелина на епитела; разпръснати атипични мито-

зи се откриват дори в суперфициалните клетки, което се наблюдава и при CIN 2. Освен базалоиден, хистологично се различават и други модели на HSIL: тънък при < 10 клетки дебелина, кератинизиращ, плеоморфен, папиларен. Въпреки необходимост от разграничаване на CIN 2 от CIN 3 при желание за запазване на фертилитет, голямо клинично значение има диагностичната дилема с атрофия и/или сквамозна метаплазия, от една страна, и карцином на маточна шийка (КМШ), от друга. Блок-тип p16-експресия разграничава HSIL от бенигнени имитатори, докато наличие на екстензивно ангажиране на криптиите и парадоксална матурация фаворизират КМШ.

PICO 2.

Loopik et al. (2021) правят актуален преглед на степен на регресия, персистенция и прогресия на всяка от трите степени на CIN посредством метаанализ на данни от 88 проучвания, публикувани в периода 1973-2020 г.² Изчисленията за CIN 1 при консервативен подход показват регресия в 60% от случаите (95% CI 55-65, $I^2 = 92\%$), персистенция в 25% (95% CI 20-30, $I^2 = 94\%$), прогресия към CIN 2 в 11% (95% CI 8-13, $I^2 = 89\%$) и прогресия към CIN 3 в 2% (95% CI 1-3, $I^2 = 82\%$). Наличие на CIN 2 регресира в 55% (95% CI 50-60, $I^2 = 85\%$), персистира в 23% (95% CI 19-28, $I^2 = 83\%$) и прогресира към CIN 3 в 19% (95% CI 15-23, $I^2 = 88\%$). Само при 2 от 7180 случая на CIN 1 (0.03%) и 10 от

3037 (0.3%) на CIN 2 е диагностициран последващ КМШ. Регресията на CIN 2 е сигнификантно по-висока при млади жени (≤ 30 години), негативни за високорискови HPV типове – 66% (95% CI 62-70, $I^2 = 76\%$) и 94% (95% CI 84-99, $I^2 = 60\%$) и обичайно се наблюдава в първите 24 месеца.

Резултати от метаанализ на *Tainio et al.* (2018 г.), фокусиран върху клиничния ход само на нелекувана CIN 2, са аналогични: регресия в 50% (95% CI 43-57, $I^2 = 77\%$), персистенция – 32% (95% CI 23-42, $I^2 = 82\%$) и прогресия – 18% (95% CI 11-27, $I^2 = 90\%$).³ Проучването акцентира върху подгрупов анализ на данни за жени под 30 години, при които цифрите съотв. са 60% (95% CI 57-63, $I^2 = 0\%$), 23% (95% CI 20-26, $I^2 = 97\%$) и 11% (95% CI 5-19, $I^2 = 67\%$). В популация-базирано кохортно проучване *Lycke et al.* (2023 г.) не намират сигнификантна връзка между възраст на жени с CIN 2 и риск за прогресия (33.3% с 62.9% регресия), но предполагат възможност за фертилитет-съхраняващо активно наблюдение вместо незабавна хирургична намеса при млади пациенти с CIN 2.

Най-малко са случаите на консервативно третирани пациенти с CIN 3, при които степента на регресия в метаанализа на *Loopik et al.* (2021 г.) е двойно по-ниска в сравнение с CIN 2: само 28% (95% CI 17-41, $I^2 = 68\%$), персистенцията е трикратно по-висока – 67% (95% CI 36-91,



$I^2 = 84\%$), а прогресията в КМШ съответно е 2% (95% CI 0-25, $I^2 = 95\%$), или 7 пъти по-висока.² Ретроспективно проучване на *McCredie et al.* (2008 г.) публикува данни от злощастен експеримент, известен за неетично клинично изследване, при който в периода 1955-1976 г. на 143 жени, диагностицирани с CIN 3 в Окланд, Нова Зеландия, е отказано адекватно лечение с цел наблюдение на естествения ход на заболяването; 30-годишната кумулативна честота на КМШ или карцином на вагиналният свод при тези жени е 31.3% (95% CI 22.7-42.3) и достига до 50.3% (95% CI 37.3-64.9) в подгрупа от 92 жени с цитологично установено персистиране на CIN в първите 24 месеца след диагнозата.⁴ В същото време кумулативният 30-годишен риск за 593 пациенти, адекватно лекувани чрез конизация, е само 0.7% (95% CI 0.3-1.9).

Някои автори подлагат на съмнение способността на LSIL или CIN 1 да се трансформира в CIN 3, въпреки широко разпространеното схващане за цервикална интраепителна неоплазия като биологичен континуум. Проследявайки 475 жени с CIN 1 за период от 4 години, *Bruno et al.* (2021 г.) установят само 7 случая (1.5%) на последваща CIN 3, от които 4 са диагностицирани на втора и 3 – на трета година.⁵ Хистологично изследване на материали от извършена конизация доказва и при седемте случая едновременно наличие на CIN 1 и CIN 3, а генотипизирането – персистиране на високорискови HPV. Авторите предлага-

гат като обяснение различни сценарии, които включват (освен прогресия на CIN 1): *de novo* развитие на CIN 3, пропуск на CIN 3 в начален етап на диагностициране или последваща хистологична свръхдиагноза. *Litjens et al.* (2014 г.)⁶ сравняват HPV в 30 случая на метакронни CIN 1 и CIN 3, като в 19 от тях намират различни типове HPV, подкрепяйки заключението на *Quint et al.* (2012 г.):⁷ „един вирус, една лезия“. Проучвайки възрастово специфичното разпределение на HPV 16/18 срещу всички останали генотипове при неваксинирани пациенти, *Bruno et al.* (2024 г.) установяват, че при млади жени (< 30 години) CIN 2 и 3 се асоциират с HPV 16/18 и бързо развитие, докато при по-възрастни (> 45 години) доминират други типове HPV, допускайки, че при тях CIN 3 се развива бавно чрез прогресия от нискостепенни лезии.⁵

PICO 3.

Наративен анализ на инвазивен плоскоклетъчен карцином на маточна шийка (КМШ)¹

Около 80-90% от КМШ са плоскоклетъчни тумори със стромален и/или екзофитен тип инвазия. Повече от 90-95% от тях са HPV-асоциирани, развиващи се от HSIL в резултат на високо ниво на експресия на вирусните онкогени Е6 и Е7 и акумулиране на допълнителни епигенетични и генетични алтерации в продължение на 20-30 години под влияние на фактори като имunosупресия, тютюнопушене и др.

Обичайно се диагностицират при пациенти в шеста декада, средна възраст – 51 години.

Ранните инвазивни карциноми макроскопски представляват червена, ерозивна или надигната зона, докато напредналите могат да бъдат с екзофитен (папиларен или полиповиден) или ендофитен модел на растеж, с некротични участъци и трошлива консистенция. Хистологично се намират инфилтриращи, ангулирани, с различна форма и размери гнезда, анастомозиращи корди и солидни полета от атипичен сквамозен епител, разположени в дезмопластична и/или инфламирана строма. Ядреният плеоморфизъм и митотичната активност са забележими, но предлаганите системи за градиране не корелират с клиничното поведение.

Описват се различни хистологични варианти. Некератинизираният карцином е съставен от полигонални сквамозни клетки с наличие на междуклетъчни мостчета или цитоплазмена кератинизация, но без оформяне на кератинови перли, типични за кератинизирания карциноми. Базалоидният вариант е изграден от незрели клетки с оскъдна цитоплазма, наподобяващи SIL. Верукозният (кондиломатозен) и папиларният показват клинично видим екзофитен растеж, достатъчен за диагноза *карцином* дори без дефинитивна стромална инвазия. В редки случаи тези тумори наподобяват уротелен карцином; описан

е и лимфоепителиома-подобен вариант, без връзка с EBV.

Диференциалната диагноза на плоскоклетъчните карциноми включва и други HPV-асоциирани КМШ. Аденосквамозният карцином показва участъци с недвусмислена glandularна и сквамозна диференциация, както и полета на некроза, възпалителен инфилтрат, често лимфоваскуларна инвазия. Той трябва да се разграничава от редкия мукоепидермоиден карцином, съставен от три вида клетки (епидермоидни, муцин-продуциращи и интермедиерни). Аденоидно-базалният карцином се комбинира в > 90% от случаите със SIL, а често и с инвазивен плоскоклетъчен карцином. Туморът е представен от малки, окръглени гнезда от релативно мономорфни, базалоидни клетки, пунктирани от кистични пространства, с периферна палисада и фокална glandularна или сквамозна диференциация. Наличието на друга карциномна компонента изисква диагноза *смесен карцином* и описание на наличните хистотипове, като прогнозата се определя от тях, тъй като се счита, че аденоидно-базалният карцином няма метастатичен потенциал. Аденосквамозният и аденоидно-базалният карциноми показват характерна блок-тип експресия на p16, както и позитивност за p63 и p40.

Процентът на HPV-независимите плоскоклетъчни КМШ е много нисък и въпреки еднаквите към момента терапевтични алгоритми, в хистологичните отговори е препоръчително да се документира връз-



ката на карцинома с HPV. При невъзможност за извършване на имунохистохимично изследване с p16 или HPV-тестване морфологичната диагноза е *плоскоклетъчен карцином, NOS*.

PICO 4.

Прогностичната значимост на плоскоклетъчния хистологичен тип при инвазивни цервикални неоплазми е обект на изследване от десетилетия. В метаанализ от 2022 г. *Kang et al.* анализират значението на различни клинично-патологични фактори върху обща преживяемост (ОП) и преживяемост без неблагоприятни събития (ПБС).⁹ Резултатите показват, че клетъчен тип, различен от сквамозен, оказва неблагоприятен ефект и при двата сценария: за ОП – HR 1.64 (95% CI 1.47-1.83, $p < 0.001$, хетерогенност – 36.3% и Cochren Q 0.005) и за ПБС – HR 1.62 (95% CI 1.42-1.86, $p < 0.001$, хетерогенност – 62.8% и Cochren Q < 0.001). Авторите на метаанализа селектират 140 проучвания с 47 965 пациенти, като отбелязват факта, че страната на пребиваване на първия автор и качеството на всяко от проучванията влияят върху нивото на прогностична значимост на клетъчния тип.

Метаанализ на *Yao et al.* (2022) е фокусиран върху значение на хистологичния тип на КМШ за преживяемост при пациенти, лекувани с дефинитивни лъчелечение или лъчехимиолечение.¹⁰ Резул-

татите от селектираните за анализ 8 проучвания с 13859 пациенти сочат по-лоша преживяемост без болест (ПББ) (HR 1.51; 95% CI 1.28-1.79, $p = 0.001$, $I^2 = 44.2\%$) и ОП (HR 1.41; 95% CI 1.26-1.57, $p < 0.001$, $I^2 = 24.9\%$) за пациенти с аденокарцином (включително аденосквамозен) срещу плоскоклетъчен карцином, третирани по идентичен модел. Аналогичен дизайн и аналогични резултати показва ретроспективно проучване на *Gallardo-Alvarado et al.* (2022) на 1291 пациенти с локално авансирал КМШ, от които 1154 са с плоскоклетъчен и 137 – с аденокарцином.¹¹ Пациенти с аденокарцином имат по-лоша прогноза както по отношение на ПББ (HR 1.46; 95% CI 1.012-2.106), така и на ОП (HR 1.723; 95% CI 1.22-2.41). *Nakanishi et al.* (2000) установяват статистически значима разлика за преживяемост на пациенти с различни хистотипове КМШ в патологичен стадий pT1b само при наличие на метастази в лимфни възли: 5-годишната ОП и ПББ за пациенти с аденокарцином е съотв. 63.2 и 47.4%, сигнификантно по-ниска от пациенти с плоскоклетъчен карцином – 83.6 и 80.6% (съотв. $p < 0.001$ и $p = 0.002$).¹² При отсъствие на лимфни метастази липсва статистически значима разлика: за аденокарцином – 93.9 и 92.7%, за плоскоклетъчен карцином – 97.9% и 96.1% (съотв. $p = 0.067$ и $p = 0.250$).

PICO 5.

Наративен анализ на прединвазивни glandуларни неопластични лезии на маточна шийка¹

Прединвазивните glandуларни неопластични лезии на цервикс (adenocarcinoma *in situ* – AIS) могат да бъдат HPV-асоциирани или HPV-независими. Пациентите с HPV-асоциирани AIS обичайно се диагностицират в четвърта декада, докато възрастта на тези с HPV-независими glandуларни лезии варира в широки граници – от 25 до 74, средно 51 години. По правило AIS се локализира обикновено над сквамозиландричната връзка или зоната на трансформация, като могат да се разпространят към ендометриума.

При HPV-асоциираните AIS се доказва наличие на високорискови HPV16, HPV18 и HPV45. Хистологично AIS подменя епитела в рамките на съществуващата жлезна архитектура. Неопластичните клетки са цилиндрични, често с намалено съдържание на муцин; ядрата са псевдостратифицирани, хиперхромни, с лесно различими апикални митотични фигури („плаващи“ митози) и базален кариорексис. При вариант с изчерпване на муцин наличието на бокаловидни (goblet) клетки и оживена митотична активност са в полза на AIS при диференциална диагноза с ендометриоден аденокарцином. От друга страна, AIS с цилии на повърхността на клетките или без изразен ядрен атипизъм пораждат съмнение за реактивна, хиперпластична или

метапластична цервикална лезия. Характерната блок-тип имунохистохимична (ИХХ) експресия на p16, повишеният Ki-67 индекс, липсата на ER и особено на PgR фаворизират AIS, като връзката с HPV може да се докаже с *in situ* хибридизационни техники за идентификация на вирусна ДНК или информационна РНК. Хистологичен подтип на HPV-асоцииран AIS е стратифицираната муцин-продуцираща интраепителна лезия, изградена от стратифициран епител с наличие на муцин във всички слоеве и (често) с периферен вал от базалоидни клетки. Тази лезия често се комбинира с HSIL, конвенционален AIS или инвазивен карцином.

По правило HPV-независимият AIS се характеризира с гастричен тип диференциация: кубични до цилиндрични клетки с очертани клетъчни граници, еозинофилна до бледа и/или пенеста цитоплазма и вариращ в широки граници ядрен атипизъм. Митозите и апоптозите са налични, но видими само на голямо увеличение; често се намира интестинална (бокаловидно клетъчна) диференциация. Имунохистохимично гастричният тип AIS е позитивен за HIK1083 (маркер за пилорни жлези, MUC6 не е специфичен) и CK7, често за PAX8 и CDX2; негативен е за ER, PgR и p16. Абнормната p53-експресия може да подкрепи диагнозата.

PICO 6.



Наративен анализ на инвазивни аденокарциноми на маточна шийка¹

В нескринирана популация аденокарциномът представлява ~ 5% от КМШ, но при наличие на скрининг честотата му достига до 10-25% в резултат на успешно лечение на прединвазивни плоскоклетъчни лезии. Подобно на AIS цервикалният аденокарцином се разделя на HPV-асоцииран и HPV-независим. По правило HPV 16, HPV 18 и HPV 45 причиняват ~ 95% от HPV-асоциираните карциноми; при 10% се установява коинфекция с различни типове HPV. Средната възраст на пациентите с HPV-асоцииран аденокарцином при поставяне на диагнозата е 40-42 години, сигнификантно по-ниска от тази на пациентите с HPV-независим аденокарцином.

Макроскопски аденокарциномите показват екзофитен растеж под форма на полиповидна или улцерирана формация или в резултат на ендофитно разпространение водят до бъчвовидно уголемяване на цервикса.

Хистологично всички форми на HPV-асоциирани аденокарциноми демонстрират деструктивен или недеструктивен (AIS-подобен) модел на инвазия. На тези модели се базира класификация (Silva system), която показва връзка между инвазивния модел и наличието на нодални метастази, рецидиви и преживяемост. Туморите с недеструктивна инвазия (модел А) имат индолентно поведение, за раз-

лика от потенциално агресивните тумори с деструктивна инвазия (модел В и С). При модел А се намират добре оформени жлези с окръглен контур, крибозен или папиларен интрагландуларен растеж, без солидни полета и лимфоваскуларна инвазия. Модел В (ранна или фокално деструктивна инвазия) се отличава с наличие на единични или малки групи от туморни клетки, сепарирани от жлези с окръглен контур, фокално дезмопластична или инфламирана строма, евентуално наличие на лимфоваскуларна инвазия, но без солиден растеж. При модел С (дифузно деструктивна инвазия) се установява солиден компонент, дифузно инфилтриращи жлези с изразена дезмопластична стромна реакция или конфлуиране на жлези, папили или муцинозни езера по протежение на поне 5 mm.

Отличителен хистологичен белег на HPV-асоциираните цервикални аденокарциноми е наличие на уголемени, хиперхромни, псевдостратифицирани ядра, с проминиращи и видими на малко увеличение митотични фигури и апоптотични телца. Аденокарциномите се разделят на обичайни и муцинозни според вида на цитоплазмата. Обичайният тип представлява ~ 75% от всички цервикални аденокарциноми. При него клетките с муциозна цитоплазма са от 0% до 50%, може да се наблюдава папиларна (вилогландуларен вариант) или микропапиларна архитектура. При муцинозните (~ 10% от всички

аденокарциноми) интрацитоплазмен муцин се намира в $\geq 50\%$ от туморните клетки. Муцинозният тип се подразделя на следните варианти: муцинозен аденокарцином, NOS; интестинален аденокарцином с бокаловидни и/или ентероендокринни клетки, представляващи $\geq 50\%$ от туморните клетки; пръстеновидноклетъчен вариант при $\geq 50\%$ клетки тип „пръснен с камък“ (signet-ring); стратифициран муцин-продуциращ карцином, често асоцииран със съответната интраепителна лезия.

Имунохистохимично HPV-асоциираните аденокарциноми се характеризират с блок-тип позитивно оцветяване при изследване със сурогатния маркер p16. За отдиференциране от други p16-свърхекспресиращи карциноми (серозен, светлоклетъчен, високостепенен ендометриоиден) може да се използва хромогенна *in situ* хибридизация за доказване на информационна РНК, която притежава същата чувствителност, но по-висока специфичност. Позитивните IXX-маркери включват още CK7 и PAX8 (~ 75%), CDX2 (особено при интестинален вариант); p53 показва „див“ тип; негативни са ER, PgR, vimentin, CK20 и SATB2.

По подразделяне HPV-независимите цервикални аденокарциноми биват гастричен, светлоклетъчен, мезонефричен и ендометриоиден тип. Гастричният тип представлява 10-15% от всички адено-

карциноми, като може да се открие при пациенти със синдром на *Peutz-Jeghers* (герминативна *STK11*-мутация). Обичайно се разполага в горна част на ендоцервикс и може да ангажира маточното тяло. Вероятните прекурсорни лезии са атипична лобуларна ендоцервикална glandуларна хиперплазия и гастричен тип AIS. Отличителен хистологичен белег е наличие на обилна, светла или бледа еозинофилна цитоплазма и добре дефинирани клетъчни граници; апикалните митози и апоптози са налични, но не така проминиращи, както при HPV-асоциирани аденокарциноми. Поради съдържание на неутрални муцини цитоплазмата се багри светло розово-червено при оцветяване с PAS/Alcian blue. Морфологичната картина варира от изключително добре диференциран аденокарцином (предишно наименование *minimal deviation adenocarcinoma*) с дълбоко разположени жлези с минимална дезмоплазия до ниско диференцирани жлези, туморни клъстери и единични клетки. Ниско диференцираните жлези са тапицирани от клетки с вариabilен ядрен вид, включително големи, везикуларни ядра с видими нуклеоли. Лимфоваскуларна инвазия се намира в почти половината случаи. Имунохистохимично позитивни са маркерите за гастрична (пилорна) диференциация – HIK1083 и MUC6 (последният има ниска специфичност), обичайно също са позитивни PAX8, CEA и CK7, докато CK20 и CDX2 са фокално позитивни. Негативна е



експресията на ER, PgR, p16; в 50% от случаите се наблюдава мутантна експресия на p53.

Светлоклетъчният тип е рядък, не повече от 3-4% от цервикалните аденокарциноми. Може да възникне спорадично (средна възраст на пациентите 51 години) или след вътреутробно излагане на действие на диетилstilбестрол (средна възраст – 19 години). Хистологично демонстрира тубулокистична, папиларна и/или солидна архитектура; клетките са плоски или кубични, с униформени, но атипични ядра и светла или еозинофилна цитоплазма. Туморните клетки експресират p16 в отсъствие на HPV; HNF1 β и papsin A са чувствителни, но неспецифични ИХХ-маркери (могат да се експресират и от гастричния тип), докато позитивността за AMACR отличава светлоклетъчен от мезонефричен аденокарцином. Обичайно не се наблюдава експресия на ER и GATA3.

Мезонефричният аденокарцином е още по-рядък (< 1%) и се асоциира с останки от мезонефрични (Wolffian) канали, разполагащи се дълбоко латерално в стената на маточната шийка. Класическата хистологична картина е на разположени „гръб до гръб“ тубули, тапицирани от кубични клетки с униформени везикуларни ядра с надлъжна бразда и съдържащи в лумена си еозинофилен (PAS-позитивен и mucicarmine-позитивен) материал. Срещат се и хистологични модели

като псевдоендометриоиден, папиларен, ретиформен, sex cord-like, hobnail, източен, солиден и др. Наличието на саркоматозна диференциация (включително хондро-, рабдомио- или остеосарком) подкрепя диагнозата *мезонефричен аденокарцином*. Имунохистохимично туморните клетки са позитивни за GATA3, PAX8 и CD10 (луменално оцветяване); напълно негативни са за ER, обичайно негативни са за papsin A и AMACR. Макар и рядко могат да бъдат позитивни за TTF1 и calretinin и показват „див“ тип p53-експресия. Отсъства блок-тип p16-експресия и не се доказва наличие на HPV.

Към HPV-неависимите цервикални аденокарциноми се причислява и ендометриоидният, чието развитие се свързва с ендометриоза. Тази диагностична категория изисква изключване на HPV-асоцииран аденокарцином с изчерпване на муцин или екстензия от ендометриоиден аденокарцином на маточното тяло.

При невъзможност за определяне на конкретен хистологичен тип цервикален аденокарцином е приемливо използване на категориите *HPV-асоцииран* и *HPV-независим аденокарцином, NOS*.

PICO 7.

Метаанализ на Li et al. (2017 г.) проучва прогностичната значимост на позитивен за HPV ДНК-статус преди лечение на КМШ, използвайки 17 публикувани изследвания с 2838 пациенти.¹³ Позитивен

HPV-статус се асоциира с по-добра прогноза: за ОП – обединен HR 0.610 (95% CI 0.457-0.814, $p = 0.001$, $I^2 = 57\%$); за ПББ – обединен HR 0.362 (95% CI 0.252-0.519, $p < 0.001$, $I^2 = 18.9\%$).

Volesky-Avellaneda et al. (2023 г.) анализират връзка между наличие на HPV ДНК или РНК и клинична прогноза.¹⁴ Позитивен HPV-статус се асоциира с по-висока ОП (HR 0.59; 95% CI 0.47-0.74; 36 проучвания с 9 169 участници) и ПББ (HR 0.38; 95% CI 0.25-0.57; 15 проучвания с 2564 участници). Чрез метарегресия се обяснява наличната хетерогенност на проучванията – 73.8%.

Анализ на *Chen et al.* (2022 г.) е съсредоточен само върху цервикални аденокарциноми.¹⁵ Тук наличие на високорискови типове HPV е свързано както с по-добра ОП (HR 0.23; 95% CI 0.11-0.47, 1 013 участници), ПББ (HR 0.18; 95% CI 0.07-0.43, 292 участници), така и с по-малко рецидиви (RR 0.30; 95% CI 0.07-0.43, 181 участници).

PICO 8.

Липсва систематичен преглед и/или метаанализ. Съвременната класификация на ендоцервикални аденокарциноми в изданието на WHO от 2020 г. е базирана на International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC), която използва морфологични белези за разграничаване на различните типове HPV-асоциирани от HPV-независими цервикални аденокарциноми. При-

лагайки IECC-критериите за класифициране на 205 аденокарцинома, *Stolnicu et al.* (2019 г.) корелират хистологичните категории с клиничния изход.¹⁶ Статистически сигнификантна разлика в преживяемост (ОП, ПББ и преживяемост без прогресия, ПБП) се намира при сравнение на следните категории: HPV-асоциирани > HPV-независими (по-висока преживяемост за HPV-асоциирани аденокарциноми), обичаен тип HPV-асоциирани > муцинозен тип HPV-асоциирани; FIGO стадий III HPV-асоциирани > HPV-независими; HPV-асоциирани > HPV-независими при наличие на лимфоваскуларна инвазия и при пациенти с тазови рецидиви. Аналогично е проучването на *Hodgson et al.* (2019 г.) върху 71 HPV-асоциирани и 16 HPV-независими ендоцервикални аденокарциноми.¹⁷ При сравнение на двете групи HPV-независимите сигнификантно корелират с по-висока възраст ($p < 0.001$), по-голям хоризонтален размер ($p = 0.013$) и дълбочина на инвазия ($p = 0.003$), лимфоваскуларна инвазия ($p < 0.001$), авансирал стадий ($p < 0.001$) и Silva модел на инвазия C ($p < 0.001$). Ревалидиране на IECC-критериите извършват *Ren et al.* (2021 г.) върху независима кохорта от 85 HPV-асоциирани и 15 HPV-независими цервикални аденокарциноми.¹⁸ Те установяват, че HPV-асоциираните се диагностицират в по-ниска възраст ($p = 0.001$), имат по-малък размер ($p = 0.011$), по-рядко резекционните линии са позитивни ($p = 0.027$),



имат по-малко Silva модел С ($p = 0.002$), по-нисък FIGO стадий ($p = 0.020$), по-висока ОП ($p = 0.0026$), болест-специфична преживяемост (БСП) ($p = 0.0092$) и ПБП ($p = 0.0041$). Подобни са резултатите на *Shi et al.* (2022 г.), които използват класификацията на WHO от 2020 г. за сравнение на клинично-патологични параметри и прогноза на обичаен, муцинозен и гастричен тип аденокарцином.¹⁹ В техните резултати HPV-независимият гастричен тип по-често корелира с прогностично неблагоприятни променливи като висока възраст, голям туморен размер, дълбока инвазия, висок стадий, лимфоваскуларна инвазия и др. в сравнение с HPV-асоциираните муцинозен и обичаен тип ($p < 0.001$). Муцинозният тип показва по-лоша прогноза от обичайния, но по-добра от гастричния ($p < 0.001$). В проучване на *Cho et al.* (2023 г.) пациенти с гастричен тип аденокарцином имат по-лоша ОП в сравнение с другите HPV-независими хистотипове ($p = 0.020$).²⁰ Сред HPV-асоциираните аденокарциноми със сигнификантно по-лоша прогноза се отличава стратифицираният муцин-продуциращ карцином ($p < 0.001$). Авторите изчисляват по-чести локални рецидиви (25.6% срещу 10.9%) и далечни метастази (33.3% срещу 17.5%) за групата от 90 HPV-независими в сравнение с групата на 275 HPV-асоциирани ендоцервикални аденокарциноми.

PICO 9.**Наративен анализ на невроендокринни неоплазми на маточна шийка¹**

Цервикалните неоплазми с белези на невроендокринна диференциация са изключителни редки и агресивни; диагностицират се в четвърта и пета декада на живота и обичайно се асоциират с наличие на високорискови типове HPV. Произхождат от невроендокринни клетки в сквамозния и glandуларен епител на маточната шийка. Класифицират се аналогично на подобни неоплазми в други органи като невроендокринен тумор (НЕТ), невроендокринен карцином (НЕК) и карцином, смесен с НЕК.

Хистологично НЕТ представлява монотонна популация от цилиндрични или полигонални клетки с трабекуларен, glandуларен или гнезден модел на строеж. При НЕТ с ниска степен на малигненост (G1) ядрата са правилни, с униформен хроматин, малки нуклеоли и редки митотични фигури, а G2 се характеризира с ядрен полиморфизъм, неправилно разпределен хроматин, 5-10 митотични фигури/mm² и фокуси на некроза. За поставяне на диагнозата е необходима имунохистохимична позитивност за поне един невроендокринен маркер.

По правило НЕК на маточна шийка мога да бъдат дребноклетъчни, едроклетъчни или смесени. Дребноклетъчните НЕК са съставени от високо атипични дребни до средни клетки с оскъдна цитоплазма и хиперхромни ядра с незабележими нуклеоли. Обичайно се нами-

рат митотични фигури, апоптотични телца, некроза и кръш-феномен, васкуларна инвазия. При изпълнени хистологични критерии имуно-хистохимичното доказване на невроендокринна диференциация не е задължително. Най-често експресираният маркер е синаптофизин, а за най-специфичен се счита хромогранин. Дифузна, блок-тип имунореактивност за p16 е обичайна находка, но може да се наблюдава и при НЕК с произход от други органи. Откриване на високорискови HPV може да бъде от полза за доказване на цервикален произход.

При едроклетъчен НЕК туморните клетки демонстрират умерено количество цитоплазма и големи ядра с груб хроматин и проминиращи нуклеоли. Доминира дифузен архитектурен модел, но той често е смесен с трабекуларен, инсуларен, псевдогландуларен или розето-

подобен. За поставяне на диагнозата е необходима експресия на поне един невроендокринен маркер (хромогранин, синаптофизин, CD56), но позитивност само за CD56 се приема за доказателствена при наличие на съответна хистологична картина.

Възможно е в една неоплазма да се съчетават полета на дребноклетъчен и едроклетъчен НЕК, както и да се комбинира НЕК с друга малигнена хистология – обичайно аденокарцином, по-рядко плоскоклетъчен карцином. В хистологичния отговор е необходимо да се отбелязват както всички налични хистотипове, така и процентното им съотношение.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

За хистологична класификация на прединвазивни плоскоклетъчни неопластични лезии на маточна шийка трябва да се използва актуалната класификация на WHO за женски генитални тумори [високо качество на доказателства].

PICO 2

Препоръчва се разграничаване на нискостепенни (CIN 1) от високостепенни (CIN 2 или CIN 3) плоскоклетъчни интраепителни лезии на маточна шийка с оглед прогностична стратификация [ниско качество на доказателства].

СИЛНА

PICO 3

За хистологична класификация на инвазивен плоскоклетъчен карцином на маточна шийка трябва да се използва актуалната класификация на WHO за женски генитални тумори; по възможност карциномът се определя като HPV-асоцииран или HPV-независим [високо качество на доказателства].

PICO 4

Препоръчва се разграничаване на инвазивен плоскоклетъчен от аденокарцином на маточна шийка с цел прогностична оценка (по-добра прогноза за пациенти с плоскоклетъчен карцином) [ниско качество на доказателства].

PICO 5

За хистологична класификация на прединвазивни glandularни неопластични лезии на маточна шийка трябва да се използва актуалната класификация на WHO за женски генитални тумори [високо качество на доказателства].

PICO 6

За хистологична класификация на инвазивен аденокарциноми на маточна шийка трябва да се използва актуалната класификация на HPV-асоциирани и HPV-независими типове аденокарцином на маточна шийка на WHO [високо качество на доказателства].

PICO 7

При HPV-позитивен карцином на маточна шийка се препоръчва оценка на HPV-статус с оглед прогностична стратификация за преживяемост (по-висока обща преживяемост и преживяемост без болест) [ниско качество на доказателства].

PICO 8

Препоръчва се хистологично отдиференциране на HPV-асоциирани (обичаен и муцинозен) от HPV-независими (гастричен, светлоклетъчен, мезонефричен, ендометриоиден) типове цервикален аденокарцином с оглед прогностична стратификация [ниско качество на доказателства].

СИЛНА

PICO 9

За хистологична класификация на невроендокринни неоплазми на маточна шийка трябва да се използва актуалната класификация на WHO за женски генитални тумори [високо качество на доказателства].



- *Блок-тип p16 имунохистохимична експресия разграничава HSIL от бенигнени имитатори.*
- *При невъзможност за извършване на имунохистохимично изследване с p16 или HPV-тестване на плоскоклетъчен карцином на маточна шийка морфологичната диагноза е плоскоклетъчен карцином NOS.*
- *Отличителен хистологичен белег на HPV-асоциираните AIS /аденокарцином на маточна шийка е наличие на уголемени, хиперхромни, псевдостратифицирани ядра с проминиращи и видими на малко увеличение митотични фигури и апоптотични телца. При HPV-независимите аденокарциноми апиалните митози и апоптози са налични, но не така проминиращи.*
- *При невъзможност за определяне на конкретен хистологичен тип аденокарцином на маточна шийка е приемливо използване на категориите HPV-асоцииран и HPV-независим аденокарцином NOS.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. World Health Organization. WHO classification of tumours. Available at: <https://tumour-classification.iarc.who.int/chaptercontent/34>
2. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, et al. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia grades 1, 2, and 3: A systematic review and meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis* 2021; 25 (3): 221-231. doi: 10.1097/LGT.0000000000000604. PMID: 34176914
3. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 360: k499. doi: 10.1136/bmj.k499. PMID: 29487049; PMCID: PMC5826010
4. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: A retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9 (5): 425-434. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7. Epub 2008 Apr 11. PMID: 18407790

5. Bruno MT, Cassaro N, Bica F, et al. Progression of CIN1/LSIL HPV persistent of the cervix: Actual progression or CIN3 coexistence. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2021; 2021: 6627531. doi: 10.1155/2021/6627531. PMID: 33776406; PMCID: PMC7972837
6. Litjens RJ, Van de Vijver KK, Hopman AH, et al. The majority of metachronous CIN1 and CIN3 lesions are caused by different human papillomavirus genotypes, indicating that the presence of CIN1 seems not to determine the risk for subsequent detection of CIN3. *Hum Pathol* 2014; 45 (2): 221-226. doi: 10.1016/j.humpath.2013.10.014. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24439220
7. Quint W, Jenkins D, Molijn A, et al. One virus, one lesion--individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. *J Pathol* 2012; 227 (1): 62-71. doi: 10.1002/path.3970. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22127961
8. Bruno MT, Panella MM, Valenti G, et al. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) in women younger than 30 years was significantly associated with HPV16/18 genotypes. *Cancers (Basel)* 2024; 16 (11): 2043. doi: 10.3390/cancers16112043. PMID: 38893161; PMCID: PMC11171186
9. Kang S, Wu J, Li J, et al. Prognostic significance of clinicopathological factors influencing overall survival and event-free survival of patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit* 2022; 28: e934588. doi: 10.12659/MSM.934588. PMID: 35260545; PMCID: PMC8919681
10. Yao G, Qiu J, Zhu F, et al. Survival of patients with cervical cancer treated with definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy according to histological subtype: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 843262. doi: 10.3389/fmed.2022.843262. PMID: 35299841; PMCID: PMC8921503
11. Gallardo-Alvarado L, Cantú-de León D, Ramirez-Morales R, et al. Tumor histology is an independent prognostic factor in locally advanced cervical carcinoma: A retrospective study. *BMC Cancer* 2022; 22 (1): 401. doi: 10.1186/s12885-022-09506-3. Erratum in: *BMC Cancer*. 2022 Apr 19; 22 (1): 422. doi: 10.1186/s12885-022-09545-w. PMID: 35418030; PMCID: PMC9006627
12. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, et al. A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 79 (2): 289-293. doi: 10.1006/gyno.2000.5935. PMID: 11063659
13. Li P, Tan Y, Zhu LX, et al. Prognostic value of HPV DNA status in cervical cancer before treatment: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8 (39): 66352-66359. doi: 10.18632/oncotarget.18558. PMID: 29029517; PMCID: PMC5630417
14. Volesky-Avellaneda KD, Laurie C, Tsyruk-Romano O, et al. Human papillomavirus detectability and cervical cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2023; 142 (5): 1055-1067. doi: 10.1097/AOG.0000000000005370. Epub 2023 Sep 13. PMID: 37856917
15. Chen H, Xiong W, Dong X, et al. Infection status and survival impact of high-risk human papillomavirus in cervical adenocarcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2022; 167 (1): 129-136. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.08.007. Epub 2022 Aug 13. PMID: 35973872
16. 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
17. 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. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30679193
18. 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

19. Shi H, Shao Y, Zhang H, et al. Independent validation of distinct clinicopathological features and prognosis among usual-type, mucinous-type and gastric-type endocervical adenocarcinoma categorised by new WHO classification (2020). *Pathology* 2022; 54 (5): 555-562. doi: 10.1016/j.pathol.2021.12.301. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35346505
20. Cho WK, Kim HS, Park W, et al. The Updated World Health Organization Classification better predicts survival in patients with endocervical adenocarcinoma (KROG 20-07). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023; 117 (1): 154-163. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.03.048. Epub 2023 Mar 18. PMID: 36935025

2. 3. 2. ПРИНЦИПИ НА ХИСТОЛОГИЧНО И ИМУНОХИСТОХИМИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Иван ИВАНОВ

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

PICO 1. При инвазивен карцином на маточна шийка (КМШ), включително невроендокринен карцином (НЕК), изследване на конкретни имунохистохимични маркери демонстрира ли клинична значимост за преживяемост?

PICO 2. При инвазивен КМШ, включително НЕК, определяне на общоприетите (посочени в съвременните ръководства – WHO и AJCC) морфологични фактори демонстрира ли клинична значимост за преживяемост?

PICO 3. При НЕК на маточна шийка изследване на панел от имунохистохимични (ИХХ) маркери демонстрира ли клинична значимост за точно определяне на хистологичен вариант?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Въз основа на метаанализ, базиран на 15 публикации с 1633 случая с КМШ, *Lin J et al.* отбелязват, че p16INK4a не е свързана значимо със степен на малигненост (високо- и умеренодиференцирани срещу нискодиференцирани тумори) – OR 0.78 (95% CI 0.39-1.57, $p = 0.49$).¹ Липса на статистически значима връзка се наблюдава и спрямо туморен размер (до 40 mm и 40 mm или повече) – OR 1.10 (95% CI 0.45-2.69, $p = 0.83$); статус на лимфносъдова инвазия) – OR 1.20

(95% CI 0.69-2.08, $p = 0.52$) и TNM-стади (анализиран I и II спрямо III и IV) – OR 0.75 (95% CI 0.35-1.63, $p = 0.47$). От друга страна, свръх-експресия на 16INK4a корелира със статус на лимфни възли – OR 0.51 (95% CI 0.28-0.95, $p = 0.04$), повишена обща преживяемост (ОП) – RR 0.42 (95% CI 0.24-0.72, $p = 0.002$) и преживяемост без метастази (ПБМ) – RR 0.60 (95% CI 0.44-0.82, $p = 0.001$). Значими стойности на субективно отклонение не са установени (*Egger's test*) за хистологичен вариант ($p = 0.835$), степен на малигненост ($p = 0.18$), наличие на

съдова инвазия ($p = 0.142$), размер на тумора ($p = 0.851$), статус на лимфни възли ($p = 0.051$), ОП ($p = 0.624$) и преживяемост без болест (ПББ) ($p = 0.602$).¹ Liu R, et al. отбелязват, че натрупване на множество генетични дефекти при MSI-H/dMMR и на неоантигени е възприемано като фактор, обуславящ повишена имуногенност на туморите и това се очаква да е свързано и с добър терапевтичен отговор на PD-1/PD-L1-инхибитори.² Авторите на обзора демонстрират и обсъждат резултати от редица проучвания, свързани с отбелязаната зависимост и очакваните терапевтични ефекти при НЕК на маточна шийка, като отбелязват, че лечение с PD-1/PD-L-инхибитори е потенциална опция.²

Salvo G, et al. описват съвременни тенденции при употреба на PD-1/PD-L1-инхибитори при КМШ (включително НЕК) и възможности за използване на подобни средства като първа, втора и последваща линии на терапия (при рецидивиращи и метастатични карциноми).³ Според обсъжданите данни приложение на PD-1/PD-L1-инхибитори е уместно при MSI-H/dMMR, ТМВ-Н или PD-L1-позитивни тумори. Уместно е да се отбележи, че в някои случаи се обсъжда и употреба без значение на статус на биомаркери.³

В актуализация на ръководство за поведение при КМШ ASCO отбелязват, че *bevacizumab* има по-добър ефект върху преживяемостта

без прогресия (ПБП) и ОП при отчетени стойности на PD-L1 $\geq 1\%$ спрямо случаи с PD-L1 $< 1\%$.⁴ Резултати от проучване Keynote-826 показват, че при пациенти с прагова стойност за PD-L1 (CPS) ≥ 1 е постигната ОП от 28.6 месеца при пациенти, лекувани с *pembrolizumab* и химиотерапия, срещу 16.5 месеца при плацебо и химиотерапия (HR 0.60; 95% CI 0.49-0.74).⁵ При пациенти с прагова стойност за PD-L1 (CPS) ≥ 10 се отчита ОП от 29.6 месеца при лекувани с *pembrolizumab* и химиотерапия срещу 17.4 месеца при плацебо и химиотерапия (HR 0.58; 95% CI 0.44-0.78).⁵

Метаанализ върху 13 проучвания, публикувани в интервала 2009 г. и 2020 г., включващ общо 1422 пациенти, разглежда ефекта на праговата стойност за PD-L1-експресията.⁶ Резултатите показват, че ефектът върху ОП при прагови стойности на PD-L1-експресия 1% е 1.28 (95% CI 0.47-3.51, $p = 0.63$, $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.40$). При прагови стойности на PD-L1-експресия 5% ОП е 4.04 (95% CI 2.58-6.31, $p = 0.00$, $I^2 = 80.9\%$, $p = 0.00$).⁶ При проучване на експресия на маркери при дребноклетъчен КМШ е установено наличие на експресия на HER-2/neu и EGFR, както и на PD-L1.⁷

PICO 2.

Ретроспективно проучване върху общо 643 пациентки с КМШ (533 сквамозни, 82 аденокарциноми и 28 карциноми, отбелязани като „дру-

ги“) показва анализирани фактори, в това число морфологични, корелиращи с ПББ и ОП.⁸ Сред мултивариационен анализ фактори, корелиращи с ОП, са: високостепенно срещу нискостепенно пъпкуване (HR 2.868; 95% CI 1.509-5.451, $p = 0.001$); наличие на метастази в пелвични лимфни възли срещу отсъствие (HR 3.713; 95% CI 1.812-7.608, $p = 0.000$) и наличие на лимфносъдова инвазия срещу отсъствие (HR 2.426; 95% CI 1.197-4.918, $p = 0.014$). Сред фактори, корелиращи с ПББ, попадат: високостепенно срещу нискостепенно пъпкуване (HR 4.287; 95% CI 2.757-6.667, $p = 0.000$); наличие на метастази в пелвични лимфни възли срещу отсъствие (HR 1.936; 95% CI 1.155-3.246, $p = 0.012$); наличие на лимфносъдова инвазия срещу отсъствие (HR 2.210; 95% CI 1.366-3.575, $p = 0.001$) и наличие на позитивна срещу негативна резекционна линия (HR 2.530; 95% CI 1.056-6.059, $p = 0.037$). Други важни характеристики, обичайно присъстващи в морфологичния отговор, са степен на диференциация (G), морфологичен вариант (плоскоклетъчен срещу аденокарцином), размери и стадий (по FIGO) и дълбочина на стромална инвазия, но те не демонстрират статистически значима връзка с ПББ и ОП.⁸

При анализ върху ОП, проведен върху 30989 пациенти с КМШ, регистрирани за периода 1973-2002 г., *Vinh-Hung V, et al.* установяват чрез мултивариационен анализ, че общата 10-годишна преживяемост е най-ниска при дребноклетъчни карциноми NOS – 31.6% (95% CI

24.5-38.8), следвани от муцинозни аденокарциноми – 43.0% (95% CI 36.5-49.5), плоскоклетъчни карциноми – 52.3% (95% CI 51.5-53.0), немучинозни аденокарциноми – 60.9% (95% CI 59.2-62.6), карциноми, неопределени другояче (NOS) – 71.1% (95% CI 68.9-73.4) и микроинвазивни плоскоклетъчни карциноми – 90.6% (95% CI 89.4-91.8).⁹

Метаанализ на *Yoon SH, et al.* върху 6 проучвания с 1424 пациенти анализира ролята на перитонеална цитология при КМШ, включително и риск от рецидив.¹⁰ При аденокарциноми позитивна перитонеална цитология корелира със значим риск от рецидиви (OR 3.684; 95% CI 1.680-8.077, $p = 0.001$, $I^2 = 0\%$). При смесени аденосквамозни карциноми позитивна перитонеална цитология също корелира със значим риск от рецидиви (OR 9.667; 95% CI 2.132-43.829, $p = 0.003$, $I^2 = 0\%$). В едно проучване при сквамозни карциноми позитивна перитонеална цитология не корелира със значим риск от рецидиви (OR 1.701; 95% CI 0.172-16.780, $p = 0.649$, $I^2 = 0\%$).¹⁰

Друг метаанализ, базиран на 12 проучвания с 2817 пациенти, анализира ефекта на остатъчна стромална инвазия след проведено неoadювантно лечение (под 3 mm и над 3 mm) върху ОП.¹¹ Наличие на остатъчен тумор със стромална инвазия над 3 mm корелира с намалена ОП (HR 4.604; 95% CI 3.229-6.565, $p < 0.001$, $I^2 = 0\%$). Като цяло, наличие на каквато и да било остатъчна туморна компонента корелира с влошена ОП (HR 1.610; 95% CI 1.245-2.081, $p < 0.001$, $I^2 = 0\%$).¹¹

Според резултати от ретроспективно проучване върху 635 пациенти с КМШ наличие на перинеурална инвазия е свързано с влошена 5-годишна ОП (HR 1.548; 95% CI 1.029-2.33, $p = 0.036$) и влошена 5-годишна ПББ (HR 1.6; 95% CI 1.127-2.272, $p = 0.009$).¹² Обзор, посветен на перинеурална инвазия, демонстрира наличие на известни противоречия в прогностичното ѝ значение за ОП и ПБП.¹³

Според ретроспективно проучване върху 1291 пациенти, лекувани за локално авансирал КМШ, параметриално засягане е сигнификантно свързано с общата 5-годишна преживяемост (HR 2.071; 95% CI 1.716-2.499, $p < 0.001$).¹⁴ Сигнификантно корелиращи с обща 5-годишна преживяемост са също и лимфносъдова инвазия (HR 0.598; 95% CI 0.439-0.814, $p = 0.001$), степен на малигненост (G) (HR 1.496; 95% CI 1.194-1.874, $p < 0.001$), клиничен стадий по FIGO (HR 1.391; 95% CI 1.276-1.516, $p < 0.001$) и хистологичен вариант (HR 1.723; 95% CI 1.228-2.416, $p = 0.002$).¹⁴

РІСО 3.

Метаанализ върху 42 проучвания, обхващащ 581 пациенти с НЕК на маточна шийка, демонстрира позитивност за synaptophysin в 84.84% (95% CI 79.41-90.27%), CD56 – в 84.53% (95% CI 79.43-89.96%), неврон-специфична енолаза (NSE) – в 77.94% (95% CI 69.13-86.76%) и chromogranin A (CgA) – в 72.90% (95% CI 67.40-78.86%).¹⁵ Според

Gurubalan G, et al. потвърждаване на диагноза за НЕК изисква поне два позитивни невроендокринни маркера.¹⁶ В цитирания метаанализ авторите установяват едновременно позитивност за synaptophysin и CD56 в 87.75% (95% CI 82.03-93.87), за synaptophysin и NSE в 70.92% (95% CI 50.50-87.68), за synaptophysin и CgA в 65.65% (95% CI 53.33-76.98), за CD56 и NSE в 64.09% (95% CI 43.38-84.79), за NSE и CgA в 59.55% (95% CI 45.53-72.81) и за CD56 и CgA в 50.98% (95% CI 40.52-61.39%), при показатели за хетерогенност $I^2 = 76.7\%$, $p < 0.05$ и Egger's test ($p > 0.05$).¹⁵

Съгласно обобщени данни ИХХ-изследване на Ki-67 при НЕК на маточна шийка има роля за определяне на хистологичния вариант на тумора. Като НЕТ се приема лезия, експресираща съответен имунопрофил и притежаваща съответна морфология. В случаи, при които митотичният индекс е < 2 митози/10 HPF и/или Ki-67 индексът е 2% или по-малко, се приема НЕТ първа степен (G1); в случаи, при които митотичният индекс е между 2 и 20 митози/10 HPF и/или Ki-67 индексът е между 3% и 20%, се приема НЕТ втора степен (G2); в случаи, при които митотичният индекс е над 20 митози/10 HPF и/или Ki-67 индексът е над 20%, но не се наблюдава морфология на едро- или дребноклетъчен НЕК, се приема НЕТ трета степен (G3), а ако са налице белези на едро- или дребноклетъчен карцином, случаят се приема за съответен НЕК. По правило Ki-67 се отчита като брой позитивни

клетки на 500 оценени туморни клетки в зони на най-голям брой позитивни туморни клетъчни ядра.¹⁷

В систематичен преглед описаните към 2018 г. случаи на НЕК на маточна шийка възлизат на 3538, като от тях 80.4% са дребноклетъчни, 12.0% са едроклетъчни карциноми и 7.6% са всички останали (други).¹⁸ Трябва да се визира фактът, че ТТФ-1 се позитивира при част от НЕК на маточна шийка и не може да разграничи

надеждно първични тумори от метастази от белодробен невроендокринен дребноклетъчен карцином, като се обсъжда възможността за използване на панел от маркери за разграничаване на първична локализация маточна шийка и бял дроб.^{7, 19} Като цяло се приема, че ТТФ-1-позитивността при НЕК на маточна шийка е по-слаба отколкото при белодробен дребноклетъчен невроендокринен карцином.²⁰

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При инвазивен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да обсъждат изследване на PD-L1 като прогностичен и предиктивен маркер [високо качество на доказателства].

PICO 2

При карцином на маточна шийка онкопатолозите трябва да изследват и да отразяват в хистологичния отговор туморни характеристики като хистологичен вариант, степен на злокачественост, стадий и линеен размер на туморите, статус на лимфни възли, дълбочина на стромална инвазия, наличие на лимфносъдова инвазия, засягане на параметри и резекционни линии и неврална инвазия [високо качество на доказателства].

При карцином на маточна шийка клиницистите трябва да обсъждат изследване на перитонеална цитология, предимно при адено- и аденосквамозни карциноми [високо качество на доказателства].

СИЛНА	PICO 3 При невроендокринен карцином на маточна шийка онкопатологът трябва да изследва панел от имунохистохимични маркери за определяне на невроендокринния характер на тумора, като се препоръчва наличие на поне два позитивни невроендокринни маркера (CgA, SYN, CD 56, NSE) плюс Ki-67 [умерено качество на доказателства]. За разграничаване между дребноклетъчен невроендокринен карцином на маточна шийка и на бели дробове онкопатологът трябва да се базира на комплексна интерпретация на панел от маркери плюс всички образни и клинични данни [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	PICO 1 При дребноклетъчен невроендокринен карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да обсъждат изследване на PD-L1, HER2, EGFR в контекста на клинични проучвания [ниско качество на доказателства].

	<i>При неоплазми на маточната шийка с морфологични характеристики, сходни с невроендокринни, е уместно имунохистохимично изследване с цел верификация и определяне на степен на малигненост или отхвърляне на невроендокринна характеристика.</i>
---	--

ИЗТОЧНИЦИ

1. Lin J, Albers AE, Qin J, et al. Prognostic significance of overexpressed p16INK4a in patients with cervical cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (9): e106384. doi: 10.1371/journal.pone.0106384. PMID: 25188353; PMCID: PMC4154680.
2. Liu R, He X, Li Z. Positive clinical outcomes following therapy with programmed cell death protein 1/programmed cell death ligand 1 inhibitors in neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1029598. doi: 10.3389/fphar.2022.1029598.
3. Salvo G, Meyer L A, Gonzales NR, et al. Neuroendocrine cervical carcinomas: genomic insights, controversies in treatment strategies, and future directions: A NeCTuR study. *Intern J Gynecol Cancer* 2025; 35 (3): 101639, <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101639>.
4. Chuang LT, Temin S, Berek JS, et al. Stratified guideline expert panel management and care of patients with invasive cervical cancer: ASCO resource-stratified guideline rapid recommendation update. *JCO Glob Oncol* 2022; 8: e2200027. doi: 10.1200/GO.22.00027.



5. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-line Pembrolizumab + Chemotherapy versus Placebo + chemotherapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: Final overall survival results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol* 2023; 41 (36): 5505-5511. doi: 10.1200/JCO.23.00914. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37910822.
6. Hu T, Wan X, Wu H, et al. Predictive values of PD-L1 expression for survival outcomes in patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ginekol Pol* 2022; 93 (10): 767-774. doi: 10.5603/GPa.2022.0071. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35984342.
7. 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): 462. doi: 10.3390/jpm14050462. PMID: 38793044; PMCID: PMC11122604.
8. Huang B, Cai J, Xu X, et al. High-grade tumor budding stratifies early stage cervical cancer with recurrence risk. *PLoS ONE* 2016; 11 (11): e0166311. doi:10.1371/journal.pone.0166311
9. Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, et al. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: A SEER population study. *BMC Cancer*. 2007; 7: 164. doi: 10.1186/1471-2407-7-164. PMID: 17718897; PMCID: PMC1994954.
10. Yoon SH, Kim SN, Shim SH, et al. The impact of positive peritoneal cytology on prognosis in patients with cervical cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2015; 113 (4): 595-602. doi: 10.1038/bjc.2015.266. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26225551; PMCID: PMC4647682.
11. Zannoni GF, Travaglino A, Raffone A, et al. Depth of stromal invasion as the most prognostically relevant regression system in locally advanced cervical cancer after neoadjuvant treatment: A systematic review and meta-analysis grading. *Diagnostics* 2021; 11 (10): 1772. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101772>.
12. Chen X, Duan H, Chen C, Zhao H, et al. Perineural invasion in cervical cancer: A multicenter retrospective study. *Eur J Surgical Oncol* 2024; 50 (6): 108313. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108313>.
13. Chen G, Sun H, Chen Y, et al. Perineural invasion in cervical cancer: A hidden trail for metastasis. *Diagnostics* 2024; 14: 1517. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14141517>.
14. Gallardo-Alvarado L, Cantú-de León D, Ramirez-Morales R, et al. Tumor histology is an independent prognostic factor in locally advanced cervical carcinoma: A retrospective study. *BMC Cancer* 2022; 22 (1): 401. doi: 10.1186/s12885-022-09506-3. Erratum in: *BMC Cancer* 2022; 22 (1): 422. doi: 10.1186/s12885-022-09545-w. PMID: 35418030; PMCID: PMC9006627.
15. Huang R, Yu L, Zheng C, et al. Diagnostic value of four neuroendocrine markers in small cell neuroendocrine carcinomas of the cervix: A meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 14975. doi: 10.1038/s41598-020-72055-x. PMID: 32917946; PMCID: PMC7486403.
16. Gurubalan G, Parwaiz A, Ajit S, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma with adenocarcinoma and high grade squamous intraepithelial neoplasia of the cervix. *Autops Case Rep* 2023; 13: e2023452. doi: 10.4322/acr.2023.452. PMID: 38034519; PMCID: PMC10688200.
17. Tabouri S, Azzouz N, Zeroual S, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: a case report and literature Review. *J Clin Med Re* 2024; 702. doi: 10.71010/2835-9496/AJC-MR-172.
18. 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. PMID: 29728073; PMCID: PMC5935948.
19. Liu H, Zhang Y, Chang J, et al. Differential expression of neuroendocrine markers, TTF-1, p53, and Ki-67 in cervical and pulmonary small cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (30): e11604. doi: 10.1097/MD.00000000000011604.
20. Zhang X, Li M, Zhang G, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: A comprehensive clinicopathologic study and literature review: *Gynecol Obstet Clin Med* 2023; 3: 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.gocm.2023.07.003>.

2. 4. МОЛЕКУЛЯРНО ПРОФИЛИРАНЕ

Любомир БАЛАБАНСКИ

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

PICO 1. При здрави жени изследване с полимеразна верижна реакция (PCR) за детекция и генотипиране на човешки папиломавирус (HPV) демонстрира ли полза за оценка на риск от карцином на маточна шийка (КМШ)?

PICO 2. При пациенти с цервикална интраепителна неоплазия (CIN) или с КМШ провеждане на PCR-изследване за наличие и генотипиране на HPV демонстрира ли прогностична стойност за хода на болестта?

PICO 3. При здрави жени полигенна оценка на риск (PRS) от КШМ демонстрира ли възможност за стратификация на рискови групи и персонализирана препоръка за HPV-скрининг и за ваксинация?

PICO 4. При жени без установен КМШ изследване на определени микроРНК-и (miRNA) демонстрира ли надеждна възможност за ранна диагностика на прединвазивни интраепителни лезии и КМШ?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Метаанализ от *Melnikow et al.* (2018) включва 8 рандомизирани контролирани проучвания (с общо 410 556 участници), 5 кохортни проучвания (402 615 участници) и един метаанализ с индивидуални данни (176 464 участници).^{1,2} Проучванията се различават по честота

на скрининг, брой кръгове и използвани протоколи. Авторите установяват, че при първичен скрининг с високорисков HPV (hrHPV) 4 проучвания последователно показват по-висока честота на откриване на тежки предракови лезии (CIN 3+) в първи кръг със стойности на относителен риск (RR) от 1.61 до 7.46. В четири проучвания,



оценяващи комбиниран подход (котестинг: HPV + цитология), не се установява значима разлика в откриването на CIN 3+ в първи кръг, като кумулативните RR за два кръга варират от 0.91 до 1.13. Фалшиво положителни резултати са по-чести при PCR-базиран HPV скрининг (6.6-7.4%), отколкото при цитология (2.6-6.5%). При котестинг процентът достига до 19.9% в сравнение с 10.9% при цитология. Метаанализ с индивидуални данни от 5 проучвания показва, че HPV-скрининг чрез PCR води до значимо по-нисък риск от развитие на инвазивен КМШ в сравнение само с цитология (RR 0.60; 95% CI 0.40-0.89). Заключение на авторите е, че скрининг чрез PCR изследване на високорискови HPV, включително и като част от котестинг, води до по-висока ранна откриваемост на предракови лезии и по-нисък риск от инвазивен карцином в сравнение със скрининг само с цитология, но е свързан с по-високи нива на фалшиво положителни резултати и честота на колпоскопии.

Европейското дружество по гинекологична онкология (ESGO) препоръчва интегриране на HPV генотипиране в скрининга и проследяването на КМШ.³ Идентифициране на инфекции с HPV типове 16 и 18 може да помогне да се определи кои жени са изложени на по-висок риск от цервикална интраепителна неоплазия степен 3 или по-лоша (CIN 3+), като по този начин информира за необходимост

от колпоскопия. Генотипиране на HPV, особено за високорискови типове като HPV 16 и 18, се препоръчва за стратифициране на рискови нива на пациенти и насочване за клинични решения. Ръководство на ASCO предоставя специфични препоръки за HPV-генотипиране, особено за високорискови типове HPV 16 и 18, в контекста на скрининг и лечение на КМШ. Ръководството одобрява използване на ДНК-тестване на HPV като основен метод за скрининг. По правило HPV-типичане се препоръчва за лица от следните възрастови групи: (i) между 25-65 години веднъж на всеки 5 години; (ii) между 30-65 години веднъж на 10 години при два последователни отрицателни теста на 5-годишни интервали.

PICO 2.

Метаанализ от *Clifford et al.* включва 8594 случая на плоскоклетъчен КМШ (включително 2725 с неспецифицирана хистология), както и 4338 случая на високостепенна интраепителна неоплазия (HSIL).¹ От тях 1733 са докладвани като CIN 2/3, 1824 – като CIN 3, 729 – като CIN 2 и 52 – като КМШ (87.6%) в сравнение с тези с HSIL (84.2%) – съотношение КМШ:HSIL = 1.04 (95% CI 1.03-1.06). Случаи с HPV 16 са най-чест тип и при двата вида лезии – 54.3% при плоскоклетъчен карцином (SCC) и 45.0% при HSIL, но е по-разпространен при SCC – съотношение 1.21 (95% CI 1.16-1.26). Също и HPV 18 е по-чест при

SCC (12.6%) в сравнение с HSIL (7.0%), със съотношение 1.79 (95% CI 1.56-2.10). Случаи с HPV 45 са свързани със съотношение 1.85 (95% CI:1.35-2.91), сходно с това на HPV 18. Всички останали високорискови типове HPV, включени в анализа, имат съотношения между 0.1 и 0.6. На база на метаанализа може да се заключи, че в световен мащаб индивиди с HSIL, инфектирани с HPV 16, 18 или 45, имат значимо по-голяма вероятност от прогресия към плоскоклетъчен карцином в сравнение с инфекция с други високорискови типове HPV.

В друг метаанализ на общо 85 проучвания, използващи PCR-базирана HPV-детекция, е направена оценка на разпространението на HPV при инвазивен КМШ.⁵ Най-често срещаните HPV-типове са подредени по низходяща честота на разпространение: HPV 16, 18, 45, 31, 33, 58, 52, 35, 59, 56, 6, 51, 68, 39, 82, 73, 66 и 70. При КМШ преобладаващ тип е HPV 16 (46-63%), следван от HPV 18 (10-14%), HPV 45 (2-8%), HPV 31 (2-7%) и HPV 33 (3-5%) във всички региони, с изключение на Азия, където HPV типове 58 (6%) и 52 (4%) са идентифицирани по-често. При аденокарциноми разпространението на HPV е значително по-ниско (76.4%) отколкото при плоскоклетъчен КМШ (87.3%), а HPV 18 е преобладаващ тип във всеки регион (37-41%), следван от HPV 16 (26-36%) и HPV 45 (5-7%). По-голяма част от КМШ е свързана с HPV 16 или 18 във всички региони, но приблизително една четвърт

от всички случаи са свързани с един от 16 други типа HPV, като тяхното разпределение варира.

Пореден метаанализ на 13 проучвания с пациентки с КМШ, със или без HPV тип 16/18 инфекция, демонстрира, че носителство на инфекция с HPV 16 няма въздействие върху обща преживяемост (ОП) (HR 0.76; 95% CI 0.37-1.54, $p = 0.44$), за разлика от инфекция с HPV 18, при която се наблюдават по-лоши резултати за ОП (HR 1.66; 95% CI 1.28-2.17, $p = 0.0001$), преживяемост без болест (ПББ) (HR 2.10; 95% CI 1.73-2.54, $p < 0.0001$) и преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 2.97; 95% CI 1.69-5.23, $p = 0.00012$) в сравнение с тези, които не са заразени с HPV18.⁶

Друг метаанализ (WHO EMRO) обобщава всички налични данни за разпространение и генотипи на HPV при жени с атипични сквамозни клетки с неопределено значение (ASCUS), CIN 1-3 или плоскоклетъчни интраепителни лезии с ниска и висока степен (съотв. LSIL и HSIL) и инвазивен КМШ в страни от източно-средиземноморски регион.⁷ Метаанализът включва 5990 случая на предраков стадий и на КМШ. Общото разпространение на HPV е 85.4% при жени съотв. с инвазивен КМШ, 71.3% при CIN 2-3 или HSIL, 59.2% при CIN 1 или LSIL и 34.8% при ASCUS. Наличие на HPV 16 е най-често срещано, последвано от HPV 18, представляващ съответно 58% и 16.5% в слу-



чаите на КМШ. Данните показват, че създаване на всеобхватни скринингови програми и включване на ваксини срещу HPV в национални програми за ваксиниране в страните от EMRO ще предотврати над 74.5% от цервикална неоплазия.

PICO 3.

Метаанализ, обхващащ множество геномни асоциативни проучвания (GWAS) след 2011 г., идентифицира следните рискови алели, асоциирани с риск от КМШ в Кавказка популация: rs138446575-T (OR 2.39) в ген *TTC34*; rs73728618-T (OR 1.48) в ген *HLA-DQA1*; rs3130196-C (OR 1.4) в ген *HLA-DPBI*; rs2516448-T (OR 1.39 и 1.44) в ген *MICA*. Метаанализът идентифицира и следните протективни алели: rs9271898-A (OR 0.64) и rs9272143-C (OR 0.65) между гени *HLA-DRB1* и *HLA-DQA1* и rs55986091-A (OR 0.66) в ген *HLA-DQB1*.⁸

За по-точно определяне на ролята на еднонуклеотидни полиморфизми (SNP), асоциирани с КМШ, друг метаанализ обобщава 167 асоциативни проучвания и идентифицира 42 генетични варианта, категоризирани в три рискови модела (алелен, доминантен и рецесивен ефект). Вариантът rs1048943 (*CYP1A1* A4889G) носи най-висок риск от КМШ в модела на алелния ефект (OR 1.83; 95% CI 1.57-2.13).⁹

Направен е систематичен преглед и метаанализ на 49 проучвания с цел да се оцени ролята на друг полиморфизъм – TP53:Arg72Pro и

HPV-статуса върху инициране, прогресия и развитие на КМШ.¹⁰ Лица, позитивни на HPV и носители на TP53:Arg72 алел, имат значително по-висока вероятност за прогресия от SIL до КМШ (OR 1.37; 95% CI 1.15-1.62, $p < 0.001$). Подобна корелация не се наблюдава при HPV-отрицателни лица. Проучването демонстрира, че конкретният полиморфизъм в TP53 (Arg72Pro) не е пряко свързан с абсолютен риск от КМШ, но е свързан конкретно с прогресиране на SIL до КМШ само при наличие на HPV-инфекция.

Друг GWAS метаанализ, включващ 9229 случаи с КМШ и 490304 контроли, приоритизира следните кандидат гени за асоциираност с КМШ: *PAX8/PAX8-AS1*, *LINC00339*, *CDC42*, *CLPTM1L*, *HLA-DRB1* и *GSDMB*. На база на изследването е изработен модел за полигенна оценка на риска (HR 3.1; 95%CI 1.7-5.6).¹¹ Въпреки това подобни генетични тестове все още не са част от рутинната диагностична практика.

PICO 4.

МикроРНК-и (miRNA) са клас некодиращи РНК-молекули с големина от 18-23 нуклеотида, които играят ключова роля в регулиране то на различни физиологични и патологични механизми чрез инхибиране или деградация на целеви гени. Поради отделянето на miRNA в различни телесни течности те могат да служат като информативни биомаркери за различни видове рак, включително и за КМШ.

Множество кохортни проучвания установяват диференциална експресия на някои miRNA при сравнение на профили между пациенти с CIN или КМШ и здрави контроли.¹³ Метаанализ на *Jiang et al.* (2020), включващ 50 проучвания с общо 5908 пациенти и 4819 здрави контроли, отчита обещаващи статистически параметри в полза на miRNA като диагностични биомаркери за CIN и КМШ – комбинирана чувствителност от 0.81 (95% CI 0.77-0.85), специфичност от 0.86 (95% CI 0.83-0.89) и диагностичен OR от 27 (95% CI 17-44).¹⁴ Авторите заключват, че някои специфични циркулиращи miRNA имат потенциал да бъдат обещаващи неинвазивни диагностични биомаркери за CIN и ранен КМШ, но ролята им трябва да бъде потвърдена чрез по-мощабни проучвания.

По-скорошен метаанализ от *Li et al.* (2024) включва общо 1817 пациенти с КМШ и 1731 здрави контроли от 24 различни проучвания, от които 19 се фокусират върху една специфична miRNA, а останалите 5 – върху по-голям брой miRNA.¹⁵ При единични miRNA се наблюдават следните диагностични показатели: чувствителност

от 0.77 (95% CI 0.71-0.82), специфичност от 0.79 (95% CI 0.70-0.87) и диагностичен OR от 12.82 (95% CI 6.80-24.17), докато при панели, включващи повече miRNA, статистическите параметри се повишават с чувствителност от 0.78 (95% CI 0.68-0.86), специфичност от 0.85 (95% CI 0.78-0.90) и диагностичен OR от 19.76 (95% CI 10.13-38.54). Авторите определят като високоспецифични за диагностициране на CIN и КМШ биомаркерите *miR-9* и *miR-192*, за които се наблюдават повишени нива на експресия при пациенти в сравнение с контроли.

Друг метаанализ от *Ssedyabane et al.* (2024) също установява, че няколко miRNA с повишена експресия (upregulation) – *miR-205*, *miR-21*, *miR-192* и *miR-9* – показват най-високи статистически параметри за диагностична точност при идентифициране на индивиди както с CIN, така и с КМШ.¹⁷ Въпреки това авторите заключават, че са необходими по-голям брой проучвания преди приложение на подобни miRNA-панели в рутинната клинична практика.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	PICO 1 При жени на възраст от 25 до 65 години клиницистите трябва да препоръчват ДНК генотипиране на HPV за високорискови типове на интервали от няколко години според други хистологични и молекулярни изследвания с цел превенция на прекурсорни лезии и карцином на маточна шийка [умерено качество на доказателства]. PICO 2 При пациентки с цервикална интраепителна неоплазия или с инвазивен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да обсъждат ДНК-генотипиране на HPV за високорискови типове с прогностична цел [умерено качество на доказателства].
	PICO 3 При здрави жени клиницистите биха могли да обсъждат полигенна оценка на риск (PRS) от карцином на маточната шийка с цел индивидуална оценка и персонализирана препоръка за профилактика и превенция в рамките на клинични проучвания [много ниско качество на доказателства]. PICO 4 При здрави жени клиницистите биха могли да обсъждат изследване на експресия на някои микроРНК-и (miRNA) с цел ранна диагностика на цервикална интраепителна неоплазия или карцином на маточна шийка [ниско качество на доказателства].
	■ <i>PCR-базирани генетични изследвания за детекция и генотипиране на HPV трябва да се извършват в акредитирани генетични лаборатории, които провеждат системен външен контрол на качество от обучени специалисти.</i> ■ <i>Използваните PCR-китове за HPV-детекция трябва да са клинично валидирани и одобрени за молекулярна диагностика (CE-IVD).</i>

ИЗТОЧНИЦИ

1. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 89 (1): 101-105. doi: 10.1038/sj.bjc.6601024
2. Arbyn M, Simon M, Peeters E, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27 (8): 1083-1095. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.031
3. ESGO Guidelines and Quality Indicators. Cervical cancer. Pocket guidelines. 2023. https://www.esgo.org/media/2019/03/Pocket-Guidelines_Cervical-cancer_June2023.pdf.
4. Shastri SS, Temin S, Almonte M, et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline Update. *JCO Glob Oncol* 2022; 8: e2200217. doi: 10.1200/GO.22.00217
5. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88 (1): 63-73. doi: 10.1038/sj.bjc.6600688
6. Xu Y, Qiu Y, Yuan S, et al. Prognostic implication of human papillomavirus types in cervical cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Infect Agent Cancer* 2020; 15 (1): 66. doi: 10.1186/s13027-020-00332-5
7. Shoja Z, Farahmand M, Hosseini N, et al. A meta-analysis on human papillomavirus type distribution among women with cervical neoplasia in the WHO eastern mediterranean region. *Intervirology* 2019; 62 (3-4): 101-111. doi: 10.1159/000502824
8. Vinokurov MA, Mironov KO, Korchagin VI, et al. Genetic polymorphism associated with cervical cancer: A systematic review. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol* 2022; 99 (3): 353-361. doi: 10.36233/0372-9311-251
9. Wang S, Sun H, Jia Y, et al. Association of 42 SNPs with genetic risk for cervical cancer: An extensive meta-analysis. *BMC Med Genet* 2015; 16: 25. doi: 10.1186/s12881-015-0168-z
10. Habbous S, Pang V, Eng L, et al. p53 Arg72Pro polymorphism, HPV status and initiation, progression, and development of cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (23): 6407-6415. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1983
11. Koel M, Vösa U, Jöeloo M, et al. GWAS meta-analyses clarify the genetics of cervical phenotypes and inform risk stratification for cervical cancer. *Hum Mol Genet* 2023; 32 (12): 2103-2116. doi: 10.1093/hmg/ddad043
12. Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev* 2011; 91 (3): 827-887. doi: 10.1152/physrev.00006.2010
13. Lv A, Tu Z, Huang Y, et al. Circulating exosomal miR-125a-5p as a novel biomarker for cervical cancer. *Oncol Lett*. 2021; 21 (1): 54. doi: 10.3892/ol.2020.12316
14. Jiang Y, Hu Z, Zuo Z, et al. Identification of circulating microRNAs as a promising diagnostic biomarker for cervical intraepithelial neoplasia and early cancer: A meta-analysis. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 4947381. doi: 10.1155/2020/4947381
15. Li Y, Zhu L, Zhu C, et al. Circulating micrornas as potential diagnostic biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Discov Oncol* 2024; 15 (1): 189. doi: 10.1007/s12672-024-01028-7
16. Farzanehpour M, Mozhgani SH, Jalilvand S, et al. Serum and tissue miRNAs: Potential biomarkers for the diagnosis of cervical cancer. *Virol J* 2019; 16 (1): 116. doi: 10.1186/s12985-019-1220-y
17. Ssedyabane F, Obuku EA, Namisango E, et al. The diagnostic accuracy of serum and plasma microRNAs in detection of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol Rep* 2024; 54: 101424. doi: 10.1016/j.gore.2024.101424

3

Стадиране



3

СТАДИРАНЕ

3. 1. СТАДИРАНЕ

Димитър КАЛЕВ

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

PICO 1. При пациенти с карцином на маточна шийка (КМШ) кои са критериите за стадиране според TNM-класификацията на American Joint Committee on Cancer (AJCC) и FIGO стадиращата система на International Federation of Gynecology and Obstetrics?

PICO 2. При пациенти с КМШ в стадии IB1-IIIb (FIGO 2009) прекласифициране към стадий IIIC (FIGO 2018) корелира ли с прогноза за преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

За стадиране на КМШ е уместно да се използват едновременно две класификации: 9-та редакция на TNM-класификацията на AJCC от 2011 г. и ревизираната FIGO стадираща система от 2018 г.

Стадиите по FIGO се основават на клинично стадиране; под-катеориите на стадий I са патоанатомични, включващи хистологично изследване на маточната шийка. TNM-стадиите се ос-

новават на клинична и/или патоанатомична класификация. По правило определенията за категориите T, N и M съответстват на стадиите по FIGO, затова двете системи се представят паралелно за сравнение.

Анатомични подлокализации

1. Ендоцервикс (C53.0)
2. Екзоцервикс (C53.1)

Регионални лимфни възли

Регионалните лимфни възли са парацервикални, параметриални, хипогастрични (вътрешни илиачни, obturatorни), общи и външни илиачни, пресакрални, латерални сакрални и парааортални възли.

TNM/FIGO клинична класификация

T – първичен тумор

T категории (AJCC v. 9, 2021)	FIGO стадии (2018)	Определение
TX		Първичният тумор не може да бъде оценен
T0		Няма доказателство за първичен тумор
Tis		Карцином <i>in situ</i> (преинвазивен карцином)
T1	I	Тумор, ограничен в маточна шийка (абстрахирайки се от разпространение към тяло на матка)
T1a	IA	Инвазивен карцином, диагностициран само микроскопски; стромална инвазия с максимална дълбочина < 5.0 mm, измерена от основата на епитела; въвличане на съдово (венозно или лимфно) пространство не влияе на класификацията
T1a1	IA1	Измерена стромална инвазия с дълбочина < 3.0 mm

T категории (AJCC v. 9, 2021)	FIGO стадии (2018)	Определение
T1a2	IA2	Измерена стромална инвазия ≥ 3.0 mm и < 5.0 mm
T1b	IB	Инвазивен карцином с измерена дълбочина на инвазия ≥ 5 mm (по-голяма от стадий IA), ограничена в маточна шийка
T1b1	IB1	Инвазивен карцином с ≥ 5 mm дълбочина на стромална инвазия и < 2 cm в най-големия си размер
T1b2	IB2	Инвазивен карцином с 2 cm до ≤ 4.0 cm в най-големия си размер
T1b3	IB3	Инвазивен карцином с > 4.0 cm в най-големия си размер
T2	II	Тумор, разпространяващ се отвъд матка, но не към тазова стена или към долна трета на влагалище
T2a	IIA	Въвличането е ограничено до горни две трети на влагалище, без инвазия на параметриум
T2a1	IIA1	Инвазивен карцином < 4.0 cm в най-големия си размер
T2a2	IIA2	Инвазивен карцином ≥ 4.0 cm в най-големия си размер
T2b	IIB	Тумор с инвазия на параметриум, но не до тазова стена

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



СОНМ – МОРЕ 2025

Т категории (AJCC v. 9, 2021)	FIGO стадии (2018)	Определение
T3	III	Тумор, въвличащ долна трета на влагалище и/или разпространяващ се към тазова стена, и/или причиняващ хидронефроза или афункция на бъбрек, и/или ангажиране на таз и/или парааортални лимфни възли
T3a	IIIA	Тумор, въвличащ долна трета на влагалище, без разпространение към тазова стена
T3b	IIIB	Тумор, разпространяващ се към тазова стена и/или причиняващ хидронефроза или афункция на бъбрек
T3c	IIIC	Въвличане на таз и/или парааортални лимфни възли, независимо от размер и обхват на тумора (с обозначение г [образна диагностика] и р [патология])
T4	IV	Карцином, разпространяващ се извън истинския таз или въвличащ (доказано с биопсия) лигавица на пикочен мехур или ректум (булозен оток не е критерий за причисляване към стадий IV)
	IVA	Разпространяване към съседни тазови органи
	IVB	Разпространяване към далечни органи

N – регионални лимфни възли		
N категории (AJCC v. 9, 2021)	FIGO стадии (2018)	Определение
NX		Регионални лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0		Няма метастази в регионални лимфни възли
N0 (i+)		Изолирани туморни клетки в регионален лимфен възел(и) ≤ 0.2 mm или единични клетки или кластери от клетки (≤ 200 клетки) в един напречен срез на лимфен възел
N1	IIIC1	Метастази само в тазови регионални лимфни възли
N1mi	IIIC1	Метастази в тазови регионални лимфни възли > 0.2 mm, но ≤ 2.0 mm в най-големия си размер
N1a	IIIC1	Метастази в тазови регионални лимфни възли > 2.0 mm
N2	IIIC2	Метастази в парааортални регионални лимфни възли, със или без позитивни тазови лимфни възли
N2mi	IIIC2	Метастази в парааортални регионални лимфни възли > 0.2 mm, но ≤ 2.0 mm в най-големия си размер, със или без позитивни тазови лимфни възли

N категории (AJCC v. 9, 2021)	FIGO стадии (2018)	Определение
N2a	IIIC2	Метастази в парааортални регионални лимфни възли > 2 mm, със или без позитивни тазови лимфни възли

М – далечни метастази

M категории (AJCC v. 9, 2021)	FIGO стадии (2018)	Определение
M0		Няма далечни метастази
M0(i+)		Изолирани туморни клетки, открити в костен мозък с морфологични техники; при неморфологични оценки се използва <i>mol</i> в допълнение към M0, напр. M0(mol+)
cM1	IVB	Далечни метастази: включват метастази в ингвинални лимфни възли, интраперитонеална болест, бял дроб, черен дроб или кости; изключват: метастази в тазови или парааортални лимфни възли или влагалище
pM1	IVB	Микроскопски потвърдени далечни метастази: включва метастази в ингвинални лимфни възли, интраперитонеална болест, бял дроб, черен дроб или кости; изключват: метастази в тазови или парааортални лимфни възли или влагалище

pTNM патоанатомична класификация

Категориите pT и pN съответстват на категориите T и N. Хистологичното изследване на материал от тазова лимфаденектомия обикновено включва 10 или повече лимфни възли. Ако в изследваните възли не са открити метастази, но броят им е по-малък от обичайно изследвания, се определя категория pN0.

Стадии

Стадий	T-категория	N-категория	M-категория
Стадий I	T1	N0	M0
Стадий IA	T1a	N0	M0
Стадий IA1	T1a1	N0	M0
Стадий IA2	T1a2	N0	M0
Стадий IB	T1b	N0	M0
Стадий IB1	T1b1	N0	M0
Стадий IB2	T1b2	N0	M0
Стадий IB3	T1b3	N0	M0
Стадий II	T2	N0	M0
Стадий IIA	T2a	N0	M0
Стадий IIA1	T2a1	N0	M0
Стадий IIA2	T2a2	N0	M0

Стадий	Т-категория	N-категория	M-категория
Стадий IB	T2b	N0	M0
Стадий III	T3	N0	M0
Стадий IIIA	T3a	N0	M0
Стадий IIIB	T3b	Всяко N	M0
Стадий IIIC1	TX, T0, T1-T3	N1	M0
Стадий IIIC2	TX, T0, T1-T3	N2	M0
Стадий IVA	T4	Всяко N	M0
Стадий IVB	Всяко T	Всяко N	M1

PICO 2.

Систематичен преглед и метаанализ на 25 ретроспективни проучвания с 82 954 пациенти изследва миграцията на стадия при КМШ към стадий IIIC според системата за стадиране FIGO 2018 г., резултатите от преживяемостта и прогностичните фактори, влияещи върху стадий IIIC1.³ Резултатите показват, че 18% (95% CI 0.14-0.22, $p = 0.000$, $I^2 = 91.5\%$) от пациентите в стадий IB1 по FIGO 2009 са прекласифицирани като стадий IIIC във FIGO 2018. Пропорциите за други стадии, преминаващи към IIIC във FIGO 2018, са както следва: 33% за стадий IB2 (95% CI 0.23-0.44, $p = 0.000$, $I^2 = 93.8\%$), 22% за IIA1 (95% CI 0.11-0.34, $p = 0.000$, $I^2 = 87.5\%$), 37% за IIA2 (95% CI 0.24-

0.50, $p = 0.000$, $I^2 = 46.0\%$), 40% за IIB (95% CI 0.26-0.54, $p = 0.000$, $I^2 = 97.1\%$), 32% за IIIA (95% CI 0.10-0.54, $p = 0.005$, $I^2 = 72.5\%$) и 52% за IIIB (95% CI 0.27-0.77, $p = 0.000$, $I^2 = 98.4\%$). Метаанализът демонстрира достоверно снижение на обща преживяемост (ОП) (HR 3.10; 95% CI 1.92-4.99, $p = 0.000$, $I^2 = 96.4\%$) и преживяемост без болест (ПББ) (HR 3.71; 95% CI 2.46-5.61, $p = 0.017$, $I^2 = 21.0\%$) в стадий IIIC2 в сравнение със стадий IIIC1. От друга страна, липсва достоверна разлика в преживяемост без прогресия (ПБП) между стадии IIIC2 и IIIC1 (HR 2.89; 95% CI 0.34-24.54, $p = 0.330$, $I^2 = 0.0\%$). Отчита се подобрена ОП в стадии IB1 (HR 0.53; 95% CI 0.35-0.80, $p = 0.003$, $I^2 = 0.0\%$) и IB2 (HR 0.61; 95% CI 0.43-0.85, $p = 0.004$, $I^2 = 0.0\%$) в сравнение със стадий IIIC1 и снижение в стадии IIB (HR 2.91; 95% CI 1.01-8.39, $p = 0.047$, $I^2 = 86.6\%$), IIIA (HR 1.96; 95% CI 1.78-2.17, $p = 0.000$, $I^2 = 0.0\%$) и IIIB (HR 1.56; 95% CI 1.04-2.35, $p = 0.031$, $I^2 = 71.6\%$). Не са наблюдавани статистически значими разлики в ОП за IB3 (HR 1.35; 95% CI 0.85-2.17, $p = 0.208$, $I^2 = 0.0\%$) и в ПББ за IIA (HR 1.60; 95% CI 0.67-3.82, $p = 0.290$, $I^2 = 0.0\%$) и IIB (HR 0.88; 95% CI 0.52-1.51, $p = 0.649$, $I^2 = 64.8\%$) в сравнение с IIIC1. Авторите заключават, че при рестадиране по FIGO 2018 е налице достоверна разлика в ОП за тумори в ранен стадий и липсва такава в авансирал стадий. Поради това някои критици поставят под въпрос основанието за категоризация на IIIC при авансирани стадии, под-

чертавайки, че новото стадиране не е променило терапевтичния план при тези пациенти. От друга страна обаче, пациенти, диагностицирани в стадий IIIС2, демонстрират различни резултати за преживяемост в сравнение с IIIС1, подчертавайки ефективността на FIGO 2018 за улавяне на вариации в резултатите между тазови и парааортални лимфни възли, осигуряващи прецизност при стадиране. Прецизирането на подгрупата с IIIС идентифицира размер на тумора над 4 см като прогностичен фактор за стадий IIIС1.

Друг систематичен преглед и метаанализ оценява разликата в резултатите за ОП и ПБП между стадий IIIС и стадии IIIА и IIIВ в системата за стадиране FIGO 2018.⁴ Анализирани са 10 ретроспективни кохортни проучвания, включващи 2113 (6.2%), 9812 (28.6%), 44 (0.1%), 10171 (29.7%), 11677 (34.1%) и 445 (1.3%) пациенти съотв. в ста-

дий IIIА, IIIВ, IIIА-В, IIIС, IIIС1 и IIIС2. В групата за ОП стадий IIIС/С1 демонстрира значимо по-добър резултат в сравнение със стадий IIIА (HR 0.62; 95% CI 0.41-0.93, $p = 0.022$; $I^2 = 92.9\%$) и IIIВ(A&B) (HR 0.56; 95% CI 0.44-0.71, $p < 0.001$, $I^2 = 94.0\%$). Липсва повишен риск от смъртност при стадий IIIС2 в сравнение със стадий IIIА и IIIВ(A&B). В групата за ПБП резултатът от FIGO 2018 стадий IIIС/С1 е подобен на стадий IIIА (HR 0.66; 95% CI 0.27-1.64, $p = 0.371$, $I^2 = 65.6\%$), но по-добър от стадий IIIВ(A&B) (HR 0.75; 95% CI 0.68-0.83, $p < 0.001$, $I^2 = 0.0\%$), а стадий IIIС2 демонстрира сходни резултати със стадий IIIА и IIIВ(A&B). Авторите заключават, че в системата за стадиране FIGO 2018 резултатите за преживяемостта в стадий IIIС не са по-лоши от тези на стадий IIIА и IIIВ, а стадий IIIС1 демонстрира достоверно по-добри резултати за ОП от стадии IIIА и IIIВ.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

За стадиране на карцином на маточна шийка клиницистите трябва да използват системата FIGO 2018 г. и Девета редакция на TNM-класификацията от 2021 г. [високо качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 2

При пациенти с карцином на маточна шийка, първоначално стадиран по FIGO 2009 като стадии IB1 до IIIB, клиницистите биха могли да обсъждат прекласифициране на стадия за риск от стратификация в стадий IIIC по FIGO 2018 с оглед прецизиране на регионално лимфно ангажиране, промяна в прогноза и терапевтични решения [много ниско качество на доказателства].



FIGO- и TNM-стадиране при карцином на маточна шийка е задължителна и фундаментална стратификация на пациентите в прогностичен и предиктивен аспект.

ИЗТОЧНИЦИ

1. 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: 287-298. doi: 10.3322/caac.21663. Available online at cancerjournal.com
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. Han L, Chen Y, Zheng A, Tan X, Chen H. Stage migration and survival outcomes in patients with cervical cancer at Stage IIIC according to the 2018 FIGO staging system: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2024; 14: 1460543. doi: 10.3389/fonc.2024.1460543
4. Zhang Y, Wang C H, Zhao Z Y, et al. Survival outcomes of 2018 FIGO stage IIIC versus stages IIIA and IIIB in cervical cancer: A systematic review with meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2024; 165 (3): 959-968. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15218>

3. 2. ОЦЕНКА НА ФУНКЦИОНАЛЕН ПЪРФОРМАНС СТАТУС

Димитър КАЛЕВ

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

PICO 1. Пациентски популации със снижен пърформанс статус (PS 2) и третирани със системна антитуморна терапия, сравнени с популации с добър PS (0-1), демонстрират ли достоверни разлики в полза за преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Систематичен преглед и метаанализ на 66 рандомизирани контролирани проучвания (фаза II/III) сравнява ползата на системна терапия (химиотерапия и таргетна) за обща преживяемост (ОП) и преживяемост без прогресия (ПБП) при 44511 пациенти, от които 25862 са с добър PS 0-1 и 16515 са със снижен PS 2.¹ Сравнителните резултати показват липса на подгрупови разлики между категориите с добър и снижен PS ($p = 0.68$, $I^2 = 0\%$). Обединеният коефициент на вероятност (HR) за преживяемост (ОП и ПБП) в двете подгрупи е съответно 0.65 (95% CI 0.61-0.70) и 0.67 (95% CI 0.62-0.72). Анализ на чувствителността, базиран на сравнение на добър и снижен PS поотделно за ОП и за ПБП, не показват разлика между двете групи, съответно $p =$

0.31 и $I^2 = 3.1\%$ за ОП и $p = 0.91$ и $I^2 = 0\%$ за ПБП. Липсва разлика между двете групи и в анализа за видове лекарствени интервенции – химиотерапия или таргетни агенти, съответно $p = 0.93$, $I^2 = 0\%$ и $p = 0.72$, $I^2 = 0\%$. Аналогично подгрупов анализ на орални или интравенозни терапии поотделно не показва достоверни разлики. Всички тумор-специфични анализи на проучвания за белодробен, колоректален, простатен и овариален карцином и карцином на гърда не показват значими разлики за двете подгрупи. Не се наблюдават подгрупови разлики при сравняване на нива на ECOG PS – 0 срещу 1 и срещу 2 ($p = 0.95$, $I^2 = 0\%$); обобщените HRs за ОП са съответно 0.80 (95% CI 0.65-0.99), 0.77 (95% CI 0.61-0.96) и 0.80 (95% CI 0.58-1.11). Не са демонстрирани подгрупови разлики за HR при сравняване поотделно на ОП и ПБП. Авторите

дискутират дали липсата на разлики в относителната ефективност между нивата на PS може да се обобщи извън популации с ECOG PS 2 поради това, че тези пациенти обикновено не са включени в изпитвания, т.е. подгрупите със снижен PS са силно повлияни от пациенти с ECOG PS 1 и могат да се считат за гранично нисък PS. Освен това, нито едно от включените проучвания не съобщава за анализ на токсичност в PS подгрупи, което води до несигурност дали PS корелира с различни нива на токсични лечебни ефекти. От друга страна, включващите критерии в протоколите и публикациите на онкологични проучвания съвпадат само в 44.0%, като популациите с ECOG PS са по-тесни в публикациите. Следователно е необходимо да се проведат допълнителни изследвания за лекарствена ефективност при пациен-

ти с по-високи степени на увреждане. Финално авторите заключават, че е невъзможно обобщение и дефинитивна констатация, според които PS няма отражение върху разликите в грижите за пациентите, но въз основа на извършения систематичен преглед и метаанализ липсва разлика в ползите от ефективността на анти туморни системни терапии, получени между нивата на PS 0, 1 и 2. С други думи, при липса на преки доказателства от конкретно изпитване решенията за лечение или финансиране на нови противоракови системни терапии не трябва да разчитат за диференциран ефект стриктно на PS. Допълнително авторите насърчават включване на пациенти с по-нисък PS в изпитвания, когато това е безопасно и осъществимо.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При пациенти с пърформанс статус 2 по ECOG клиницистите трябва да обсъждат приложение на системна противотуморна терапия (химио- или таргетна) със сравнима полза за преживяемост както при добър пърформанс статус [много ниско качество на доказателства].



- При всички пациенти с карцином на маточна шийка се извършва задължителна оценка на пърформанс статус по скалите на Karnofski или ECOG за описване на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежеднезната дееспособност на болните.
- При оценка на пърформанс статус трябва да се дискриминират симптоми на онкологичната болест от тези на придружаващи болести.
- Количествената оценка на пърформанс статус притежава и прогностична, и предиктивна стойности.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Cheng S, Qureshi M, Pullenayegum E, et al. Do patients with reduced or excellent performance status derive the same clinical benefit from novel systemic cancer therapies? A systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2017; 2: e000225. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000225

4

Хирургично поведение

4

ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

4. 1. ФЕРТИЛИТЕТ-СЪХРАНЯВАЩА ХИРУРГИЯ

4. 1. 1. КОНИЗАЦИЯ

Явор КОРНОВСКИ

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

PICO 1. При пациенти с ранен карцином на маточна шийка (КМШ) цервикална конизация, съчетана с оценка на тазови лимфни възли, демонстрира ли оптимални онкологични резултати и полза за запазване на фертилитет?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Метаанализ от 2023 г. проучва онкологичната безопасност и репродуктивни резултати след конизация и оценка на регионалния лимфен басейн при ранен РМШ.¹ Включени са 17 проучвания с общ брой от 620 пациенти, 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; 95% CI 0.506-0.938). Отчита се висока хетерогенност ($I^2 = 81.02\%$; $p = 0.0002$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

RICO 1

При пациентки с незавършен репродуктивен план и ранен карцином на маточна шийка (до 2 cm) стадий IB1 по FIGO клиницистите трябва да извършват конизация и минимално-инвазивна тазова лимфна дисекция с цел по-висока честота на бременности, при оптимални онкологични резултати [ниско качество на доказателства].



Категорията ранен карцином на маточна шийка включва IA1-IB1 стадий по FIGO или тумор с размер не по-голям от 2 cm. За целта се препоръчва определяне на обема на тумора чрез магнитнорезонансна томография от опитен специалист по образна диагностика и изключване на параметрална инвазия чрез мануално ректално изследване от онкогинеколог с голям практически опит.

ИЗТОЧНИЦИ

1. 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

4. 1. 2. РАДИКАЛНА ТРАХЕЛЕКТОМИЯ

Славчо ТОМОВ, Георги ПРАНДЖЕВ

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

PICO 1. При пациенти с ранен карцином на маточна шийка (КМШ) радикална трахелектомия (вагинална, абдоминална, лапароскопска или робот-асистирана) демонстрира ли оптимални хирургични резултати и запазване на фертилитет?

PICO 2. При пациентки с ранен КМШ минимално инвазивна радикална трахелектомия, сравнена с отворена трахелектомия, демонстрира ли превъзходство по отношение на репродуктивни и онкологични резултати?

PICO 3. При пациенти с ранен КМШ радикална трахелектомия, сравнена с радикална хистеректомия, демонстрира ли сравними клинични резултати и безопасност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Smith et al. публикуват систематичен преглед на 47 статии за период от 20 години, включващ 2566 пациенти, подложени на радикална трахелектомия чрез три достъпа – вагинален, абдоминален и минимално-инвазивен (лапароскопски и робот-асистиран).¹ Повечето статии (63.8%) са серии на случаи, които включват 7 проспективни и 23 ретроспективни проучвания, едно е ретроспективно кохортно, а

останалите 34% са докладване на клинични случаи. В анализираниите публикации се идентифицират три групи пациенти: 1491 (58.1%) оперирани чрез вагинален достъп, 955 (37.2%) чрез абдоминален достъп и 120 (4.7%) чрез лапароскопски подход. Средната възраст на пациентките е 31 години (в интервал от 25 до 41 години), като преобладаваща част от тях са нераждали към момента на интервенция (64.1%). По отношение на хистологичния тип доминиращ е плоскоклетъчен

карцином (68.5%), следван от аденокарцином (26.2%), аденосквамозен (4.9%) и други по-редки варианти (0.4%). Размерът на тумора е представен по два начина: като средна стойност – 1.5 cm (в диапазон от 0 cm до 3.5 cm) или като съотношение между тумори с размер ≤ 2 cm (69.2%) и > 2 cm (30.8%). Средната дълбочина на инвазия е 5 mm (в диапазон от 3 mm до 12 mm). По-голяма част от пациентките са стадирани като IB1 според FIGO (74.8%), следвани от стадий IA1 с наличие на лимфоваскуларна инвазия (8.8%), IA2 (15.5%), IB2 (0.7%) и ПА (0.1%). Приблизително една трета от туморите показват наличие на лимфоваскуларна инвазия (31.2%). Резултатите от оценка на регионалния лимфен басейн са докладвани в 41 от 47 анализирани проучвания. При окончателното хистопатологично изследване позитивни тазови лимфни възли са установени в 6.1% от случаите (112 от 1835). Честотата на засягане на тазови лимфни възли е 3.7% след вагинален достъп (32 от 870 случая), 8.8% след абдоминален (75 от 857 случая) и 4.6% след лапароскопска радикална трахелектомия (5 от 108 случая). Резултати от оценка на резекционни линии са представени в 29 от 47 проучвания. Общата честота на ангажирани резекционни линии е 5.2% (58 от 1123 случая), разпределна по оперативни достъпи както следва – 3.4% след вагинална (20 от 597), 6.5% след абдоминална (26 от 400) и 6.7% след лапароскопска радикална трахелектомия (6 от 89).

Среден период до рецидив, докладван в 12 от 19 публикации с поне един такъв случай, е 26 месеца (в диапазон от 8 до 44 месеца), разпределен според хирургичния подход както следва: 26.1 месеца (11-44 месеца) при вагинална радикална трахелектомия, 26 месеца (12.5-26 месеца) при абдоминална и 8 месеца при лапароскопска (без уточнен диапазон). Средната 5-годишна преживяемост без рецидив (ПБР), докладвана в 8 публикации, е 94.6% (в диапазон от 88% до 97.3%) за всички пациенти, разпределена респективно: 94.4% (88-97.3%) за вагинален достъп, 96.3% за абдоминален (докладвана само в една публикация, без посочен диапазон) и с липсващи данни за лапароскопска радикална трахелектомия. Средна смъртност, свързана със заболяване, е докладвана в 12 от 19 публикации с рецидив и е 1.6% (в диапазон от 0% до 3.7%) за цялата група. Средна 5-годишна обща преживяемост (ОП), докладвана в 5 публикации, е 97.4% (в диапазон от 95% до 99%) за всички проучвания. Средният период на проследяване е 48 месеца (диапазон 2-202 месеца), средната честота на рецидив е 3.3% (диапазон 0-25%), а средното време до рецидив е 26 месеца (диапазон 8-44 месеца). Резултати, свързани с бременност, са докладвани в 28 от 47 анализирани публикации. Общо 16 пациентки са подложени на радикална трахелектомия при налична бременност, като при 4 (25%) е постигнато раждане на термин, при 7 (43.8%) – преждевременно

раждане, а при 5 (31.3%) – загуба на бременност (нежизнеспособен плод или аборт). Допълнително са съобщени 225 бременности след радикална трахелектомия при 940 пациентки, което съответства на постоперативен процент на бременност от 23.9%. При стратификация спрямо хирургичен достъп честотата на бременност е 37.8% след вагинална, 10.4% след абдоминална и 9.2% след лапароскопска радикална трахелектомия. Посочените стойности отразяват отчетени бременности в рамките на проследяващите периоди и не корелират пряко с броя на жени, направили опити за зачеване през този период. От всички постоперативни бременности 75.1% са завършили с живо раждане – 39.6% с раждане на термин и 35.6% с преждевременно раждане. Разпределението по оперативен достъп отчита живо раждане при 75.7% от бременности след вагинална, 75.6% след абдоминална и 57.1% след лапароскопска радикална трахелектомия.

В друг метаанализ от 2017 г. *Zhang et al.* обхващат 43 статии, посветени на фертилитет-съхраняваща радикална трахелектомия при ранен КМШ за периода 2004-2015 г.² Включени са общо 2479 пациентки с ранен КМШ, разпределени по стадии както следва: 143 (6.0%) в стадий IA1, 299 (12.1%) в стадий IA2, 1987 (79.9%) в стадий IB1. От тях 2273 (91.7%) са подложени на фертилитет-съхраняващо лечение със средно време на проследяване от 9 до 96 месеца, като 81.4% от тях (35/47 ста-

тии) са над 2 години. По време на проследяване са регистрирани общо 805 бременности, като част от тях завършват със спонтанен аборт през първи или втори триместър. Установени са общо 531 жени, заченали поне веднъж след фертилитет-съхраняваща хирургия, което съответства на обобщен процент на бременност от 20.5% (95% CI 16.8-24.5) при стойност на I^2 теста от 78.3%, което показва значителна хетерогенност между включените проучвания. Обобщеният процент на абортите, изчислен чрез метаанализ, е 24.0% (95% CI 18.8-29.6), при наличие на значителна хетерогенност между проучванията ($I^2 = 55.5\%$, $p < 0.05$). Честотата на преждевременни раждания е изчислена въз основа на парцелен анализ (forest plot) и възлиза на 26.6% (95% CI 19.6-34.2), с отчетена хетерогенност $I^2 = 75.6\%$ ($p < 0.05$). В анализа на прогнозата след радикална трахелектомия са включени 20 проучвания с общо 188 пациентки в стадий IA. Обобщената честота на рецидив в тази група е 0.7% (95% CI 0.0-2.3), като не е установена значителна хетерогенност между проучванията ($I^2 = 0.0$, $p > 0.05$).

PICO 2.

В метаанализ на *Lv Z, et al.* са включени 8 клинични проучвания, проведени в периода 2002-2017 г.³ В него участват общо 1361 пациентки с ранен КМШ, разпределени на две групи според метода на оперативно лечение – радикална трахелектомия ($n = 706$) и мини-

мално инвазивна радикална трахелектомия ($n = 655$). Минимално инвазивните техники включват лапароскопска, робот-асистирана и вагинална радикална трахелектомия. Средната възраст на пациентките варира от 27.33 до 36.88 години, а средният индекс на телесна маса (BMI) – от 22.01 kg/m² до 25.06 kg/m². Средната продължителност на проследяване е между 9 и 113.56 месеца. По отношение на FIGO стадий броят на пациентките в стадий IA1 в 5 проучвания варира от 0 до 27, в стадий IA2 в 7 проучвания – от 0 до 51, а в стадий IB1 в 7 проучвания – от 8 до 307. Относно хистологичния тип броят на пациентки с плоскоклетъчен карцином в 5 проучвания варира от 5 до 234, с аденокарцином в 6 проучвания – от 0 до 115 и с други хистологични типове в 3 проучвания – от 2 до 16. Три проучвания, включващи 224 пациентки, анализират резултати от бременности с раждане в трети триместър. Обобщеният анализ показва статистически значима разлика в полза на групата с отворена хирургия срещу тази с минимално инвазивен достъп (OR 2.68; 95% CI 1.29-5.59, $p = 0.008$), със средна хетерогенност ($I^2 = 29\%$). Проучване на Rodolakis A демонстрира значителен принос към хетерогенност.⁴ След изключването му хетерогенността намалява до ниски стойности ($I^2 = 0\%$), а обобщените резултати показват още по-значима разлика в полза на отворена хирургия (OR 3.90; 95% CI 1.66-9.18, $p = 0.002$). Три проуч-

вания, обхващащи 148 пациентки, докладват резултати за раждания през втори триместър след радикална трахелектомия. Обобщеният анализ не установява статистически значима разлика между групата с отворена хирургия и с минимално инвазивна хирургия (OR 1.54; 95% CI 0.42-5.65, $p = 0.52$), като е отчетена ниска хетерогенност между проучванията ($I^2 = 0\%$). Три проучвания, включващи 237 пациентки, докладват резултати за спонтанни аборти след радикална трахелектомия. Обобщеният анализ не установява статистически значима разлика между групата с отворена хирургия и групата с минимално инвазивна хирургия (OR 1.94; 95% CI 0.61-6.21, $p = 0.26$), като е отчетена ниска хетерогенност между проучванията ($I^2 = 0\%$).

В систематичен преглед *Nezhat et al.* анализират общо 68 проучвания, включващи 3592 пациентки, подложени на фертилитет-съхраняващо хирургично лечение.⁵ От тях 1391 (39%) са направили опит за забременяване, в резултат на което са настъпили 1097 бременности. Броят на пациентки, направили опит за забременяване, е докладван в 49 проучвания. Средната клинична честота на бременност след онкологично лечение в тази популация е 53.2%. Допълнителен статистически анализ на връзка между хирургичен подход и клинична честота на бременност показва значително по-висока честота при вагинална спрямо абдоминална радикална трахелектомия ($67.5 \pm 20.0\%$ срещу $39.8 \pm 15.1\%$; $p < 0.01$). Не е установена статистически значима асоциация при другите

хирургични достъпи. Честота на живородени деца е докладвана в 62 проучвания, като средната стойност е 67.8%. Допълнителен статистически анализ на връзка между хирургичен подход и честота на живо раждане показва по-високи стойности при пациентки, подложени на обикновена трахелектомия или конизация ($86.4 \pm 16.8\%$) в сравнение с вагинална радикална трахелектомия ($63.4 \pm 23.3\%$; $p = 0.04$) и минимално инвазивна радикална трахелектомия (лапароскопска или робот-асистирана) ($57.3 \pm 17.1\%$; $p = 0.03$). Не е установена статистически значима разлика в честота на живо раждане при останалите хирургични подходи. Честота на преждевременно раждане е докладвана в 51 проучвания, като средната стойност след всички видове органосъхраняваща хирургия е 29%. Не е установена статистически значима връзка между честота на преждевременно раждане и различните хирургични подходи ($F = 0.22$; $p = 0.8$). Също така не е установена асоциация между вид на хирургичен достъп и честота на загуба на бременност през втори триместър (8.2%) ($F = 0.385$; $p = 0.764$).

РІСО 3.

В метаанализ, включващ 12 статии, *Guo et al.* сравняват резултати на радикална хистеректомия и радикална трахелектомия при лече-

ние на ранен КМШ.⁶ Не се установява статистически значима разлика в риска от рецидив между двете групи (HR 1.21; 95% CI 0.68-2.18, $I^2 = 40.7\%$, $N = 7$). Сходство се отчита и в 5-годишната ОП (HR 1.00; 95% CI 0.99-1.02, $I^2 = 1.7\%$, $N = 9$), и в ПБР (HR 0.99; 95% CI 0.96-1.01, $I^2 = 0.0\%$, $N = 8$). При подгрупов анализ за рецидиви честотата е по-висока при пациенти след радикална вагинална трахелектомия (HR 2.99; 95% CI 1.24-7.18, $I^2 = 7.2\%$, $N = 3$), за разлика от случаи след радикална абдоминална трахелектомия (HR 0.59; 95% CI 0.27-1.30, $I^2 = 0.0\%$, $N = 4$). Не са установени статистически значими разлики в риска от интраоперативни (RR 1.61; 95% CI 0.49-5.28, $I^2 = 46.1\%$, $N = 6$) и постоперативни усложнения (RR 1.13; 95% CI 0.54-2.40, $I^2 = 90.2\%$, $N = 7$) между пациентки, подложени на радикална трахелектомия, и тези с радикална хистеректомия. Също така рискът от необходимост от кръвопреливане не се различава значимо между двете групи (RR 0.52; 95% CI 0.20-1.34, $I^2 = 62.0\%$, $N = 4$). Тестът на *Egger* не установява наличие на публикационно отклонение при анализ на риска от усложнения ($p = 0.17$), както и при необходимост от кръвопреливане ($p = 0.91$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	RICO 2 При пациенти с ранен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат отворена радикална трахелектомия пред минимално инвазивна поради по-добри репродуктивни резултати [умерено качество на доказателства]. При пациенти с ранен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да използват минимално инвазивна и отворена радикална трахелектомия със сходни онкологични резултати [умерено качество на доказателства]. RICO 3 При пациенти с ранен карцином на маточна шийка, желаещи да запазят фертилитет, клиницистите трябва да предпочитат радикална трахелектомия със сравними клинични резултати и безопасност спрямо радикална хистеректомия [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	RICO 1 При пациенти с ранен карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да извършват радикална трахелектомия (вагинална, абдоминална, лапароскопска или робот-асистирана) със съпоставима ефективност по отношение на хирургични резултати при ниска честота на интраоперативни и постоперативни усложнения [ниско качество на доказателства].



Прилагане на робот-асистирана радикална трахелектомия може да се счита за онкологично безопасен и допустим подход при избрани пациентки с ранен карцином на маточна шийка, когато е наличен съответен хирургичен опит и ресурси.



ИЗТОЧНИЦИ

1. Smith S, Moon A, O'Hanlon R, et al. Radical trachelectomy for the treatment of early-stage cervical cancer: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2020; 136 (3): 533-542. doi: 10.1097/AOG.0000000000003952
2. Zhang Q, Li W, Kanis J, et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8 (28): 46580-46592. doi: 10.18632/oncotarget.16233
3. Lv Z, Wang Y, Wang YW, et al. A meta-analysis of treatment for early-stage cervical cancer: Open versus minimally invasive radical trachelectomy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023; 23 (1): 727. doi: 10.1186/s12884-023-06036-z
4. Rodolakis A, Thomakos N, Sotiropoulou M, et al. Abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer during pregnancy: A provocative surgical approach. Overview of the literature and a single-institute experience. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28 (9): 1743-1750. doi: 10.1097/IGC.0000000000001357
5. Nezhat F, Erfani H, Nezhat C, et al. A systematic review of the reproductive and oncologic outcomes of fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2022; 23 (4): 287-313. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2022.2022-9-7
6. Guo J, Hu Q, Deng Z, et al. Outcomes of trachelectomy vs. hysterectomy for early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Surg* 2021; 8: 735944. doi: 10.3389/fsurg.2021.735944

4. 1. 3. ТАЗОВА ЛИМФАДЕНЕКТОМИЯ

Петър МАРКОВ

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

PICO 1. При пациенти с ранен карцином на маточна шийка (КМШ) тазова лимфаденектомия, сравнена със сентинелна лимфна биопсия (СЛБ), демонстрира ли превъзходство за преживяемост?

PICO 2. При пациенти с ранен КМШ минимално инвазивна лимфаденектомия, сравнена с отворен подход, демонстрира ли сравнима ефективност за стадиране (брой отстранени лимфни възли) и хирургични резултати (оперативно време, интраоперативна кръвозагуба, постоперативен болничен престой)?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Balaya et al. през 2022 г. публикуват анализ за дългосрочната когнитивна ефективност на сентинелна лимфна биопсия (СЛБ) при пациентки с ранен КМШ.¹ Резултатите са базирани на проспективните рандомизирани проучвания SENTICOL I и SENTICOL II. Изследвани са общо 259 пациентки, 87 със СЛБ и 172 с тазова лимфаденектомия. Случаите с позитивни сентинелни лимфни възли (СЛВ) или тези, при които не е осъществена двустранна детекция на СЛВ, 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 преживяемост без болест (ПББ) е съотв. 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 срещу системна тазова лимфаденектомия (HR 1.67; 95% CI 0.71-3.94, $p = 0.24$). Авторите правят заключение, че при пациентки с ранен стадий на КМШ и с двустранно негативни СЛВ може да се пропусне осъщест-

вяване на системна тазова лимфна дисекция; в тези случаи СЛБ не води до повишен риск от рецидив.

В метаанализ на *Parpinel et al.* от 2023 г. са изследвани 6 проучвания (4 проспективни) при ранен КМШ, които обхващат общо 992 пациентки със СЛБ, а при 299 пациентки е осъществена системна тазова лимфаденектомия.² Резултатите показват 5-годишна ПББ при 98% от пациентките (95% CI 0.96-0.99) при висока обща хетерогенност $I^2 = 77\%$. При 197 пациентки с негативни СЛВ изчислената 5-годишна ПББ е 91% (95% CI 0.87-0.95) с модел на общ ефект и 90% (95% CI 0.82-0.97) с модел на случаен ефект. Хетерогенността на проучванията е изчислена с $I^2 = 60\%$. Във втората подгрупа са изследвани 795 случая. Едното проучване показва по-висока ПББ от 99% (95% CI 0.97-1.00), което демонстрира хетерогенност с $I^2 = 61\%$. В 5 от 6-те включени проучвания е възможно да се осъществи метаанализ на ултрастадиращата техника. В 3 от тях системно е осъществено ултрастадиращо изследване на СЛВ с 92% 5-годишна ПББ (95% CI 0.89-0.96). При другите 2 проучвания не е осъществена ултрастадираща техника и 5-годишната ПББ е изчислена на 96% (95% CI 0.88-1.03) с модел на случаен ефект. Авторите правят заключение, че няма статистически значима разлика в преживяемостта при пациентки с ранен КМШ, третирани със СЛБ, спрямо тези с тазова лимфаденектомия.

PICO 2.

Метаанализ от *Wang et al.* от 2015 г. се фокусира върху СЛБ при пациентки с КМШ в ранен стадий.³ В резултатите е включено и сравнение на този тип лимфаденектомия при минимално инвазивен подход (лапароскопия, робот-асистирани методи) и при отворен подход – лапаротомия. Използван е протокол QUADAS за качествен подбор на диагностични проучвания. Стойностите за чувствителност са изчислени чрез модел на случаен ефект, защото специфичността е определена на 100% (липса на възможност за фалшиво положителни СЛВ). Включени са 49 проучвания с общо 2476 биопсии на СЛВ. Общата чувствителност за детекция на сентинелни лимфни метастази е изчислена на 88% (95% CI 0.84-0.90), с наличие на хетерогенност ($v^2 = 80.17$, $df = 47$, $p = 0.002$). По отношение на сравнението между минимално инвазивен подход срещу отворен достъп за СЛБ авторите не установяват значими различия. Изчисленията за положително идентифициране на СЛВ 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

налище 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 техния анализ.

Систематичен преглед на *Rizou et al.* от 2017 г. обхваща 17 ретроспективни проучвания за период от 10 години (2007-2016 г.), с които се сравняват роботизирана, лапараскопска и отворена лимфаденектомия при пациентки с КМШ.⁴ Изследвани са данни за оперативно време, кръвозагуба, брой екстрахирани лимфни възли, болничен престой, конверсия към лапаротомия, рецидиви и обща заболяемост. Обхванати са общо 1676 пациентки, от които 837 са с роботизирана лимфаденектомия, 406 са с лапараскопска лимфаденектомия и 433 са с лапаротомия. Резултатите показват противоречиви стойности

по отношение на оперативно време, по-ниски стойности за кръвозагуба при минимално инвазивните методи, сравними или по-добри стойности за брой екстрахирани лимфни възли при минимално инвазивните методи, по-кратък болничен престой при минимално инвазивните методи, сравними стойности на усложнения и обща заболяемост между минимално инвазивни методи и отворен подход. Този анализ демонстрира ограничения: липсва метаанализ и не може да претендира за по-голяма точност на резултатите. Включените в него проучвания са ретроспективни и нерандомизирани. Изследваните групи пациентки са с висока степен на хетерогенност, времето за проследяването им се различава значително във включените проучвания.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СЛАБА

PICO 1

При пациенти с ранен карцином на маточна шийка (IA2-IB1) клиницистите биха могли да осъществят двустранна сентинелна лимфна биопсия вместо системна тазова дисекция поради съпоставими резултати по отношение на преживяемост [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 2

При пациенти с ранен карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да използват минимално инвазивни методи за тазова лимфаденектомия (лапароскопска или робот-асистирана) като алтернатива на отворен подход (лапаротомия) със съпоставима ефективност за онкологични резултати при по-ниска честота на интраоперативни и постоперативни усложнения [ниско качество на доказателства].



- Лимфна дисекция може да се пропусне при фертилитет-съхраняваща хирургия на пациенти с карцином на маточна шийка в стадий IA1, без данни за лимфоваскуларна инвазия.
- Сентинелна лимфна биопсия следва да се осъществява винаги двустранно и при сигурно маркиране на лимфните възли с радиоизотоп или лимфотропно багрило.
- В случаи, когато не могат да бъдат идентифицирани сентинелни лимфни възли чрез използване на лимфотропно багрило/ радиоизотопи, се препоръчва извършване на системна тазова лимфна дисекция.
- Интраоперативно наличие на suspectни тазови лимфни възли изисква да бъдат отстранени и изпратени за експресно хистологично изследване.

ИЗТОЧНИЦИ

1. 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
2. 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 (12): 1853-1860. doi: 10.1136/ijgc-2023-004726
3. 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
4. Rizou N, Moris D, Pikoulis E, et al. Minimally invasive lymphadenectomy in uterine cervical cancer: A systematic review. *Anticancer Research* 2017; 37: 335-342. doi: 10.21873/anticancer.11326

4. 2. ТОТАЛНА ХИСТЕРЕКТОМИЯ

Надежда ХИНКОВА

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

PICO 1. При пациенти с ранен карцином на маточна шийка (КМШ) тотална хистеректомия, сравнена с радикална хистеректомия, демонстрира ли сравнителна ефективност за преживяемост и честота на рецидив?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Метаанализ (обхващащ 6977 пациентки, включени в 7 проучвания) показва, че няма разлика между тотална и радикална хистеректомия за поява на рецидив (OR 0.88; 95% CI (0.50-1.57, $p = 0.68$); резултатите са с ниска хетерогенност ($I^2 = 0\%$).¹

Друго проучване, оценяващо 831 статии с включени 981 пациенти съобщава подобни резултати за развитие на тазов рецидив на 3 години след оперативна интервенция – 97.5% и 97.8%, съотв. за проста хистеректомия и радикална хистеректомия ($p = 0.79$), и за общ рецидив на 3-та следоперативна години – 95% и 100%, съотв. за проста хистеректомия и радикална хистеректомия ($p = 0.30$).² Всички проучвания изчисляват преживяемостта до и след 3 години.

Zeng S, et al. (2024) извършват метаанализ (включващ 8 статии, обхващащи 9 проучвания с общ брой на пациентки с тотална хистеректомия 3950 и 6271 жени с радикална хистеректомия), използващ RR (Risk Ratio) като мярка за ефект.³ Авторите констатираят, че получените резултати са с незначителна разлика в честота на рецидив между пациенти с тотална и радикална хистеректомия (RR 1.16; 95% CI 0.69-1.97, $p = 0.583$; хетерогенност $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.488$). Проведено е проучване, свързано с честотата на рецидив при същия вид оперативни интервенции, но извършени лапароскопски; разликата в честотата на рецидив обаче остава статистически незначителна между двете групи – OR 0.56 (95% CI 0.20-1.58, $p = 0.27$), което доказва, че начинът на извършване на оперативната интервенция не е от съществено значение.¹

Друг метаанализ на *Taliento C. et al. (2024)* показва, че няма разлика в обща преживяемост (ОП) – OR 1.23 (95% CI 0.69-2.19, $p = 0.48$) между жени с извършена тотална хистеректомия и оперирани чрез радикална хистеректомия.¹ Резултатите са с умерена хетерогенност ($I^2 = 40\%$). След изключване на проучване SHAPE, което изчислява ОП на 3-та година в сравнение с 5-годишен период от други проучвания, резултатите не се променят съществено – OR 1.30 (95% CI 0.71-2.39, $p = 0.40$). Резултати, свързани с преживяемост при жени със стадий 1B1 (FIGO), са подобни – OR 0.59 (95% CI 0.07-4.83, $p = 0.63$). На втори етап е извършен анализ на случаи с тотална и радикална хистеректомия в същия стадий, но при използван минимално инвазивен подход за оперативна интервенция; публикуваните данни не показват значима разлика – HR 1.08 (95% CI 0.52-2.26, $p = 0.84$). Авторският колектив изключва един от ретроспективните анализи и повтаря своите изчисления; въпреки това резултатите са без съществени разлики – OR 0.92 (95% CI 0.51-1.66, $p = 0.78$), с ниска хетерогенност ($I^2 = 0\%$). Същевременно се доказва, че 5-годишната ОП при жени, подло-

жени на радикална хистеректоми, също е с незначими разлики – HR 0.79 (95% CI 0.50-1.25, $p = 0.31$), като данните са с ниска хетерогенност ($I^2 = 0\%$).¹ Друг авторски колектив доказва, че сепмла хистеректомия не се свързва с повишаване на смъртността на 5-а година след интервенцията – RR 0.98 (95% CI 0.31-3.10, $I^2 = 0\%$), като тези констатации са направени върху две рандомизирани контролирани проучвания с общо 141 пациенти, демонстриращи абсолютно намаление на риска от 0% (95% CI -9.0-9.0).² Подобни са и данните, получени от *Zeng S, et al. (2024)*, които установяват, че няма значима разлика между двете групи пациентки (след тотална и след радикална хистеректомия) по отношение на ОП – HR 1.04 (95% CI 0.86-1.27, $p = 0.671$; хетерогенност $I^2 = 33.8\%$, $p = 0.170$). Авторският колектив изчислява и преживяемостта без болест (ПББ) – HR 1.39 (95% CI 0.59-3.29, $p = 0.456$; хетерогенност $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.374$) и карцином-специфична преживяемост (КСП) – HR 1.11 (95% CI 0.80-1.54, $p = 0.519$; хетерогенност $I^2 = 11.9\%$, $p = 0.287$).³

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ	
СИЛНА	RICO 1 При пациенти с карцином на маточна шийка в стадий IA2 клиницистите трябва да предпочитат тотална хистеректомия пред радикална хистеректомия със сравнима ефективност за преживяемост и честота на рецидив [умерено качество на доказателства].
СЛАБА	RICO 1 При пациенти с карцином на маточна шийка в стадий IB1 без рискови фактори клиницистите биха могли да прилагат тотална хистеректомия със сравнима ефективност спрямо радикална хистеректомия по отношение на преживяемост и честота на рецидив [умерено качество на доказателства].

	Тотална хистеректомия е допустимо да се извършва при нискорискови пациенти с карцином на маточна шийка в стадий IA.
---	---

ИЗТОЧНИЦИ

1.

Taliento C, Scutiero G, Arcieri M, et al. Simple hysterectomy versus radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2024; 50 (4): 108252. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108252>

2.

Viveros-Carreño D, Pareja R, Plante M. De-escalation of surgical radicality for non-fertility preserving management in patients with early-stage cervical cancer: A systematic review. *J Gynecol Cancer* 2024; 34: 386-392. doi: 10.1136/ijgc-2023-004593

3.

Zeng S, Xiao S, Xu Y, et al. Efficacy and safety analysis of non-radical surgery for early-stage cervical cancer (IA2 ~ IB1): A systematic review and meta-analysis. *Front Med* 2024; 11: 1337752. doi: 10.3389/fmed.2024.1337752

4. 3. РАДИКАЛНА ХИСТЕРЕКТОМИЯ

4. 3. 2. РАДИКАЛНА ХИСТЕРЕКТОМИЯ

Григор ГОРЧЕВ, Димитър ДИМИТРОВ

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

PICO 1. При карцином на маточна шийка (КМШ) в стадий IB2-IIA радикална хистеректомия, сравнена с дефинитивно едновременно лъчехимиолечение (ЕЛХЛ), демонстрира ли превъзходство за преживяемост и честота на усложнения?

PICO 2. При ранен КМШ лапароскопска радикална хистеректомия, сравнена с отворена (абдоминална) техника, демонстрира ли съпоставима ефективност за преживяемост и честота на рецидив?

PICO 3. При ранен КМШ нерв-съхраняваща радикална хистеректомия, сравнена с конвенционална радикална хистеректомия, демонстрира ли превъзходство за постоперативно възстановяване на функцията на тазовите органи и постоперативна заболяемост?

PICO 4. При локално авансирал КМШ хистеректомия (тотална или радикална) след дефинитивно едновременно лъчехимиолечение (ЕЛХЛ) демонстрира ли полза за преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Според актуализираните препоръки на ESGO/ESTRO/ESP от 2023 г. предпочитан метод за лечение на локално авансирал КМШ е радикална хистеректомия посредством лапаротомия.¹ В случай на

наличие на метастатични лимфни възли пациентите подлежат на дефинитивно лъчелечение, съчетано с химиотерапия.

В систематичен преглед и метаанализ на Yan *et al.* от 2020 г. се сравняват преживяемост и честота на усложнения между първично

радикално оперативно лечение и дефинитивно ЕЛХЛ при пациенти с КМШ в стадий IB2-IIA.² Включени са 7 ретроспективни проучвания, обхващащи 683 пациенти, като при 411 е извършена радикална хистеректомия, а при 272 е проведено дефинитивно ЕЛХЛ. Резултатите показват, че групата след радикална хистеректомия има по-добра обща преживяемост (ОП) срещу тази след ЕЛХЛ (HR 0.49; 95% CI 0.36-0.67, $p < 0.001$), при ниски нива на хетерогенност ($p = 0.137$, $I^2 = 38\%$). Най-добра ОП демонстрират пациенти в стадий IB2 (HR 0.36; 95% CI 0.23-0.56, $p < 0.001$, хетерогенност $p = 0.32$, $I^2 = 13\%$). Не е установена значима разлика между двете групи за честота на хематологични нарушения (OR 0.43; 95% CI 0.56-2.45, $p = 0.669$) и честота на гастроинтестинални усложнения (OR 0.25; 95% CI 0.33-2.33, $p = 0.805$), но радикалната хистеректомия достоверно повишава риска от усложнения на отделителна система (OR 2.3; 95% CI 1.42-3.87, $p = 0.021$). Авторите заключват, че първична радикална хистеректомия при лечение на локално авансирал КМШ показва значимо по-добри резултати в сравнение с дефинитивно ЕЛХЛ, особено в стадий IB2, но предвид по-висок риск от усложнения на отделителна система трябва да се извършва с повишено внимание.

PICO 2.

В метаанализ от 2023 г. *Marchand et al.* обобщават резултати от 60 проучвания като анализират 42994 пациенти с КМШ.³ При 15995 па-

циенти е извършена лапароскопска радикална хистеректомия (ЛХР), а останалите 26999 случаи са подложени на абдоминална радикална хистеректомия (АРХ). Двата типа оперативни интервенции демонстрират сходна 5-годишна преживяемост (OR 1.10; 95% CI 0.87-1.40, $I^2 = 19\%$). По отношение на период без рецидив (ПБР) също не е установена разлика между двете групи (OR 1.00; 95% CI 0.80-1.26), при умерена хетерогенност ($I^2 = 50\%$). Честотата на рецидиви е идентична при двата типа интервенции (OR 1.01; 95% CI 0.81-1.25, $p = 0.95$), при умерена хетерогенност ($I^2 = 56\%$). Не е установена значима разлика между двете групи за интраоперативни усложнения (OR 1.14; 95% CI 0.86-1.51, $p = 0.37$, $I^2 = 21\%$), но групата с лапароскопска хистеректомия демонстрира достоверно по-нисък процент на постоперативни усложнения (OR 0.70; 95% CI 0.55-0.90, $p = 0.005$), при висока хетерогенност ($I^2 = 78\%$). При ЛХР също е налице значимо по-малка кръвозагуба (MD = -325.55; 95% CI -386.16 -- -264.94, $p < 0.001$, $I^2 = 97\%$), по-ниска честота на кръвопредиране (OR 0.28; 95% CI 0.14-0.55, $p < 0.002$, $I^2 = 96\%$) и по-кратък болничен престой (MD -3.64; 95% CI -4.27 -- -3.01, $p < 0.001$). От своя страна, АРХ демонстрира по-кратко оперативно време (MD 20.48; 95% CI 8.62-32.35, $p < 0.001$, $I^2 = 98\%$) и по-голям брой отстранени лимфни възли (MD -2.80; 95% CI -4.35 -- -1.24, $p < 0.001$, $I^2 = 93\%$).

Друг метаанализ на *Winata et al.* върху 36 проучвания също сравнява краткосрочни и дългосрочни резултати след лапароскопска и

отворена радикална хистеректомия при пациенти с ранен КМШ.⁴ Резултатите показват липса на съществена разлика между двете методики по отношение на ОП (OR 1.17; 95% CI 0.95-1.43, $I^2 = 16\%$, $p = 0.14$) и честотата на рецидиви (OR 0.83; 95% CI 0.68-1.02, $p = 0.08$, $I^2 = 19\%$). В 24 от включените проучвания е установено, че броят на отстранени лимфни възли е по-голям при APX (MD 3.63; 95% CI 3.10-4.15, $p < 0.0001$, $I^2 = 95\%$), докато останалите 12 проучвания не откриват съществено различие между двете интервенции. Подобно на предходния метаанализ APX демонстрира по-добри интраоперативни резултати – значимо по-ниска кръвозагуба (MD 145.88; 95% CI 132.84-158.92, $p < 0.000$, $I^2 = 94\%$), по-ниска честота на лезии на пикочен мехур и уретери (OR 0.91; 95% CI 0.57-1.45), както и на съдови лезии (OR 0.76; 95% CI 0.32-1.77). В постоперативния период пациентите след AXP възстановяват чревната перисталтика достоверно по-бързо (MD 0.05; 95% CI 0.34-0.66, $p < 0.001$) и имат по-кратък болничен престой (MD 13.23; 95% CI 12.98-13.47, $p < 0.001$, $I^2 = 100\%$). Авторите заключват, че при ранен КМШ лапароскопска радикална хистеректомия е толкова безопасна и ефективна, колкото и отворената радикална хистеректомия.

PICO 3.

Метаанализ от 2014 г. на Long *et al.*, включващ 17 проучвания (15 нерандомизирани контролирани проучвания и 2 рандомизирани кон-

тролирани проучвания), сравнява клиничната ефикасност и безопасност на нерв-съхраняваща радикална хистеректомия с конвенционална радикална хистеректомия при пациенти с ранен КМШ.⁵ В 13 от проучванията е извършена абдоминална радикална хистеректомия, а в 4 от тях – лапароскопска радикална хистеректомия. При пациенти с нерв-съхраняваща радикална хистеректомия функцията на пикочния мехур е възстановена значително по-бързо и следоперативното време за измерване на остатъчна урина < 100 ml е много по-кратко, сравнено с пациенти след конвенционална радикална хистеректомия (WMD -6.14; 95% CI -7.90 – -4.37, $p < 0.00001$). По отношение на възстановяване на чревната функция нерв-съхраняващата радикална хистеректомия също демонстрира по-добри резултати. Средното време за флатулация постоперативно е 62.99 ± 11.99 часа срещу 79.32 ± 13.22 часа за пациенти, подложени на конвенционална радикална хистеректомия, а средното време да първа постоперативна дефекация е 95.42 ± 12.56 часа срещу 120.04 ± 21.00 часа. Рискът за интраоперативни усложнения е сходен и при двете оперативни интервенции (RR 0.60; 95% CI 0.20-1.83, $p = 0.37$), докато този за следоперативни усложнения е по-нисък при нерв-съхраняваща радикална хистеректомия (RR= 0.61; 95% CI 0.40-0.92, $p = 0.02$). Резултатите показват сходна степен на резекция между двете групи по отношение на дължина на влагалищна маншета (WMD -0.19; 95% CI -0.42 – -0.04, $p = 0.11$) и по отношение на парамет-

рална ширина (WMD -0.09; 95% CI -0.24 – -0.05, $p = 0.20$), при установена хетерогенност. Едно проучване, включено в метаанализа, открива сходна честота на рецидиви в двете групи след период на проследяване от 4 години. Друго проучване съобщава за 30 случая на рецидив сред 185 пациенти (16.22%) в групата на нерв-съхраняваща радикална хистеректомия и 60 случая на рецидив сред 311 пациенти (19.29%) в групата на конвенционална радикална хистеректомия след 159 месеца проследяване. Тъй като влключените проучвания се различават по време на проследяване, не са комбинирани в метаанализ по отношение на показателя *преживяемост*, но всички проучвания съобщава, че 5-годшната ОП е сходна за двете групи. При двата вида оперативни интервенции е отчетена идентична интраоперативна кръвозагуба (WMD 39.64; 95% CI 7.91-87.18, $p = 0.10$), при ниска хетерогенност. Единственото описано предимство на конвенционалната радикална хистеректомия е по-кратко оперативно време (WMD 30.80; 95% CI 15.05-46.54, $p = 0.0001$), при установена хетерогенност.

PICO 4.

В метаанализ на *Lu et al.*, обобщаващ резултати от 14 проучвания, се сравняват онкологични резултати между самостоятелно дефинитивно ЕЛХЛ и дефинитивно ЕЛХЛ с последваща хистеректомия.⁶ Данни на 1224 пациенти, подложени на ЕЛХЛ с последваща хистеректомия, са сравнени с тези на 2635 пациенти със самостоятелно

дефинитивно ЕЛХЛ. Установено е, че пациенти, на които е извършена хистеректомия, имат значимо по-добра ОП (HR 0.72; 95% CI 0.56-0.91, $I^2 = 19\%$, $p = 0.007$). Авторите откриват, че ОП се увеличава с нарастване на броя на пациенти в стадий II. Метаанализът доказва, че периодът без рецидив (ПБР) е по-дълъг в групата, при която е проведено и последващо оперативно лечение (HR 0.72; 95% CI 0.56-0.93, $I^2 = 27\%$, $p = 0.01$). Смъртността е 19.4% при пациенти, при които е извършена и хистеректомия, и е 20.6% при тези, при които е извършено самостоятелно ЕЛХЛ (OR 0.91; 95% CI 0.62-1.33, $I^2 = 0\%$, $p = 0.64$). Сходно е и съотношението по отношение на честота на рецидиви – 17.14% срещу 26.96% (OR 0.61; 95% CI 0.47-0.79, $I^2 = 29\%$, $p = 0.0002$). В метаанализа са включени 12 ретроспективни проучвания и 2 рандомизирани контролирани проучвания. При подгрупов анализ е установено, че описаните по-горе резултати са значими само за ретроспективните проучвания, но не и за рандомизираните контролирани проучвания, при които не са открити значими разлики между двете групи. Авторите заключват, че въпреки данните от общия анализ за подобрена ОП и по-дълъг ПБР при хистеректомия след дефинитивно ЕЛХЛ, подгруповите анализи не демонстрират достоверна полза от последващо оперативно лечение.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	PICO 2 При пациенти с ранен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат лапароскопска радикална хистеректомия пред абдоминална хистеректомия поради сходни обща преживяемост и честота на рецидиви и по-малка кръвозагуба, по-кратък болничен престой и по-нисък процент на постоперативни усложнения [ниско качество на доказателства]. PICO 3 При ранен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат нерв-съхраняваща радикална хистеректомия пред конвенционална радикална хистеректомия поради по-бързо възстановяване на функцията на тазовите органи при сходни обща преживяемост, честотата на усложнения и рецидиви и липса на компрометиране на хирургична радикалност [ниско качество на доказателства]. PICO 4 При локално авансирал карцином на маточна шийка след дефинитивно едновременно лъчехимиолечение и брахитерапия клиницистите не трябва рутинно да обсъждат последваща (адювантна) хистеректомия [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	PICO 1 При пациенти с карцином на маточна шийка в стадий IB2-IIA клиницистите биха могли да обсъждат извършване на първична радикална хистеректомия чрез лапаротомия пред дефинитивно едновременно лъчехимиолечение при липса на метастатични лимфни възли [ниско качество на доказателства].



- При строго селектирани пациенти с локално авансирал карцином на маточна шийка и решение за хирургия случаите трябва да се насочват към специализирани центрове с цел намаляване риска от усложнения.
- Минимално инвазивна радикална хистеректомия може да бъде предпочетена пред абдоминална радикална хистеректомия само при нискорискови тумори (< 2 cm в диаметър и чисти резекционни линии след конизация) и при стадий не по-висок от IB1 по FIGO.
- При увредени пациенти с ранен карцином на маточна шийка трябва да бъдат прецизирани внимателно ползи и рискове от извършване на нерв-съхраняваща радикална хистеректомия поради значително по-дълго оперативно време и респективно по-дълго анестезиологично време спрямо конвенционална радикална хистеректомия.
- При локално авансирал карцином на маточна шийка след проведено дефинитивно едновременно лъчехимиолечение с наличие на резидуален тумор клиницистите трябва да предпочетат извършване на хистеректомия (тотална или радикална).

ИЗТОЧНИЦИ

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 (5): 649-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429. PMID: 37127326; PMCID: PMC10176411
2. Yan R-n, Zeng Z, Liu F, et al. Primary radical hysterectomy vs chemoradiation for IB2-IIA cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020; 99 (5): e18738. doi: 10.1097/MD.00000000000018738
3. Marchand G, Masoud AT, Abdelsattar A, et al. Meta-analysis of laparoscopic radical hysterectomy, excluding robotic assisted versus open radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Scientific Reports* 2023; 13: 273. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27430-9>
4. Winata IGS, Setiawan WA, Yoga IPBM, et al. Short-term and long-term outcomes in patients with early-stage cervical cancer, comparing clinical and adjuvant therapy between laparoscopic and open radical hysterectomy: A systematic review and meta-analysis. *Maced J Med Sci* 2023; 11 (B): 648-659. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2023.11688>
5. Long Y, Yao Ds, Pan Xw, Ou Ty. Clinical efficacy and safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (4): e94116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094116>
6. Lu W, Lu C, Yu Z, Gao L. Chemoradiotherapy alone vs. chemoradiotherapy and hysterectomy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and updated meta-analysis. *Oncology Letters* 2021; 2: 160. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12421>



4. 3. 2. МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА РАДИКАЛНА ХИСТЕРЕКТОМИЯ

Григор ГОРЧЕВ, Димитър ДИМИТРОВ

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

PICO 1. При ранен карцином на маточна шийка (КМШ) с туморен размер < 2 cm минимално инвазивна (роботизирана или лапароскопска), сравнена с отворена (абдоминална) хистеректомия, демонстрира ли съпоставима ефективност за преживяемост и честота на рецидив?

PICO 2. При ранен КМШ робот-асистирана, сравнена с лапароскопска радикална хистеректомия, демонстрира ли сравнима ефективност относно преживяемост и усложнения?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

В ретроспективен, многоцентров, кохортен анализ от 2022 г. *Leitao et al.* сравняват минимално инвазивна радикална хистеректомия с отворената радикална хистеректомия при лечението на КМШ в ранен стадий.¹ В проучването са включени 1093 пациенти от 15 центъра. На 715 от тях е извършена минимално инвазивна радикална хистеректомия, а на останалите 378 – абдоминална радикална хистеректомия. Авторите описват, че средната кръвозагуба е 100 ml в групата, при която е използван минимално инвазивен подход, и 300 ml в групата на отворена хирургия. Честотата на интраоперативни и постоперативни усложнения е сходна в

двете изследвани групи ($p = 0.39$). Авторите докладват, че 3-годишната преживяемост без прогресия (ПБП) е 87.9% при пациенти, на които е извършена минимално инвазивна радикална хистеректомия, и 89% при тези след отворена радикална хистеректомия (HR 0.92; 95% CI 0.66-1.27, $p = 0.6$). Тригодишната обща преживяемост (ОП) в групата, на която е приложен минимално инвазивен подход е 95.8 %, а на групата след абдоминална хирургия е 96.6% (HR 1.05; 95% CI 0.66-1.67, $p = 0.5$). Авторите заключват, че минимално инвазивната радикална хистеректомия в сравнение с отворената радикална хистеректомия не компрометира резултатите при КМШ в ранен стадий.

В България е извършено и публикувано ретроспективно проучване, обхващащо данни за над 11 години от два центъра, и са сравнени периперативни и онкологични резултати при пациенти, на които е извършена абдоминална радикална хистеректомия, спрямо пациенти след робот-асистирана радикална хистеректомия.² Анализът включва 1347 пациента като при 1006 от тях е приложен абдоминален, а при останалите 342 – роботизиран подход. Пациентите в групата на минимално инвазивна хирургия са със значитимо по-кратък престой в болница (7 срещу 11 дни, $p < 0.001$), по-висок следоперативен хемоглобин (116 g/L срещу 108 g/L, $p < 0.001$) и по-малко кръвопреливания (7.3% срещу 21.5%, $p < 0.001$). Общата честота на следоперативни усложнения е по-висока в групата на абдоминална хирургия (9.4% срещу 2.1%, $p < 0.001$). Общата преживяемост е по-висока в групата на роботизирана хирургия – 15.32 (95% CI 14.60-16.05) срещу 9.79 години (95% CI 8.99-10.59) ($p < 0.001$). Периодът без рецидив (ПБР) е сходен за двете изследвани групи – 12.82 ± 0.27 срещу 9.74 ± 0.53 години ($p = 0.447$). Освен това в проучването е извършен еднофакторен и многофакторен *Cox* регресионен анализ по отношение на ОП и ПББ, като са включени водещи известни първични и вторични рискови фактори. Не е отчетен сигнификантен ефект на роботизирания подход върху ОП и ПББ. Многофакторният *Cox* регресионен анализ показва, че видът на операцията не повлиява съществено на онкологичните резултати.

Според актуализираните препоръки на ESGO/ ESTRO/ESP от 2023 г. минимално инвазивна радикална хистеректомия може да бъде извършена при нискорискови тумори (< 2 cm в диаметър и чисти резекционни линии след конизация) и при стадий не по-висок от IB1 според стадиращата система на FIGO.³ Работна група на ESGE и SERGS извършва литературен обзор през 2019 г. и установяват, че нито едно проучване не открива разлика в преживяемостта между минимално инвазивна и отворена радикална хистеректомия при КМШ с диаметър под 2 cm.⁴

PICO 2.

В метаанализ от 2023 г. *Merchand et al.* обобщават резултати от 33 проучвания (23 ретроспективни, 6 проспективни, 2 рандомизирани контролирани проучвания и 2 проучвания случай-контрола), включващи 3243 пациенти с ранен КМШ.⁵ Общо 1823 пациенти са подложени на лапароскопска радикална хистеректомия (ЛРХ), а при останалите 1420 е извършена робот-асистирана радикална хистеректомия (РАРХ). Авторите не откриват статистически значими разлики между двете групи по отношение на 5-годишна ОП (OR 1.37; 95% CI 0.51-3.69, $p = 0.53$, $I^2 = 36\%$), период без рецидив (ПБР) (OR 0.89; 95% CI 0.59-1.32, $p = 0.55$, $I^2 = 0\%$), честотата на рецидиви (OR 1.14; 95% CI 0.79-1.64, $p = 0.50$, $I^2 = 0\%$), смъртност (OR 1.30; 95% CI 0.66-2.54, $p = 0.44$, $I^2 = 6\%$), честотата на интраоперативни усложнения (OR 0.78; 95% CI 0.51-1.19, $p = 0.25$, $I^2 = 0\%$) и следоперативни (OR 0.84; 95% CI 0.60-

1.17, $p = 0.30$, $I^2 = 50\%$) усложнения, брой на отстранени лимфни възли (MD -1.22; 95% CI -3.28-0.84, $p = 0.25$, $I^2 = 88\%$), оперативно време (MD 6.01; 95% CI -4.64 – -16.66, $p = 0.27$, $I^2 = 92\%$), кръвозагуба (MD 35.24; 95% CI -0.40 – -70.89, $p = 0.05$, $I^2 = 97\%$) и честота на хемотрансфузии (OR 1.32; 95% CI 0.86-2.02, $p = 0.20$, $I^2 = 0\%$). Експертите заключват, че няма разлика в ефикасността и усложненията между двете минимално инвазивни методики.

Друг метаанализ на Shazly *et al.* от 2015 г. обобщава резултати от 26 нерандомизирани проучвания, сравняващи RARX с APX при ранен КМШ.⁶ При 1013 пациенти е извършена RARX и при 710 – APX. Всички проучвания са публикувани в периода от 2007 г. до 2015 г. Не е установено

статистическо значимо различие по отношение на интраоперативни усложнения между двете методики, включвайки лезия на пикочен мехур (OR 0.94; 95% CI 0.42-2.12), лезия на уретери (OR 2.59; 95% CI 0.51-13.10) и лезия на черва (OR 0.62; 95% CI 0.10-3.77), както и за постоперативни усложнения. Средният брой на отстранени лимфни възли е по-голям след RARX, но не е установена статистическа значимост. Прилагане на RARX корелира с по-малка кръвозагуба (WMD -44.31; 95% CI -89.19 – -0.56). Авторите заключват, че RARX и APX са еквивалентни по отношение на интраоперативни и краткосрочни постоперативни резултати.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

RICO 1

При ранен карцином на маточна шийка с туморен размер < 2 cm клиницистите трябва да предпочитат минимално инвазивна (роботизирана или лапароскопска) пред отворена (абдоминална) хистеректомия поради по-добри периоперативни резултати и липсата на компрометиране на онкологични резултати [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

RICO 2

При ранен карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да предпочитат извършване на робот-асистирана пред лапароскопска радикална хистеректомия поради сравними обща преживяемост и честота на рецидиви, интраоперативни и постоперативни усложнения [ниско качество на доказателства].



При избор на минимално инвазивна методика за извършване на радикална хистеректомия при пациентки с ранен карцином на маточна шийка трябва да се има предвид предимствата, които предлага роботизираната система: по-добър триизмерен образ, по-голямо увеличение на образа, по-добра ергономия, филтриране и свобода на движенията. Тези предимства улесняват извършване на оперативни интервенции в ретроперитонеалното пространство, особено при пациентки с висок индекс на телесна маса.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Leitao 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
2. 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
3. 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
4. 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.
5. Marchand G, Masouda AT, Abdelsattar A, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic radical hysterectomy vs. robotic assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol* 2023; 289: 190-202. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.09.002
6. Shazly SAM, Muradb MH, DowdySC, et al. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015; 138 (2): 457-471. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.06.009

4. 3. 3. ДВУСТРАННА ТАЗОВА ЛИМФАДЕНЕКТОМИЯ

Славчо ТОМОВ, Георги ПРАНДЖЕВ

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

PICO 1. При пациенти с локално авансирал карцином на маточна шийка (КМШ) тазова лимфна дисекция чрез роботизирана, сравнена с лапароскопска хирургия, демонстрира ли сравнима ефективност относно брой отстранени лимфни възли, оперативни усложнения, честота на рецидиви и смъртност?

PICO 2. При пациенти с КМШ в стадии IIB до IVA лимфна дисекция преди лечение, сравнена с дефинитивно едновременно лъчехимиолечение, демонстрира ли полза за преживяемост?

PICO 3. При тазова лимфна дисекция за КМШ кои са рискови фактори за лимфоцеле?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Метаанализ от *Lu et al.* разглежда 2381 пациентки, включени в 18 проучвания (16 кохортни и 2 рандомизирани контролирани проучвания).¹ При над 2000 пациентки от 15 проучвания се докладва брой на отстранени тазови лимфни възли; поради значителната хетерогенност на данните ($I^2 = 68.6\%$, $p < 0.001$) метаанализът е проведен с използване на модел с случайни ефекти; обобщените резултати показват, че броят на премахнати лимфни възли при роботизирана тазова лимфна дисекция е статистически значимо по-висок в

сравнение с лапароскопски подход (SMD 0.24; 95% CI 0.04-0.45, $p = 0.007$).⁴ Общо 8 проучвания с 751 пациентки докладват брой на премахнати парааортални лимфни възли; поради наличие на значителна хетерогенност ($I^2 = 65.2\%$, $p = 0.004$), метаанализът е проведен с модел на случайни ефекти; обобщени данни показват, че броят отстранени парааортални лимфни възли с роботизирана хирургия е статистически значимо по-висок в сравнение с лапароскопска хирургия (SMD 0.41; 95% CI 0.13-0.69, $p = 0.004$). Общо 13 проучвания с 1102 пациентки оценяват интраоперативната кръвозагуба; поради

съществуваща хетерогенност между проучванията ($I^2 = 44,3\%$; $P = 0,043$), метаанализът е извършен с използване на модел с случайни ефекти; обобщени резултати показват статистически значима по-малка кръвозагуба при роботизирана хирургия в сравнение с лапароскопската хирургия (SMD -0.40; 95% CI -0.58 – -0.22, $p < 0.001$). Общо 4 проучвания с 1170 пациентки докладват честотата на рецидив; метаанализът е извършен с използване на модел на случайни ефекти; обобщени резултати показват, че няма статистически значима разлика в честотата на рецидив между роботизирана и лапароскопската хирургия (OR 0.59; 95% CI 0.21-1.65, $p = 0.318$). Смъртността е докладвана в 4 проучвания с общо 1147 пациентки; метаанализът е проведен с модел на случайни ефекти; според обобщени резултати няма статистически значима разлика в смъртността между роботизирана и лапароскопска хирургия (OR 0.31; 95% CI 0.08-1.30, $p = 0.109$).

PICO 2.

Метаанализ на *Zhang et al.*, включващ 936 пациентки от 4 проучвания (едно рандомизирано проспективно и 3 ретроспективни наблюдателни), използва модел с фиксирани ефекти (rank-sum = 3.82; $I^2 = 22\%$, $p = 0.28$), за да разгледа ролята на тазова лимфна дисекция преди начално лечение на локално авансирал КМШ.² Резултатите показват, че извършване на лимфна дисекция не оказва статистически значимо влияние върху обща преживяемост (ОП) при пациентки с локално авансирал КМШ (HR 1.11; 95% CI 0.91-1.36, $p = 0.30$).

PICO 3.

В метаанализ на *Jansen et al.* са включени 2258 пациентки от общо 14 проучвания (10 ретроспективни, 14 проспективни) с КМШ или ендометриален карцином, подложени на тазова лимфна дисекция.³ Постооперативно тазово лимфоцеле е диагностицирано при 329 пациентки (15%), като честотата му варира от 1% до 57% в отделните проучвания, с 14% обобщена пропорция за настъпване (95% CI 9-20). Абдоминална тазова лимфна дисекция е извършена на 1087 пациентки от 14 проучвания, при което е отчетена 18% обобщена честота на тазово лимфоцеле (95% CI 11-28). В групата с лапароскопска тазова лимфна дисекция, включваща 713 пациентки от 12 проучвания, обобщената честота на пелвично лимфоцеле е 7% (95% CI 2-15). Резултатите показват статистически значима по-ниска честота на тазово лимфоцеле в лапароскопската група ($p = 0.05$). За наличие на асимптоматично лимфоцеле са изследвани общо 1126 пациентки от 13 проучвания; за диагностициране са използвани трансвагинална и/или трансабдоминална ехография (в 11 проучвания) и компютър-томография (в 2 проучвания). Честотата на асимптоматично лимфоцеле варира от 0% до 46% в отделните проучвания, като обобщената пропорция е 16% (95% CI 8-26). По отношение на симптоматично лимфоцеле са проучени общо 1326 пациентки от 16 проучвания; честотата им варира от 0% до 32% в отделните проучвания, като обобщената пропорция е 3% (95% CI 1-6). Общо 1291 пациентки от 14 проучвания са преминали през рутинна ди-



агностична оценка за откриване на тазово лимфоцеле. Интервалът между хирургичната интервенция и първото изследване за установяване на лимфоцеле варира от един ден до 12 месеца. Обобщената честота на лимфоцеле в тази група е 21% (95% CI 13-30). Допълнително 493 пациентки от 7 проучвания са преминали целенасочено (по индикация) изследване за откриване на лимфоцеле, като в тази група обобщената честота е 4% (95% CI 0-12). Разликата в честотата между двата диагностични подхода е статистически значима ($p < 0.01$). Средният брой отстранени лимфни възли, докладван в 18 проучвания, варира от 16 до 32. При подгрупов анализ със средна стойност от 22 премахнати лимфни възела не се установява статистически значима връзка с честота на лимфоцеле ($p = 0.06$). Въпреки това, вторичен метарегресионен анализ показва статистически значима обратна зависимост между брой на дисецирани лимфни възли и честота на лимфоцеле ($p = 0.03$), което предполага по-нисък риск от развитие на лимфоцеле при по-голям брой премахнати лимфни възли. Подгрупов анализ с гранична стойност от 21 дисецирани лимфни възли показва значима разлика – по-ниска честота на лимфоцеле при пациентки с ≥ 21 дисецирани лимфни възли в сравнение с тези с < 21 (5% срещу 19%; $p = 0.02$). Допълнителни подгрупови анализи с гранични стойности между 17 и 23 също показват статистически значима асоциация между по-голям брой дисецирани лимфни възли и по-ниска честота на лимфоцеле. Процентът на пациентки, при които е извършена парааортална лимфаденектомия в допъл-

нение към тазова лимфаденектомия, е докладван в 6 проучвания. Те са разделени на две подгрупи според медианен процент на случаи с допълнителна дисекция в парааортална зона – 15%. Общо 275 пациентки от 3 проучвания, в които $\geq 15\%$ от случаите са претърпели допълнителна парааортална дисекция, са изследвани за честотата на лимфоцеле. Обобщената пропорция е 14% (95% CI 9-21). В друга подгрупа от 274 пациентки (3 проучвания), в които $< 15\%$ са претърпели интервенцията, честотата на лимфоцеле е значимо по-ниска – 3% (95% CI 1-7). Подгрупов анализ показва статистически значима разлика между двете групи ($p < 0.01$). Вторичен метарегресионен анализ също установява значима асоциация между по-висок процент пациентки с допълнителна парааортална лимфна дисекция и повишена честота на лимфоцеле ($p < 0.01$). Това показва, че комбинирането на тазова с парааортална лимфна дисекция е свързано с по-висок риск от развитие на лимфоцеле.

Hwang J et al. провеждат систематичен преглед и метаанализ, обхващащи 33 клинични проучвания – 2 рандомизирани контролирани, 6 проспективни и 25 ретроспективни кохортни проучвания.⁴ При обединение на всички данни лапароскопският достъп корелира със статистически значимо по-нисък риск от развитие на симптоматично лимфоцеле в сравнение с абдоминален подход (OR 0.58; 95% CI 0.42-0.81, $p = 0.022$, $I^2 = 0.0\%$). Кумулативен метаанализ показва тенденция към намаляване на риска от постоперативно симптоматично лимфоцеле с течение на времето в лапароскопската група.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

RICO 1

При пациентки с локално авансирал карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат роботизирана тазова лимфна дисекция пред лапароскопска с цел по-висок брой отстранени лимфни възли, със сравними хирургични и онкологични резултати [умерено качество на доказателства].

RICO 2

При пациенти с локално авансирал карцином на маточна шийка преди начало на лечение клиницистите не трябва да извършват рутинно лимфна дисекция поради липса на полза за обща преживяемост [ниско качество на доказателства].

RICO 3

При извършване на тазова лимфна дисекция клиницистите трябва да предпочитат лапароскопски пред абдоминален подход поради по-нисък риск за тазово лимфоцеле [умерено качество на доказателства].



- *Неперитонизиране на коремната кухина след тазова лимфна дисекция може да намали честотата на формиране на тазово лимфоцеле, позволявайки на лимфната течност да се абсорбира от перитонеум и оментум.*
- *При липса на симптоми не се препоръчва рутинен образен скрининг за откриване на лимфоцеле след тазова лимфна дисекция. Диагностични процедури следва да се извършват само при наличие на клинични симптоми, насочващи за подобно усложнение.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Lu Y, Chen J, Wei R, Lin W, et al. Application of robotic surgery and traditional laparoscopic surgery in lymph node dissection for gynecological cancer: A meta-analysis. *Oncol Lett* 2023; 25 (5): 175. doi: 10.3892/ol.2023.13761
2. Zhang H, Ao M, Wu Y, et al. Lymph node dissection before initial treatment for locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Biomol Biomed* 2024; 24 (6): 1463-1469. doi: 10.17305/bb.2024.10591

3. Jansen A, de Jong A, Hoogendam J, 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
4. Hwang JH, Kim BW. The incidence of postoperative symptomatic lymphocele after pelvic lymphadenectomy between abdominal and laparoscopic approach: A systemic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2022; 36 (10): 7114-7125. doi: 10.1007/s00464-022-09227-5

4. 4. ПАРААОРТАЛНА ЛИМФАДЕНЕКТОМИЯ

Стефан КОВАЧЕВ

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

PICO 1. При пациенти с карцином на маточна шийка (КМШ) извършване на парааортална лимфна дисекция (ПАЛД), като част от хирургично лечение, демонстрира ли полза за стадиране, прогноза и преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Извършване на ПАЛД при пациентки с КМШ в стадий T1v1 и по-висок с цел стадиране е заложено в ръководството на ESGO/ESTRO/ESP (European Society of Gynecological Oncology; European Society for Radiotherapy and Oncology, European Society of Pathology).¹

Yan et al. извършват систематичен преглед и метаанализ, за да оценят клиничната ефективност и безопасността на ПАЛД във връзка с радикална хистеректомия (РХ) и тазова лимфаденектомия (ТЛ) за ранен стадий на КМШ.² Проведено е търсене в бази данни, включително PubMed, Web of Science, Embase, CNKI и Cochrane Library. Проучванията, публикувани между януари 2009 г. и януари 2024 г., са подложени на щателен скрининг

за включване. Първоначалното търсене идентифицира 542 подходящи статии, като финално са включени 19 проучвания с общо 3232 пациенти, от които 1041 са в групата РХ + ТЛ + ПАЛД и 2191 – в групата РХ + ТЛ. При анализ на следоперативна честота на рецидиви в 12 проучвания се констатира, че групата на ПАЛД показва значимо по-ниска честота в сравнение с контролната група (MD 0.27; 95% CI 0.19-0.37, $p < 0.05$). Въпреки това, не се наблюдава значителен контраст за обща преживяемост (ОП) между двете групи. Групата с ПАЛД демонстрира по-добри нива на преживяемост без болест (ПББ) в сравнение с контролната група ($p < 0.05$). Авторите констатира, че ПАЛД ефективно снижава честотата на рецидивите, с минимално въздействие върху процента на преживяемост.

Thelissen et al. извършват систематичен преглед и метаанализ на диагностични изследвания, които съобщават за 3D-изображения и предтерапевтична хирургична оценка на парааортални лимфни възли при пациентки с КМШ.³ Общият процент на покачване е изчислен с помощта на модел на случайните ефекти. Изследването идентифицира 16 допустими проучвания, включително 18 кохортни, с общо 1530 пациенти. Обединяването на 12 кохорти показва честота на повишаване на стадия от 12% (95% CI 10-15) чрез ПАЛД след отрицателна ПЕТ или ПЕТ/КТ. Шест кохорти показват обща честота на повишаване на стадия от 11% (95% CI 8-16) чрез ПАЛД след отрицателна магнитнорезонансна томография (МРТ) или компютър-томография (КТ). Не се наблюдава значима хетерогенност в пропорциите на повишаване на стадия между кохортите (съотв. $I^2 = 0\%$ и $I^2 = 27\%$). При 7 кохорти, включващи само пациентки с тазови лимфни метастази на об-разна диагностика (но без съмнение за засягане на парааортални лимфни

възли), е открита обща честота на повишаване на стадия чрез ПАЛД от 21% (95% CI 17-26, $I^2 = 0\%$). Наблюдава се недостоверна хетерогенност в пропорциите на повишаване на стадия на тези кохорти ($I^2 = 0\%$). В изследваната група с ПАЛД след отрицателна ПЕТ или ПЕТ/КТ допълнителното подразделяне на 6 срещу 4 проучвания, които извършват дисекция „до лява ренална вена“ срещу „до-долна мезентериална артерия“, води до промяна в стадия след ПАЛД съотв. 0.12 (95% CI 0.10-0.14) срещу 0.10 (95% CI 0.06-0.15). Разликата не е статистически значима в метарегресионния анализ ($p = 0.475$). Този метаанализ показва, че в случай на липса на подозрителни парааортални лимфни възли на ПЕТ/КТ или МРТ провеждането на ПАЛД все още идентифицира метастази в лимфни възли при значителен брой пациентки с локално авансирал КМШ, особено при тези с потвърдени тазови лимфни метастази.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При пациенти с карцином на маточна шийка от стадий T1B до стадий T3A (FIGO IB-IIIА) клиницистите трябва да извършват парааортална лимфна дисекция с цел стадиране, подобряване на преживяемост и период без рецидив [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 1

При пациенти с карцином на маточна шийка в стадий T3 (FIGO III) клиницистите биха могли да обсъждат извършване на парааортална лимфна дисекция с цел стадиране и снижение на рецидиви [умерено качество на доказателства].



- При пациентки с карцином на маточна шийка се извършва парааортална лимфна дисекция от стадий T1B до T3 за стадиране, адекватна прогноза и повишаване на преживяемостта.
- При пациентки с карцином на маточна шийка се извършва парааортална лимфна дисекция в стадий T3 за стадиране и намаляване на честотата на рецидив след радикално хирургично лечение.

ИЗТОЧНИЦИ

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 May 1;33(5):649-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429. PMID: 37127326; PMCID: PMC10176411.
2. Yan J, Cheng D, Gu X, Song CW, Chen Y, Wei HF, Yang SH. Efficacy of para-aortic lymphadenectomy in radical resection of cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2024 Sep;47(9):3950-3955. doi: 10.1016/j.asjsur.2024.04.172. Epub 2024 May 28. PMID: 38811330.
3. Thelissen AAB, Jürgenliemk-Schulz IM, van der Leij F, Peters M, Gerestein CG, Zweemer RP, van Rossum PSN. Upstaging by para-aortic lymph node dissection in patients with locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2022 Mar;164(3):667-674. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.12.026. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34969533.

4. 5. ЕКСЦИЗИЯ НА СЕНТИНЕЛНИ ЛИМФНИ ВЪЗЛИ

Ангел ЙОРДАНОВ

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

PICO 1. При пациенти с карцином на маточна шийка (КМШ) в стадий IA/IB и решение за начална хирургия интраоперативно провеждане на сентинелна лимфна биопсия (СЛБ), сравнена със самостоятелна тазова лимфна дисекция (лимфаденектомия), демонстрира ли ползи за стадиране (предикция на лимфно метастазиране), прогноза за преживяемост и риск от рецидив?

PICO 2. При пациенти с ранен КМШ и обсъждане за хирургия провеждане на СЛБ, сравнена с предоперативен образен метод [ПЕТ/КТ, магнитнорезонансна томография (МРТ), компютър-томография (КТ)], демонстрира ли сравнима ефективност за детекция на метастатичен лимфен възел?

PICO 3. При пациенти с КМШ в стадий FIGO IA, IB1 и IB2 и решение за провеждане на СЛБ отворен хирургичен подход, сравнен с лапароскопски и роботизирани техники, демонстрира ли превъзходство за честота на детекция на СЛБ?

PICO 4. При пациенти с КМШ в стадий FIGO IA, IB1 и IB2 и решение за СЛБ маркиране с багрило (patent blue, isosulfan blue или lymphazurin), радиофармацевтик (Tc^{99m}), комбинация от двата маркера или изоцианиново зелено (ICG) демонстрират ли сходна ефективност за детекция?

PICO 5. При хирургия на ранен КМШ със СЛБ експресно хистологично изследване сравнено с ултрастадиране, демонстрира ли сравнима диагностична стойност и полза за определяне обема на оперативна интервенция?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Метаанализ обобщава данни от едно рандомизирано проспективно и 3 ретроспективни проучвания с общо 1952 пациенти, от които 383 са претър-

пели само сентинелна лимфна биопсия (СЛБ) и 1569 са подложени на тазова лимфна дисекция (ТЛД).¹ И четирите проучвания представят данни за преживяемост без болест (ПББ), а 3 – за обща преживяемост (ОП). Като цяло,

4-5-годишната ПББ варира от 85.1% до 93.8% за групата със СЛБ и от 80.4% до 93.1% за групата с ТЛД. Поради ниска хетерогенност ($I^2 = 33\%$, $p = 0.21$) за ПББ е приложен модел с фиксирани ефекти. Установено е, че двете групи се припокриват по статистически незначим начин (OR 1.04; 95% CI 0.66-1.66, $p = 0.85$). Извършен е друг анализ на данни за ОП. Само 3 от 4 сравнителни проучвания докладват ОП при 302 пациенти за групата на СЛБ и 1351 за групата ТЛД. Поради ниска хетерогенност ($I^2 = 33\%$, $p = 0.21$) е приложен модел на фиксирани ефекти за ОП ($I^2 = 46\%$, $p = 0.16$). Не се намира разлика в ОП в двете групи (OR 0.99; 95% CI 0.46-2.45, $Z = 0.01$). Заключение на авторите е, че СЛБ не показва по-ниска онкологична ефективност срещу ТЛД.

Друг метаанализ анализира 6 проучвания (2 ретроспективни и 4 проспективни) с 927 пациенти с ранен КМШ.² Повечето случаи са в стадий IB (698 пациенти, 70.4%). В 6 от тях се докладва ОП, а в 5 – ПББ, съотв. 98% (95% CI 0.96-0.99) и 94% (95% CI 0.89-0.98). Петгодишна ПББ е изчислена съответно с модели на общ и случаен ефект, със силна обща хетерогенност от 77%. При 197 пациенти с отрицателен сентинелен лимфен възел (СЛВ) изчислената 5-годишна ПББ е 91% (95% CI 0.87-0.95) и 90% (95% CI 0.82-0.97). Изчислената 5-годишна ОП е 99% (95% CI 0.98-1.00). Авторите заключават, че както 5-годишната ПББ, така и ОП след самостоятелна СЛБ са по-високи от 90% и не се различават от данните за преживяемост при ТЛД, а ултрастадиране не повлиява на преживяемостта.

Трети метаанализ анализира 21 проучвания (2234 жени) с КМШ FIGO стадий IA-IVB, оценяващи СЛБ със синьо багрило, Tc^{99m} , комбинирана техника (синьо багрило с Tc^{99m}) или индоцианиново зелено с референтен стандарт, са включени за систематична дисекция на тазови лимфни възли или клинично проследяване.³ От 21 проучвания 20 отговарят на критериите за оценка на степен на откриване и 6 са включени за метаанализ на чувствителност. Поради хетерогенност е неподходящо да се обединят всички проучвания. Обединените специфични нива на странично откриване са 85% при тумори до 2 cm, 67% при тумори над 2 cm, 75.2% за синьо багрило, 74.7% за Tc^{99m} , 84% за комбинирана техника и 85.5% за индоцианиново зелено. Биопсия на СЛВ има сборна специфична странична чувствителност от 88%. Страничните ефекти от СЛБ изглеждат минимални за повечето пациенти и са свързани главно с инжектиране на синьо багрило. От друга страна, СЛБ с използване на маркер с висок процент на откриване и ултрастадиране е много точна и надеждна, когато е ограничена до сериозно подбрани пациенти, със задоволително двустранно картографиране на лимфни възли и където има достатъчно случаи за оптимизиране на кривата на обучение. Индоцианин зелено картографиране на СЛВ изглежда е по-добра техника в сравнение с други методи.

Пореден метаанализ анализира 67 проучвания.⁴ Общият процент на откриване е 89.2% (95% CI 86.3-91.6), а общата чувствителност е 90% (95% CI



88-92). Степента на откриване на СЛВ и чувствителността са свързани с метода на картографиране (синьо багрило, радиоиндикатор или и двете) и историята на предоперативна неоадювантна химиотерапия. Чувствителността е по-висока при пациенти с двустранно открити тазови сензорни възли в сравнение с тези с едностранни сензорни възли. Лимфното картографиране може да идентифицира СЛВ извън границите на рутинна лимфаденектомия.

PICO 2.

В метаанализ са включени 72 проучвания с общо 5042 жени с КМШ: с МРТ – 24, с КТ – 32, с ПЕТ/КТ – 8 и със СЛВ – 31.⁶ При определяне на статуса на лимфните възли СЛВ има сборен положителен коефициент на вероятност от 40.8 (95% CI 24.6-67.6) и сборен отрицателен коефициент на вероятност от 0.18 (95% CI 0.14-0.24). Обединените положителни HRs (95% CI) са съотв. 15.3 (95% CI 7.9-29.6) за ПЕТ, 6.4 (95% CI 4.9-8.3) за МРТ и 4.3 (95% CI 3.0-6.2) за КТ. Обединените отрицателни HRs (95% CI) са съотв. 0.27 (95% CI 0.11-0.66) за ПЕТ, 0.50 (95% CI 0.39-0.64) за МРТ и 0.58 (95% CI 0.48-0.70) за КТ. Използвайки 27% предтестова вероятност за метастази в лимфни възли сред всички случаи (независимо от стадий), положителен резултат от СЛВ повишава вероятността след теста до 94% (95% CI 90-96), докато положително откритие при ПЕТ го увеличава до 85% (95% CI 75-92). Заклучението на авторите е, че методите

за изобразяване, използвани в момента за откриване на състояние на лимфни възли, може да са неточни, ПЕТ може да има потенциална роля и СЛВ може да бъде минимално инвазивна и точна оценка на състоянието на лимфните възли.

PICO 3.

В метаанализ са включени 49 проучвания с 2476 процедури за СЛВ.⁷ Средният общ претеглен процент на откриване на СЛВ е 0.93 (95% CI 0.92-0.94), при сборна чувствителност от 0.88 (95% CI 0.84-0.90) с ограничена хетерогенност ($\chi^2 = 80.57$, $df = 47$, $p = 0.002$). Подгрупов анализ на чувствителност и степен на откриване с различни техники за проследяване и хирургични методи, използвани във връзка с процедурите на СЛВ, са както следва: проучвания, използващи комбинирани техники – 0.88 (95% CI 0.84-0.91) и 0.97 (95% CI 0.96-0.98); проучвания с използване на Tc^{99m} – 0.87 (95% CI 0.78-0.93) и 0.90 (95% CI 0.87-0.93); проучвания с използване на синьо багрило – 0.87 (95% CI 0.79-0.93) и 0.87 (95% CI 0.84-0.90); проучвания с използване на лапаротомия – 0.86 (95% CI 0.80-0.90) и 0.87 (95% CI 0.83-0.91); проучвания с използване на лапароскопия – 0.90 (95% CI 0.86-0.94) и 0.93 (95% CI 0.90-0.96) и проучвания с помощта на робот-асистирана хирургия – 0.84 (95% CI 0.72-0.92) и 0.92 (95% CI 0.88-0.95). Заклучението на авторите е, че процедурата за СЛВ се представя добре диагностично за оценка на нодални метастази при пациенти с ранен стадий на КМШ.

PICO 4.

Метаанализ, включващ 49 проучвания, съобщава за чувствителност и степен на откриване на СЛБ при ранен КМШ, както следва: проучвания, използващи комбинирани техники (Tc^{99m} и оцветител) – 0.88 (95% CI 0.84-0.91) и 0.97 (95% CI 0.96-0.98); проучвания с използване само на Tc^{99m} – 0.87 (95% CI 0.78-0.93) и 0.90 (95% CI 0.87-0.93); проучвания с използване на синьо багрило – 0.87 (95% CI 0.79-0.93) и 0.87, т.е. комбинираният метод е с най-добра успеваемост срещу самостоятелно използване на Tc^{99m} или синьо багрило.⁷

Друг метаанализ, включващ 5 проучвания с 538 пациенти с ендометриален карцином и КМШ, сравнява успеваемост в детекция на СЛБ между синьо багрило и индоцианиново зелено (ICG).⁸ При сравнение на ICG със синьо багрило по-добри резултати за двустранна детекция са за ICG (OR 0.27; 95% CI 0.19-0.40, $p = 0.00001$, модел с фиксиран ефект). При сравнение на ICG с Tc^{99m} с не се намират различия в двустранната детекция на СЛБ (OR 1.21; 95% CI 0.80-1.81, $p = 0.36$, модел с фиксиран ефект). Разлики не се откриват при сравнение на ICG с комбинирано използване на оцветител и Tc^{99m} (OR 0.37; 95% CI 0.07-2.12, $p = 0.27$, модел с произволен ефект).

Метаанализ, включващ 24 проучвания с 2112 пациенти, разглеждащи СЛБ при КМШ в стадии IA-IIb с използване на синьо багрило, Tc^{99m} , комбинация от двата и ICG, докладва SSDR на четирите метода – 80% (95% CI 76-85, $I^2 = 95.8\%$, $p = 0.000$), което показва висока степен на хетерогенност.⁹

Съответно е направен подгрупов анализ: подгрупи на проучвания с тумори ≤ 2 cm срещу > 2 cm показва сборен SSDR съотв. от 85% (95% CI 80-90) срещу 67% (95% CI 53-80). Подгрупи, използващи синьо багрило, Tc^{99m} , или комбинирана техника (синьо багрило с Tc^{99m}) срещу ICG, показва сборен SSDR съотв. от 75.2% (95% CI 68.5-82), 74.7% (95% CI 64.4-85) и 84% (95% CI 78.5-89.5) срещу 85.5% (95% CI 68.9-1.022). Сред тях сборният SSDR на ICG е най-висок. В този метаанализ са изключени всички проучвания, при които СЛБ е извършена с роботизирана система

Пореден метаанализ докладва 28 проучвания с 2164 пациенти в стадии IA-IIA.³ Определена е диагностичната точност на проби от СЛБ, събрани от пациенти, използващи синьо багрило с Tc^{99m} (10 проучвания), Tc^{99m} (6 проучвания) и ICG (4 проучвания). Общите нива на откриване на СЛБ при използване на синьо багрило с Tc^{99m} , Tc^{99m} и ICG са съотв. 6%, 95% и 98%. Степента на двустранно откриване на СЛБ при използване на синьо багрило с Tc^{99m} , Tc^{99m} и ICG е съотв. 76%, 63% и 85%. Чувствителността на общия процент на откриване на СЛБ при използване на синьо багрило с Tc^{99m} , Tc^{99m} и ICG е съотв. 95.52%, 94.99% и 97.76%, докато степента на двустранно откриване е съотв. 75.82%, 63.45% и 84.96%.

PICO 5.

Метаанализ интерпретира 14 проучвания, включващи общо 1720 пациенти.¹¹ Седем проучвания са ретроспективни, а останалите 7 са про-

спективни. Анализ на замразени срезове открива 159 от 292 (54.5%) пациенти с метастази в СЛВ. При 281 пациенти се съобщава за вид на обемни метастази: един от 41 (2.4%) пациенти са с изолирани туморни клетки, 21 от 78 (26.9%) са с микрометастази и 133 от 162 (82.1%) са с макрометастази. Общата чувствителност на интраоперативния анализ на замразени срезове на СЛВ е 65% (95% CI 51-77) за макрометастази, микрометастази и изолирани туморни клетки. При изключване на пациенти с изолирани туморни клетки сборната чувствителност се увеличава до 72% (95% CI 60-82). Авторите заключават, че замразен срез на СЛВ открива 65% от метастази в лимфни възли в сравнение с ултрастадиране на СЛВ и може да предотврати ненужна радикална операция при някои пациенти с КМШ в ранен стадий.

Друг метаанализ обхваща 47 проучвания с 4130 пациенти.¹² Обобщените данни за диагностична точност при ултрастадиране (18 проучвания с 1275 пациенти) показват чувствителност от 94% (95% CI 80-99) и отрицателна предсказваща стойност, вариращи между 91% и 100%. След ултрастадиране остават 19 фалшиво отрицателни резултата. Предпоставки, като ранен стадий по FIGO (IA2, IB1, IIA с размер на първичен тумор < 40 mm), липса на подозрителни пред- и следоперативни лимфни възли и двустранни отрицателни СЛВ след ултрастадиране, водят до един фалшиво отрицателен резултат от общо 1257 пациенти (0.08%). Обобщени данни за комбиниран маркер при КМШ в ранен стадий с размер на първичен тумор < 20 mm (6 проучвания с 276 пациенти) водят до 87% двустранно откриване на СЛВ. Въз основа на тези резултати авторите препоръчват при тези пациенти да не се извършва пълна тазова лимфна дисекция.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

RICO 1

При пациенти с карцином на маточна шийка в стадий IA/IB и решение за начална хирургия клиницистите трябва да обсъждат извършване на сентинелна лимфна биопсия с цел по-прецизно стадиране и прогноза [умерено качество на доказателства].

RICO 2

При пациент с ранен карцином на маточна шийка и решение за хирургия клиницистите трябва да обсъждат провеждане на сентинелна лимфна биопсия с цел по-висока честота на детекция на лимфни метастази спрямо използване на различни образни методи [умерено качество на доказателства].

СИЛНА	RICO 3 При пациенти с карцином на маточна шийка в стадий IA/IIA и решение за начална хирургия за извършване на сентинелна лимфна биопсия клиницистите трябва да обсъждат със сравнима степен на успеваемост стандартен и минимално-инвазивен подход [ниско качество на доказателства]. RICO 5 При пациенти с ранен карцином на маточна шийка и сентинелна лимфна биопсия клиницистите трябва да предпочитат ултрастадиране на отстранения сентинелен лимфен възел пред експресно хистологично изследване с цел повишаване на чувствителността за детекция на метастази [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	RICO 4 При пациенти с карцином на маточна шийка в стадий IA/IIB и решение за начална хирургия със сентинелна лимфна биопсия клиницистите биха могли да предпочетат за маркиране индоцианиново зелено (ICG) и в случай, че това е невъзможно, с комбинация от синьо багрило и Tc^{99m} [ниско качество на доказателства].

	<i>Сентинелна лимфна биопсия трябва да се извършва при всички пациенти с ранен карцином на маточна шийка, определени за оперативно лечение, с цел преценка на обем на оперативна интервенция.</i>
---	--

ИЗТОЧНИЦИ

1. 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
2. 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 (12): 1853-1860. doi: 10.1136/ijgc-2023-004726



3. 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
4. Kadhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41 (1): 1-20. doi: 10.1016/j.ejso.2014.09.010
5. 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
6. 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. *CMAJ* 2008; 178 (7): 855-862. doi: 10.1503/cmaj.071124
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. Agustía 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
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. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.076

4. 6. ХИРУРГИЯ ПРИ РЕЦИДИВ

Григор ГОРЧЕВ, Димитър ДИМИТРОВ

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

PICO 1. При авансирал карцином на маточна шийка (КМШ) тазова екзентерация демонстрира ли оптимална онкологична полза за преживяемост и смъртност?

PICO 2. При локален рецидив на КМШ с планиране на лечебна тазова екзентерация (инфраелеваторна с вулвектомия) предоперативна образна оценка [ПЕТ/КТ, магнитнорезонансна томография (МРТ)] демонстрира ли оптимална точност за идентифициране на граници на степен на резекция?

PICO 3. При локален рецидив на КМШ минимално инвазивна, сравнена с отворена тазова екзентерация, демонстрира ли полза за хирургична ефективност (болничен престой, интраоперативна кръвозагуба, заболяемост и смъртност)?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Метаанализ на *Di Donato et al.* от 2025 г., включващ 46 проучвания (6 проспективни и 40 ретроспективи) с 4417 пациенти, оценява преживяемост и смъртност след тазова екзентерация при локално авансирал КМШ.¹ Във всички включени проучвания е извършена тазова екзентерация посредством лапаротомия, с изключение на 2 проучвания, които описват общо три случая на робот-асистирана тазова екзентерация. В 1271 случая е извършена предна тазова екзентерация, задна тазова екзентерация е извър-

шена в 455 случая, тотална тазова екзентерация – в 2379 случая, латерална разширена ендопелвична резекция е докладвана в 100 случая и в едно проучване, обхващащо 312 пациенти, не е докладван вид на екзентерация. Установено е, че наличие на метастази в тазови и парааортални лимфни възли редуцира значимо 5-годишната обща преживяемост (ОП) (RR 0.961, 95% CI 0.926-0.997, $p = 0.034$ за тазови лимфни възли; RR 0.941, 95% CI 0.901-0.983, $p = 0.006$ за парааортални лимфни възли). Авторите докладват, че ангажиране на тазова стена също намалява ОП с 15.9% (RR 0.84; 95% CI 0.71-0.99,



$p = 0.049$). Средната периперативна смъртност е $5.11 \pm 8.05\%$ (95% CI 0-40). Основна причина за смърт е изследвана в 25 проучвания с общо 2243 пациенти и включва сепсис (27.2%), инсуфициенция на анастомозата (11.2%), белодробна емболия (10.4%), дихателна недостатъчност (4.8%) и полиорганна недостатъчност (2.4%). Процентът на смъртност се увеличава при ангажиране на тазова стена (RR 1.12; 95% CI 1.04-1.20, $p = 0.003$) и при извършване на тотална тазова екзентерация (RR 1.01; 95% CI 1.00-1.01, $p = 0.004$). Авторите заключват, че тазовата екзентерация е високорискова интервенция и трябва да бъде извършвана при строг подбор на пациенти, където от ключово значение са показатели като статус на тазови и парааортални лимфни възли и ангажиране на тазова стена.

PICO 2.

В систематичен преглед на *Sardain et al.* от 2015 г. е описана ролята на предоперативна образна диагностика (МРТ и ПЕТ/КТ) за определяне на граници на локален рецидив на КМШ при планиране на тазова екзентерация.² Магнитнорезонансната томография е най-точен метод за определяне размер на тумора и степен на инфилтрация към съседни структури. Сравнена с КТ, МРТ има по-висока чувствителност за откриване на разпространение към пикочен мехур (75%), ректум (71%), параметриуми (74%) и лимфни възли (60%). Методът може да бъде използван за откриване на неангажирани хирургични граници с чувствителност от 85%, със специ-

фичност от 52%, с положителна прогностична стойност от 60% и отрицателна прогностична стойност от 80%. Контраиндикация за извършване на тазова екзентерация е наличие на далечни метастази. Най-точени метод за тяхна оценка е ПЕТ/КТ. Относно детекцията на далечни метастази ПЕТ/КТ показва чувствителност от 100%, специфичност от 73 %, положителна прогностична стойност от 55% и отрицателна прогностична стойност от 100%. Комбинирането на двете образни изследвания позволява по-прецизна оценка на размер на рецидив, степен на инвазия в съседни структури и наличие на метастази в лимфни възли ($p = 0.0041$). Въпреки извършване на предоперативни образни изследвания и интраоперативно отстраняване на всички видими тумори до макроскопски чисти резекционни линии, в голям процент от случаите (7-35 %) се установява ангажиране на резекционните линии при патоанатомичното изследване. Авторите заключват, че необходимото точно определяне на границите на рецидива за извършване на лечебна тазова екзентерация е трудно постижимо чрез съвременните образни изследвания (МРТ и ПЕТ/КТ).

PICO 3.

В метаанализ от 2018 г. *The PelvEx Collaborative* обобщават резултати от 39 проучвания.³ Всички от тях са ретроспективни и са публикувани в периода между 2011 г. и 2016 г. Включени са общо 170 пациенти като на 133 от тях е извършена отворена тазова екзентерация, а на останалите 21.8%

– минимално инвазивна тазова екзентерация. Минимално инвазивната екзентерация демонстрира значимо по-дълго оперативно време в диапазон между 35 и 130 min (SMD 0.66; 95% CI 0.27-1.05, $p = 0.001$, $I^2 = 74\%$ в полза на отворената тазова екзентерация). Въпреки това, интраоперативната кръвозагуба по време на минимално инвазивна тазова екзентерация е средно 550 ml, а тази по време на отворена тазова екзентерация е средно 2300 ml (SMD 1.32; 95% CI -2.02 – -0.61, $p = 0.000$, $I^2 = 63\%$). Само в 2 от включените проучвания е изследвана ангажираност на резекционни линии при двата типа оперативни интервенции като не е установена статистически значима разлика (RR 1.03; 95% CI 0.33-3.22, $p = 0.897$, $I^2 = 0\%$). Докладвано е за конверсия от минимално инвазивна към отворена екзентерация само при един пациент. Общата заболяемост е 56.7% за групата на минимално инвазивната екзентерация срещу 88.5% за отворена екзентерация. Въпреки че е без статистическа значимост, анализът на 3 от проучванията показва увеличение на риска от 30-дневна заболяемост при пациенти, на които е извършена отворена екзентерация (RR 1.17; 95% CI 0.93-1.48, $p = 0.148$, $I^2 = 47.6\%$). Не е докладвана 30-дневна смъртност. Установена е значима разлика в средна продължителност на болничен престой в полза на минимално инвазивната

тазова екзентерация – 22 срещу 28 дни (SMD 0.39; 95% CI -0.77 – -0.01, $p = 0.047$, $I^2 = 69\%$).

Друг метаанализ на *Ryan et al.* от 2023 г., обобщаващ резултати от 11 проучвания с 2009 пациенти, сравнява също ефективност на минимално инвазивна тазова екзентерация с отворената тазова екзентерация при локален рецидив на КМШ.⁴ Минимално инвазивната тазова екзентерация е свързана с удължено оперативно време (WMD 67.93; 95% CI 4.43-131.42, $p < 0.00001$), но въпреки това, показва по-малка интраоперативна кръвозагуба и по-кратък следоперативен престой (WMD -3.89; 95% CI -6.53 – -1.25, $p < 0.00001$). Липсва съществена разлика между двата типа оперативни интервенции по отношение на ангажираност на резекционни линии (RR 1.02; 95% CI 0.98-1.07, $p = 0.35$) и брой отстранени лимфни възли (WMD 1.42; 95% CI 0.58-3.43, $p = 0.16$). Честотата на повтори хоспитализации е по-висока при пациенти след минимално инвазивна тазова екзентерация (RR 2.11; 95% CI 1.11-4.02, $p = 0.02$), въпреки това не е установена сигнификантна разлика в обща заболяемост и смъртност спрямо отворена тазова екзентерация (RR 0.45; 95% CI 0.21-0.95, $p = 0.04$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	RICO 1 При авансирал карцином на маточна шийка клиницистите трябва да обсъждат тазова екзентерация след предоперативна оценка на рискови фактори като статус на тазови и парааортални лимфни възли и ангажиране на тазова стена и след мултидисциплинарно планиране за оптимизиране на постоперативни резултати [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	RICO 2 При локален рецидив на карцином на маточна шийка за планиране на лечебна тазова екзентерация клиницистите биха могли да използват данни от предоперативна магнитнорезонансна томография и ПЕТ/КТ за определяне границите на разпространение на тумора [ниско качество на доказателства]. RICO 3 При локален рецидив на карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да предпочетат минимално инвазивна пред отворена тазова екзентерация с цел редукция на болничен престой и интраоперативна кръвозагуба при сравними заболяемост и смъртност [ниско качество на доказателства].



- Поради значително повишаване на 30-дневната постоперативна смъртност тотална тазова екзентерация трябва да бъде извършвана при липса на подходяща и по-малко инвазивна алтернатива и след строго прецизиране на онкологична полза с хирургичен риск.
- За планиране на тазова екзентерация е необходимо извършване както на предоперативна магнитнорезонансна томография, така и на предоперативна ПЕТ/КТ с цел по-прецизно определяне на размер на тумора, степен на инвазия в съседни структури, статус на лимфни възли и откриване на далечни метастази.
- Тазова екзентерация трябва да се осъществява само в специализирани центрове от добре обучен мултидисциплинарен екип.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Di Donato V, Kontopantelis E, De Angelis E, et al. Evaluation of survival and mortality in pelvic exenteration for gynecologic malignancies: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression study. *Int J Gynecol Cancer* 2025; 101829. <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101829>
2. Sardain CH, Lavoue V, Redpath M, et al. Curative pelvic exenteration for recurrent cervical carcinoma in the era of concurrent chemotherapy and radiation therapy. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41 (8): 975-85. doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.235
3. The PelvEx Collaborative. Minimally invasive surgery techniques in pelvic exenteration: A systematic and meta-analysis review. *Surg Endosc* 2018; 32: 4707-4715. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6299-5>
4. Ryan OK, Doogan KL, Ryan EJ, et al. Comparing minimally invasive surgical and open approaches to pelvic exenteration for locally advanced or recurrent pelvic malignancies – Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2023; 49 (8): 1362-1373. doi: 10.1016/j.ejso.2023.04.003

5

Лъчелечение

5

ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

5. 1. ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Татяна ХАДЖИЕВА, Доротея ИВАНОВА, Марчела КОЛЕВА

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

PICO 1. При пациенти с авансирал карцином на маточна шийка (КМШ) (T1b2, T2a-T2b, T3a-bT4 – IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB и IVA) след дефинитивно едновременно лъчехимиолечение (ДЕЛХЛ), включително брахитерапия, добавяне на хирургия (хистеректомия) подобрява ли онкологичните резултати?

PICO 2. При пациенти с локално авансирал КМШ (стадий T1b2, T2a-T2b, T3a-b, T4a – IB2-IVA) ДЕЛХЛ с платина, сравнено със самостоятелно лъчелечение (ЛЛ), демонстрира ли превъзходство за онкологична полза?

PICO 3. При пациенти с локално авансирал КМШ провеждане на ДЕЛХЛ с модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT, МИЛЛ), сравнено с триизмерно конформално лъчелечение (3D-CRT, 3D-КЛЛ) или конвенционално двуизмерно лъчелечение (2D-RT, 2D-ЛЛ), демонстрира ли полза по отношение на преживяемост и токсичност?

PICO 4. При пациенти с КМШ в стадий IB2, IIA и IIB неоадювантна химиотерапия (НАХТ), последвана от хирургия, сравнена с ДЕЛХЛ, демонстрира ли предимства по отношение на локален туморен контрол и преживяемост?

PICO 5. При пациенти с локално авансирал КМШ, подходящи за ДЕЛХЛ, триседмично срещу седмично приложение на *cisplatin* демонстрира ли полза за онкологични резултати и токсичност?

PICO 6. При ДЕЛХЛ за локално авансирал КМШ *cisplatin*-базиран химиотерапевтичен дублет, сравнен със седмична *cisplatin*, демонстрира ли полза за преживяемост и токсичност?

PICO 7. При пациенти с авансирал КМШ индукционна химиотерапия преди ДЕЛХЛ демонстрира ли полза за преживяемост?

PICO 8. При пациенти с авансирал КМШ добавяне на *pembrolizumab* към стандартно ДЕЛХЛ с *cisplatin* демонстрира ли полза за преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Три азиатски метаанализа от 2018 г. и 2021 г. обобщават 2 рандомизирани и 12 ретроспективни проучвания.¹⁻³ Метаанализът на *Lu C, et al.* от 2021 г. се опитва да компенсират недостатъците на първите два, като включва още 2 ретроспективни проучвания.¹ Той се базира на 1224 пациенти с дефинитивно лъчехимиолечение (ДЛХЛ) + хистеректомия и 2635 със самостоятелно ЛХЛ при различен брой болни в проучванията, вариращи между 20-30 до 1400. Обсъждат се резултати от консолидираща хистеректомия към ДЛХЛ (със/без брахитерапия) и аргументите са, че в продължение на две десетилетия този дебат остава в онкогинекологичната литература. В САЩ хирургия след ДЛХЛ е отхвърлена, докато във Франция една трета от академичните центрове извършват хистеректомия след пълно повлияване от ДЛХЛ и липса на парааортални метастази. Всички метаанализи включват визираните две рандомизирани проучвания. Първото е на *Morice et al.* (GYNECO 02), включва 61 пациенти и е затворено предварително поради липса на популярност във Франция.⁴ Резултатите за 3-годишна преживяе-

мост без болест (ПББ) са числено 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 без статистически значима разлика. Второто рандомизирано проучване на *Cetina et al.* се базира на 211 пациенти в стадии IB2-IV.⁵ Тригодишната ПББ е с близки стойности – 71.7% след хистеректомия и 74.8% след брахитерапия и ДЛХЛ (HR 0.65; 95% CI 0.3504-1.2116, *p* = 0.186). Тригодишната ОП е 76.3% в рамото с ДЛХЛ срещу 74.5% след хирургия (HR 0.6981; 95% CI 0.3106-1.3439, *p* = 0.236). Няма разлика за локални и далечни рецидиви. И двете рандомизирани проучвания 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.* е, че в рандомизираните проучвания няма разлика между двата сравнявани подхода, но от проучванията с ретроспективни данни се очертава полза от добавянето на хистеректомия към ДЛХЛ, демонстрирайки експертното становище на гинеколози към проблема.¹ Обсъжда се нехо-



могенността на проучванията, като само в 4 от тях се акцентира върху високата доза, която осигурява брахитерапията до 80 Gy. За корекция е направен субгрупов анализ, който потвърждава липса на разлика със или без брахитерапия. Включвайки резултат за рецидив, *Lu W, et al.* очертават полза от добавяне на хирургия за локален рецидив, която се подчертава и в метаанализа на *Shi D, et al.*, т.е. ретроспективните проучвания изтъкват полза от довършителна хистеректомия.² Общият извод на авторите на двата метаанализа от 2018 г. е, че те демонстрират субоптимална сила, но 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 ДЛХЛ и други), които влияят негативно върху ползата от завършителна хистеректомия. Метарегресионен анализ показва, че голямата полза от хистеректомия е в стадий II при персистенция след ДЛХЛ, когато резултатите са най-добри. Проблемът е в методите за оценка на персистенция след ДЛХЛ. Проучване на *Gui B, et al.* подчертава ролята на магнитнорезонансна томография (МРТ) за оценка на резултата: 66.7% са с резидуална болест на МРТ, докато хистологично след хистеректомия персистенцията е само в 27%.⁷ Обсъжда се и времето за оценка на ефекта от ДЛХЛ – 8-12 седмици след ДЛХЛ. Изследване с ПЕТ/КТ също се обсъжда като метод за оценка

на отговор. Данните показват, че оптимално време за оценка на резултат е средно след 3 месеца за преценка и избягване на довършителна хистеректомия. За допълнителна информация са цитирани 4 ръководства от Китай, Корея, Индия и Канада, които препоръчват хистеректомия като довършително лечение след ЛХЛ.

PICO 2.

Хохрейнов метаанализ на *Vale et al.* върху 13 проучвания показва 6% подобрения на 5-годишна обща преживяемост (ОП) след ДЕЛХЛ срещу самостоятелно ДЛЛ (HR 0.81, $p < 0.001$). Доказва се, че ДЕЛХЛ намалява локалните рецидиви и далечното разпространение и подобрява преживяемостта без болест (ПББ), но увеличава острата хематологична и гастроинтестинална токсичност. Започвайки още от 2004 г., множество рандомизирани проучвания демонстрират около 10% принос към 5-годишна ОП за ДЕЛХЛ с *cisplatin* в сравнение със самостоятелно ЛЛ в стадии IB3-IVA. Последни данни на RTOG 90-01 категорично доказват предимство на добавяне на химиотерапия (ХТ) към ДЛЛ. Представен е зрял анализ на 403 лекувани болни със стадии IIB-IVA и IB-IIA с рискови фактори (туморен диаметър от 5 cm или тазови метастази). Анализирани са 228 болни, преживяли 6 години; ОП при пациенти с ЕЛХЛ е значимо по-висока, дори от пациенти, лекувани със самостоятелно ЛЛ, но с разширен лъчелечебен обем/ретроперитонеални лимфни възли: ОП – 67% срещу 41% на 8-а го-

дина ($p < 0.0001$). Сnižението на риска за рецидив е с 51%. Късните лъчеви реакции са сходни. Уточняването на ХТ-агенти става въз основа на индийско рандомизирано проучване, докладвано през 2018 г., което категорично доказва полза от ЛЛ със седмична *cisplatin*. В Тата Мемориал Хоспитал, Мумбай, са лекувани 850 болни в стадий IIIB в периода 2003-2011 г. с окончателен анализ през 2017 г. Приложени са 50 Gy в 25 фракции за 5 седмици в комбинация с брахитерапия за рамото със самостоятелно ЛЛ или същото ЛЛ с *cisplatin* 40 mg/m² седмично. При средно проследяване от 88 месеца 5-годишната ПББ е значимо по-висока след ЛХЛ – 52.3% (95% CI 52.2-52.4) в сравнение със 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) в сравнение със самостоятелно ЛЛ – 46.0% (95% CI 45.9-46.1), с HR за смърт – 0.82 (95% CI 0.68-0.98, $p = 0.04$). Описва се и висок процент на хематологична токсичност.

РІСО 3.

Метаанализ и 3 рандомизирани проучвания показват намаляване на ранни и късни лъчеви реакции на гастроинтестинална и урогенитална система след МИЛЛ в сравнение с лекуваните с 3D-КЛЛ.¹² В метаанализа са включени 6 проучвания с 1008 пациенти: 350 с МИЛЛ 3 и 658 с 3D-КЛЛ. Резултатите показват еднаква 3-годишна ОП и преживяемост без болест (ПББ): 3-годишна ОП – OR 2.41 (95% CI 0.62-9.39, $p = 0.21$).

Проявата на ранни лъчеви реакции на гастроинтестинален и генитоуринарен тракт са достоверно по-ниски при МИЛЛ: гастроинтестинални *степен 2* – OR 0.5 (95% CI 0.28-0.89, $p = 0.02$), *степен ≥ 3* – OR 0.55 (95% CI 0.32–0.95, $p = 0.03$); урогенитални *степен 2* – OR 0.41 (95% CI 0.2–0.84, $p = 0.01$), *степен ≥ 3* – OR 0.31 (95% CI 0.14-0.67, $p = 0.003$), всички статистически значимо по-ниски при прилагане на МИЛЛ. Късната хронична генитоуринарна токсичност има само единични случаи в сравнение с контролната група 3D-ЛЛ: *степен 3* – OR 0.09 (95% CI 0.01-0.67, $p = 0.02$). В рандомизирано проучване на Naik A, et al. пациенти са облъчени с МИЛЛ или с 3D-ЛЛ едновременно с химиотерапия и се установява значимо по-добро покритие на туморния обем при МИЛЛ ($p = 0.001$), редуциране на дозиметричните параметри на пикочен мехур с 32% и на ректум с 43% ($p = 0.0001$), редуциране на дозата в черва и костен мозък ($p = 0.0240$) и на интегрална нетуморна доза ($p = 0.019$) в сравнение с тези при 3D-ЛЛ.¹³ Това резултира в намаляване на остра гастроинтестинална токсичност *степен 2* (20% срещу 45%, $p = 0.058$) и *степен 3* (5% срещу 15%, $p = 0.004$). В групата с МИЛЛ диария *степен 3* е само в 5.6% срещу 3D-КЛЛ – 30.6%. Докладвано е и намаляване на остра урологична токсичност *степен 2* (20% срещу 45%, $p = 0.003$) и *степен ≥ 3* (5% срещу 20%, $p = 0.004$). Няма разлика в хематологичната токсичност при двата лъчеви метода. Липсва разлика в онкологичните резултати след 1, 2 и 3 години.



Това се потвърждава и от други дозиметрични резултати и свързана с тях намалена токсичност след МИАЛ. Доказано е, че ако се налага разширено облъчване на ретроперитонеални лимфни басейни, приложение на МИАЛ снижава токсичността в сравнение с 3D-АЛ.

PICO 4.

Два италиански метаанализа имат различни заключения. Този на *Marchetti C, et al.* от 2020 г., главно базиран на 2 рандомизирани проучвания върху 1259 пациенти, заключават, че НАХТ, последвана от операция, не е свързана със статистически значимо подобряване на ОП в сравнение с ДЕЛХЛ (HR 0.8; 95% CI 0.86-1.36, $p = 0.51$), а HR за рецидив е 1.32 (95% CI 1.07-1.62) в полза на ЕДЛХЛ.²¹ Тежка остра токсичност е по-ниска в групата с ДЕЛХЛ група.

С противоположен извод е метаанализ на *Ronsini C, et al.* от 2024 г., който подробно изследва локален туморен контрол (ЛТК), преживяемост без болест (ПББ) и ОП при НАХТ + хирургия в сравнение с ДЕЛХЛ, приемано за стандарт.²² Категорично се доказва, че НАХТ + хирургия подобрява ПББ в сравнение с ДЕЛХЛ (RR 0.69; 95% CI 0.58-0.81, $p < 0.01$). Същите изводи са и относно статистически значима по-висока ОП (RR 0.66; 95% CI 0.54-0.80, $p < 0.01$) в сравнение с ЕДЛХЛ. Отбелязва се, че отклоненията в отделните проучвания за ДЕЛХЛ са с много хетерогенни данни за ХТ ($I^2 = 70\%$). Други ограничения на метаанализа са: базиране на

ретроспективни проучвания срещу 3 рандомизирани проучвания, които показват липса на ефект от добавяне на хирургия. Изказват се становища, че стадии IB2, IIA и IIB представят три различни клинични реалности и вероятно налагат индивидуализирано лечение: малки тумори, но инвазивни параметриум, тумори с различни размери, но с лимфни метастази и ограничени локални тумори.

PICO 5.

Метаанализ на *Chen X, et al.* от 2017 г. с 5 рандомизирани клинични проучвания и 1313 пациентки показва значима полза за намаление 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 ($I^2 = 28\%$ за хетерогенност и $I^2 = 0\%$ при подгрупова диференциация), при еквивалентни ОП и ПББ.²³ Публикувани са резултати за редукция 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, $p = 0.35$). Метаанализът отбелязва, че седмичен режим е по-ефективен спрямо триседмичен по отношение на клиничен отговор (OR 0.62; 95% CI 0.21-1.79, $p = 0.38$), честота на рецидиви (OR 1.19; 95% CI 0.93-1.53, $p = 0.17$), ОП (OR 0.83; 95% CI 0.66-1.06, $p = 0.13$), период без рецидив (ПБР) (OR 1.03; 95% CI 0.78-1.35, $p = 0.84$), но не постига сигнификантно подобрене на тези показатели.

PICO 6.

В метаанализ, включващ 7 рандомизирани проучвания и 1503 пациенти, са представени данни за подобрене на ОП при използване на платина-базиран дублет в сравнение с ДЕЛХЛ с монотерапия с *cisplatin* (HR 0.75; 95% CI 0.60-0.94, $p = 0.01$) и подобрене в ПБР (HR 0.78; 95% CI 0.65-0.94, $p = 0.01$).²⁴ Отбелязва се обаче повишение на *степен 3/4* хематологична токсичности (RR 3.19; 95% CI 1.85-5.49, $p < 0.0001$) с акцент върху тромбоцитопения (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 резултатите относно хематологична токсичност допринасят предимно проучвания за дублетен режим на *cisplatin* с *gemcitabine* (левкопения $p < 0.00001$, $I^2 = 95\%$; анемия $p = 0.03$, $I^2 = 79\%$). Отбелязва се повишен процент на уринарни токсичности в комбинираното рамо (RR 4.58; 95% CI 1.00-20.89, $p = 0.05$) спрямо рамото с монотерапия. За симптома гадене, като водеща гестроинтестинална токсичност, рамото с монотерапия демонстрира по-нисък процент (RR 3.19; 95% CI 1.85–5.49, $p < 0.0001$) с почти незначима хетерогенност ($p = 0.88$, $I^2 = 0\%$). По отношение на клинична полза се отбелязва подобрене в ОП (HR 0.75; 95% CI 0.60-0.94, $p = 0.01$) в комбинираните режими при липса на хетерогенност ($p = 0.92$, $I^2 = 0\%$); ПБР (HR 0.78; 95% CI 0.65-0.94, $p = 0.01$) с ниска хетерогенност ($p = 0.26$, $I^2 = 22\%$) в полза на комбинирани химиотерапевтични режими.

PICO 7.

Липсват систематичен преглед/метаанализ. Публикувано през 2024 г. фаза III рандомизирано проучване INTERLACE включва 500 пациентки от 32 медицински центъра в Бразилия, Индия, Италия, Мексико и Великобритания.²⁵ Изследването оценява ефективност и безопасност на добавяне на НАХТ към стандартно ДЕЛХЛ с *cisplatin* при пациентки с авансирал КМШ в стадий IB1 с позитивни лимфни възли или IB2, IIA, IIB, IIIB, или IVA, независимо от нодален статус. Болните са рандомизирани 1:1 да получават ДЕЛХЛ с *cisplatin* плюс брахитерапия или индукционна ХТ – *carboplatin* AUC2 и *paclitaxel* 80 mg/m² веднъж седмично 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, $p = 0.04$). Далечните метастази са редуцирани с 8% (12% срещу 20%) с индукционна ХТ, което може да се свърже с евентуално елиминирани на микрометастази при добавянето ѝ. Въпреки очаквана по-висока хематологична токсичност, най-вече неутропения (19% срещу 5%), това не оказва влияние върху провеждането на последващо ДЕЛХЛ.

PICO 8.

Липсва систематичен преглед/метаанализ. Публикувано през 2024 г. фаза III рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване

ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 включва 1060 пациентки от 176 медицински центъра в 30 страни.²⁶ Изследването оценява ефективност и безопасност на добавяне на *pembrolizumab* към стандартно ДЕЛХЛ с *cisplatin* при пациентки с локално авансирал КМШ в стадии IB-IIВ с позитивни лимфни възли или IIIA-IVA независимо от нодален статус. Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават стандартно ДЕЛХЛ в комбинация с брахитерапия или тази схема в комбинация с *pembrolizumab* 200 mg на всеки 3 седмици и последващ *pembrolizumab* 400 mg всеки 6 седмици за 15 цикъла, т.е. около 2

години поддържащо лечение. При средно проследяване от 18 месеца се докладва статистически значимо увеличаване на ПБР с около 30%, а при средно проследяване от 30 месеца – увеличена ОП с 33% и редуциран риск от смърт. Най-често докладвани странични реакции са гадене, анемия и разстройство, без значима разлика в честота и степен на токсичност между двете рамена; повечето са *степен 1/2*, което показва добър профил на токсичност. Лечението с *pembrolizumab* е одобрено от FDA и ЕМА за пациентки в стадии III-IV КС, като за стадии I-II се изчаква по-дълъг период на проследяване.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При пациентки с локално авансирал карцином на маточна шийка (T1b2, T2a-T2b, T3a-b1, T4 a – IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB и IVA), провели дефинитивно едновременно лъчехимиолечение (заедно с брахитерапия), експертите не трябва да обсъждат последваща хистеректомия поради липса на полза за онкологични резултати и повишена периоперативна и късна токсичност [умерено качество на доказателства].

PICO 2

При пациенти с локално авансирал карцином на маточна шийка (стадий IB2-IVA) клиницистите трябва да предпочитат дефинитивно едновременно лъчехимиолечение с платина пред самостоятелно лъчелечение [високо качество на доказателства].

СИЛНА

PICO 3

При пациенти с локално авансирал карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат модулирано по интензитет лъчелечение пред триизмерно конформално лъчелечение поради редуциране на ранни и късни гастроинтестинални и урогенитални лъчеви реакции със сходна преживяемост [високо качество на доказателства].

PICO 5

При пациенти с локално авансирал карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат седмичен пред триседмичен режим на *cisplatin* за дефинитивно едновременно лъчехимиолечение с цел намаляване на хематологична и гастроентерологична токсичност при сравнима онкологична полза [умерено качество на доказателства].

PICO 6

При пациенти с локално авансирал карцином на маточна шийка с решение за дефинитивно едновременно лъчехимиолечение клиницистите трябва да обсъждат платина-базирани химиотерапевтични дублети с цел подобряване на преживяемост, но с повишена токсичност [високо качество на доказателства].

PICO 7

При пациентки с локално авансирал карцином на маточна шийка в стадии IB-IVA клиницистите трябва да обсъждат индукционна седмична химиотерапия (*carboplatin* AUC2 и *paclitaxel* 80 mg/m² за 6 седмици) преди дефинитивно едновременно лъчехимиолечение с *cisplatin* [ниско качество на доказателства].

PICO 8

При пациенти с локално авансирал карцином на маточна шийка в стадии III-IVA клиницистите трябва да обсъждат добавяне на *pembrolizumab* към стандартно дефинитивно едновременно лъчехимиолечение с *cisplatin* с цел подобряване на преживяемост [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 4

При строго селектирани пациенти с карцином на маточна шийка в стадий IB2, IIA и IIB клиницистите биха могли да обсъждат нео-адювантна химиотерапия, последвана от хирургия, като алтернатива на дефинитивно едновременно лъчехимиолечение [умерено качество на доказателства].



Препоръки на ASTRO, ESTRO и ESMO:

- Общото време за лечение с дефинитивно едновременно лъчехимиолечение и брахитерапия следва да не превишава 7-8 седмици.
- Планиране на лъчелечение се извършва с магнитнорезонансна томография на малък таз (с пълнен и празен пикочен мехур) и ретроперитонеални лимфни басейни. Лъчеви обеми: облъчването на парааортални лимфни басейни се базира на образи на поне два суспектни първо ниво метастатични лимфни възли (външни, междуилиачни, вътрешни илиачни). То винаги трябва да се извършва дори при една метастаза на второ ниво (общи илиачни лимфни басейни и нагоре).
- При обхващане на долна трета на влагалище следва да се облъчват и ингвинални лимфни региони.
- Лъчехимиолечение с модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT VMAT), съпроводено от рутинно образно ръководене на лъчелечение (IGRT) и cisplatin 40 mg/m² седмично за 5-6 цикъла, заедно с доза 45-50.4 Gy, се съчетава с брахитерапия с доза 24-30 Gy до обща доза ≥ 80-85 Gy.
- Брахитерапия трябва да бъде включена в интегрален план заедно с модулирано по интензитет лъчелечение.
- Препоръчва се да се избягва допълване на доза чрез перкутанно лъчелечение, с изключение на макроскопски увеличени лимфни възли в таза – едновременно свръхдозироване с ДОД 2.1-2.3 Gy.



- Седмичен режим на *cisplatin* е в доза 30-40 mg/m² при дефинитивно лъчехимиолечение.
- За дефинитивно едновременно лъчехимиолечение комбинирани химиотерапевтични режими са платина-базирани с *docetaxel*, *paclitaxel*, *gemcitabine* и 5-fluorouracil.
- При нетолерантност към *cisplatin* се препоръчва едновременно лъчехимиолечение с *carboplatin/etoposide*.

ИЗТОЧНИЦИ

1. 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
2. Shi D, Liang Z, Zhang C, et 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. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4232-x>
3. 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. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e25>
4. 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
5. Cetina L, Garcia-Arias A, Candelaria M, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation: A non-randomized matched comparison in IB2-IIB cervical cancer patients. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 19. doi: 10.1186/1477-7819-7-19
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. Lee JY, Kim HJ, Shim SH, 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
11. Ministry of Health & Family Welfare, Government of India, Standard Treatment Guidelines Oncology, Cancer Cervix, 202. WriteReadData/329.pdf (accessed December 14, 2021).



12. Alberta Provincial Gynecologic Oncology Team, Cancer of the Uterine Cervix, Alberta Health Services, 2015 (GYNE-004 Version 5). Available at: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gyne004-cervical.pdf>
13. 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
14. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: Individual patient data meta-analysis. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 1. doi: 10.1002/14651858.CD008285
15. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. Du XL, Tao J, Sheng XG, et al. Intensity-modulated radiation therapy for advanced cervical cancer: A comparison of dosimetric and clinical outcomes with conventional radiotherapy *Gynecol Oncol* 2012; 125: 151-157. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.12.432
20. Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, et al. Multi-institutional observational study of prophylactic extended-field concurrent chemoradiation therapy using weekly cisplatin for patients with pelvic node-positive cervical cancer in East and Southeast Asia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105 (1): 183-189. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.04.039
21. Marchetti C, Fagotti A, Tombolini V, et al. Survival and toxicity in neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus definitive chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2020; 83: 101945. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101945
22. Ronsini C, Solazzo MC, Braca E, et al. Locally advanced cervical cancer: Neoadjuvant treatment versus standard radio-chemotherapy – An updated meta-analysis. *Cancers* 2024; 16: 2542. <https://doi.org/10.3390/cancers16142>
23. 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
24. 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
25. 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. *The Lancet* 2024; 404 (10462): 1525-1535. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00207-7. PMID: 39419054
26. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 investigators. 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; 5 (404): 1321-1332. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01808-7

5. 2. АДЮВАНТНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

5. 2. 1. АДЮВАНТНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Веселин ПОПОВ, Радослав МАНГАЛДЖИЕВ

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

PICO 1. При ранен карцином на маточна шийка (КМШ) (FIGO стадий IB1, IB2 или IIA) след радикална хирургия адювантно лъчение (ЛЛ) демонстрира ли полза за преживяемост и риск от рецидив?

PICO 2. При пациенти с КМШ с междинен или висок риск след хирургия следоперативно ЛЛ, сравнено с адювантна химиотерапия (АХТ), демонстрира ли предимства по отношение на локален рецидив и смъртност?

PICO 3. При пациенти с ранен КМШ следоперативно ЕЛХЛ, сравнено със следоперативно ЛЛ, демонстрира ли полза за преживяемост според рискова група (междинен или висок)?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Систематичен преглед на литература на *Rogers et al.* включва две рандомизирани контролирани проучвания с общо 397 жени със стадий IB.¹ Целта е да се оцени ефективност и безопасност на адювантни терапии – лъчение (ЛЛ), химиотерапия, последвана от ЛЛ, самостоятелна химиотерапия – след радикална хистеректомия за ранен стадий на карцином на маточна шийка (КМШ) (стадии IB1, IB2 или IIA). Не са открити рандомизирани про-

учвания, които да оценяват химиотерапия или химиотерапия, последвани от ЛЛ, в сравнение с липса на адювантна терапия при ранен КМШ; наличните доказателства се отнасят само до адювантно ЛЛ. Анализът показва, че адювантно ЛЛ значимо снижава риска от локален рецидив в рамките на 5 години след хирургия (RR 0.6; 95% CI 0.4-0.9, $I^2 = 0\%$). Въпреки това, няма доказателства, че то подобрява обща преживяемост (ОП), като разликата не достига статистическа значимост (RR 0.8; 95% CI 0.3-2.4, $I^2 = 43\%$). Съобща-



ва се за по-висока честота на нежелани събития (*степен 3/4*) при пациентки провели АЛ, но без статистическа значимост (RR 2.4; 95% CI 0.6-9.0, $I^2 = 0\%$).

PICO 2.

За да се оцени ефектът от адювантна химиотерапия (АХТ) върху прогнозата при пациенти с КМШ с междинни или високорискови фактори след радикална хистеректомия, сравнени с адювантно лъчелечение (АЛ), е проведен метаанализ на публикувани проучвания в Embase, MEDLINE и библиотеката на Cochrane.² Крайни цели са онкологични резултати. Използвани са модели на случайни ефекти за изчисляване на обобщени оценки на ефект на АХТ върху смъртност/рецидив. Две рандомизирани проучвания и 11 наблюдателни проучвания (942 пациенти с АХТ и 1721 с АЛ) отговарят на критериите за търсене. Дванадесет проучвания сравняват АХТ с АЛ по отношение на преживяемост. Не е наблюдавана значима разлика в смъртност между групи на АХТ и АЛ (OR 0.73; 95% CI 0.51-1.04, $p = 0.08$), с ниска хетерогенност между проучванията ($p = 0.10$ и $I^2 = 34\%$). При анализ на чувствителност не е установено значимо увеличение на смъртността в групата с АХТ в сравнение с АЛ. В 13 проучвания с общо 2663 пациенти не е наблюдавана достоверна разлика в честота на рецидив между групи с АХТ и АЛ (OR 0.86; 95% CI 0.67-1.11, $p = 0.26$), с ниска хетерогенност между проучванията ($p = 0.08$ и $I^2 = 20\%$). Дванадесет проучвания, оценяващи 2530 пациенти, съобщават за локален рецидив и далечни метастази. Не е наблюда-

вана значима разлика в честота на локален рецидив между двете групи (OR 1.20; 95% CI 0.74-1.94, $p = 0.46$), със значителна хетерогенност между проучванията ($p = 0.02$ и $I^2 = 50\%$). Резултатите за далечни метастази са в полза на АХТ групата (OR 0.69; 95% CI 0.54-0.88, $p = 0.03$), с ниска хетерогенност между проучванията ($p = 0.76$ и $I^2 = 0\%$). Резултатите от метаанализа показват, че пациенти, получаващи АХТ след операция, имат сравними резултати за преживяемост и честота на рецидив с тези, които се подлагат на АЛ или адювантно ЛХЛ. В подгрупов анализ (за дизайн на изследване, хистология, индикация за адювантно лечение, тип АЛ, тип АХТ и метастази в лимфни възли) няма достоверно увеличение на смъртност и рецидиви за АХТ в сравнение с тези за АЛ. Авторите заключават, че прилагане на АЛ в сравнение с АХТ показва сходни резултати за преживяемост при пациенти с КМШ, подложени на радикална хистеректомия, и изглежда намалява риска за далечен рецидив.

PICO 3.

Метаанализ на *Ai-Qiu Qin, et al.* оценява ефективност и токсичност на ЕЛХЛ в сравнение със самостоятелно АЛ като адювантна терапия след радикална хистеректомия при пациенти с КМШ и рискови фактори.³ Анализът обхваща 11 контролирани клинични проучвания (включително 3 рандомизирани) с общо 1073 пациентки – 582 в групата с ЕЛХТ и 491 в групата с АЛ. Резултатите показват, че ЕЛХТ е свързано със значимо подобрене в

ОП (HR 0.47; 95% CI 0.31-0.72) и преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 0.50; 95% CI 0.35-0.72) срещу самостоятелно ЛЛ. Подгрупов анализ разкрива, че ползата се отнася основно за пациентки с високорискови фактори, при които ЛХТ води до значимо подобрение както в ОП (HR 0.44), така и в ПБП (HR 0.48). За разлика от това, при пациентки с междинен риск не се наблюдава статистически значима полза от добавяне на химиотерапия (HR 1.72 за ОП и HR 1.09 за ПБП). По отношение на токсичност ЕЛХТ е свър-

зано с по-висока честота на неутропения *степен 3/4* (RR 7.23), докато при другите тежки странични ефекти (анемия, диария, гадене и тромбоцитопения) не се установяват статистически значими разлики между двете групи. Авторите заключават, че ЕЛХЛ е обосновано при пациентки с висок риск, но не показва предимства при случаи с междинен риск, където самостоятелно ЛЛ може да е достатъчно.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	PICO 1 При ранен карцином на маточна шийка (FIGO стадий IB1, IB2 или IIA) след радикална хирургия клиницистите трябва да обсъждат провеждане на адювантно лъчелечение с цел снижение на риск от рецидив [умерено качество на доказателства]. PICO 3 При пациенти с ранен карцином на маточна шийка и висок риск след хирургия клиницистите трябва да предпочитат следоперативно едновременно (<i>cisplatin</i>-базирано) лъчехимиолечение с цел подобряване на преживяемост без рецидив и обща преживяемост [умерено качество на доказателства].
СЛАБА	PICO 2 При пациенти с карцином на маточна шийка и междинен/висок риск след хирургия клиницистите биха могли да прилагат адювантна химиотерапия вместо следоперативно лъчелечение при сходни резултати за преживяемост и намален риск за далечен рецидив [умерено качество на доказателства].



- **Фактори за междинен риск при карцином на маточна шийка след хирургия са: > 1/3 стромална инвазия, засягане на капилярно лимфно пространство и голям клиничен диаметър на тумора.**
- **Въпреки ограничени данни, аденокарциномът на маточна шийка е сравнително лъчерезистентен, поради което самостоятелно адювантно лъчетелечение няма място.**

ИЗТОЧНИЦИ

1. Rogers L, Siu SSN, Luesley D, et al. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012 (5): CD007583. doi: 10.1002/14651858.CD007583.pub3
2. 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
3. Qin A-Q, Liang Z-G, Ye J-X, et al. Significant efficacy of additional concurrent chemotherapy with radiotherapy for postoperative cervical cancer with risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17 (8): 3945-3951. doi: 10.14456/apjcp.2016.196/APJCP.2016.17.8.3945

5. 2. 2. БРАХИТЕРАПИЯ

Камен НЕДЕВ

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

PICO 1. При пациентки с локално авансирал карцином на маточна шийка (КМШ) (FIGO стадий IB2-IVA) брахитерапия (БТ) с висока мощност на дозата (HDR), сравнена с БТ с ниска мощност на дозата (LDR), осигурява ли сравнима преживяемост, локален контрол и честота на късна ректална/урогенитална токсичност?

PICO 2. При пациентки с локално авансирал КМШ, 3D образно-насочена брахитерапия (IGBT), сравнена с конвенционална 2D брахитерапия, подобрява ли локален контрол и токсичност за органи в риск (OAR)?

PICO 3. При пациенти с КМШ с междинен или висок риск след радикална хирургия добавяне на брахитерапевтичен буст към перкутанно лъчелечение демонстрира ли полза за преживяемост?

PICO 4. При пациенти с КМШ с позитивна влагалищна резекционна линия (R1-резекция) след радикална хирургия адювантен брахитерапевтичен буст към адювантно лъчехимиолечение демонстрира ли полза за преживяемост?

PICO 5. При пациентки с локално авансирал КМШ провеждане на 4D адаптивна образно-насочена брахитерапия (IGABT), сравнена с 3D неадаптивна образно-насочена брахитерапия (IGBT), подобрява ли локален контрол и токсичност за органи в риск (OAR)?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

В метаанализ на *Viani et al.* се анализират 5 рандомизирани клинични проучвания, сравняващи БТ с HDR и LDR, при 2065 болни с локално аван-

сирал КМШ.¹ 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 по-

казва 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 обща преживяемост (ОП) по стадии. И петте проучвания в анализа докладват локален контрол, 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 уrogenитална токсичност (OR 0.98; 95% CI 0.49-1.96), $p = 0.95$) също не е отчетена сигнификантно предимство на един от двата метода.

В метаанализ на *Kang Kyoo Lee, et al.* също не се установява разлика в ефективност и токсичност на HDR срещу LDR.² Три проспективни и 12 ретроспективни проучвания са допуснати в анализа, включващи 189370 болни с локално авансирал КМШ. Резултатите показват преживяемост без рецидив (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 ло-

кален тазов контрол: 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 последствия, 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 уrogenитална 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.

PICO 2.

В систематичен преглед с метаанализ на *Kim Y et al.*, авторите интерпретират влияние на подобрения в образния контрол при интракавитарна БТ върху лечебни резултати: локален контрол, токсичност и ОП.³ 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 субгрупов 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 БРП в полза на триизмерно планиране с HR 0.61 (95% CI 0.40-0.93) в сравнение с планиране в точка А, при умерена хетерогенност ($I^2 = 45\%$, $p = 0.08$). Публикационната пристрастност при тест

на *Egger* ($p = 0.783$) е несигнификантна. Три проучвания докладват преживяемост без прогресия (ПБП) и са включени в метаанализ. *Charra-Brunaud et al.* не намират принос на 3D за ПБП срещу 2D-ВТ, докато *Rijkmans et al.* докладват подобрена 3-годишна ПБП в 3D-ВТ (83%) в сравнение с 2D-ВТ (49%, $p < 0.01$). Обобщеният HR е 0.75 (95% CI 0.59-0.96) в сравнение с 2D-ВТ, 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 на 3D-ВТ срещу 2D-ВТ 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.

PICO 3.

Липсват систематичен преглед/метаанализ и рандомизирани проучвания. В ретроспективно кохортно проучване, включващо 1174 пациенти, *Agusti N. et al.* докладват липса на принос от добавяне на интравагинална брахитерапия в комплексното лечение при пациентки с повишен риск по отношение на обща преживяемост (ОП) (HR 0.88; 95% CI 0.62-1.23, $p = 0.45$).⁴ Пациентите са лекувани между 2004 г. и 2019 г. след радикална хистеректомия и нодално хирургично стадиране със заболяване, ограничено в шийката с размер по-голям от 4 cm или тумор с размер 2-4 cm и лимфова-скуларна инвазия. При пациенти, непровели едновременно химиолечение,

се установява 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 вариабилност на използваните методи и дозови режими.

PICO 4.

Липсват систематичен преглед/метаанализ и рандомизирани проучвания. В ретроспективно кохортно проучване на *Ager BJ, et al.* авторите установяват подобрена ОП от интравагинална БТ при 630 жени с позитивна резекционна линия, провели следоперативно ЛХЛ след радикална хирургия, както при непретеглени (HR 0.72; 95% CI 0.54-0.95, $p = 0.020$), така и при претеглени по скалата за склонност кохорти (HR 0.70; 95% CI 0.53-0.94, $p = 0.017$).⁵ Подобрението е отчетливо при всички подгрупи пациенти. 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 болест в стадий II (HR 0.64; 95% CI 0.43-0.95, $p = 0.028$).

PICO 5.

В систематичен преглед на *Fei Li, et al.* авторите се основават на агрегирани данни от 19 ретроспективни проучвания с 3 616 пациентки с предимно локално авансирал КМШ, включвайки както индивидуални данни, така и резултати от метарегресионен анализ.⁶ Данните за D90 на ВР-КМО (високорисков клиничен мишенен обем) и локален контрол са анализирани



чрез пробит модел, за да се установи дозоефектна зависимост при адаптиране на импланта. Пробит моделът показва сигнификантна зависимост между стойност на ВР-КМО D90 и ИР-КМО D90 и вероятността за локален контрол (ЛК) (съотв. $p < 0.001$ и $p < 0.003$). Резултатите при D90 за ВР-КМО и ИР-КМО, корелиращо с вероятност за ЛК от 90%, са съотв. 79.1 Gy EQD2, 10 (95% CI 69.8-83.7) и 66.5 Gy EQD2,10 (95% CI 62.8-67.9). Прилагане на D90 от 85 Gy EQD2,10 за ВР-КМО теоретично осигурява 92.1% (95% CI 90.2-95.3) ЛК и 87.2% (95% CI 82.4-91.8) очакван ЛК при 65 Gy EQD2,10 за ИР-КМО D90. Пробит моделът не демонстрира сигнификантна връзка между D2cc за критични органи и вероятността за *степен* > 3 гастроинтестинална и урогенитална токсичност. Авторите докладват средна редукция на ВР-КМО 17% от първа до последна фракция БТ, ВР-КМО: от 43 cc до 29 cc; GTV: от

17 cc до 9 cc. Използване на интерстициални игли при големи тумори или субоптимална геометрия повишава D90 до 85 Gy при 7/10 пациентки и ЛК с 10% на 3-та година и с 7% на 5-а година при тумори ≥ 30 cc. В това проучване стойностите на 95% CI за ВР-КМО D90 и ИР-КМО D90, предиктивни за 90% ЛК, са тесни поради факта, че при 4D брахитерапия дозата е по-точна и надеждна. Като основно ограничение на този регресионен метаанализ авторите посочват висока хетерогенност на данните, включващо дози, технология на ПЛЛ, химиотерапевтични режими, фракциониране и т.н., както и предимно ретроспективния характер на проучванията. Хетерогенността не е количествено оценена или не е докладвана най-вероятно поради регресионния (пробит) вариант на метаанализа, защото методът не изисква непременно оценка на I^2 , както в класически метаанализ.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

RIS0 1

При пациентки с локално авансирал карцином на маточна шийка (FIGO стадий IB2-IVA) клиницистите трябва да обсъждат с еквивалентна ефективност (за преживяемост, локален контрол и токсичност) брахитерапия с висока мощност на дозата (HDR) и с ниска мощност на дозата (LDR) [умерено качество на доказателства].

СИЛНА

RICO 2

При пациентки с локално авансирал карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат 3D образно-насочена брахитерапия (IGBT) пред конвенционална 2D брахитерапия поради подобрен локален контрол и понижена токсичност за органи в риск (OAR) [ниско качество на доказателства].

RICO 3

При пациенти с карцином на маточна шийка с междинен или висок риск след радикална хирургия клиницистите трябва да обсъждат провеждане на брахитерапевтичен буст към перкутанното лъчелечение с цел повишаване на обща преживяемост [много ниско качество на доказателства].

RICO 4

При пациенти с карцином на маточна шийка с позитивна влагалишна резекционна линия (R1-резекция) след радикална хирургия клиницистите трябва да обсъждат адювантен брахитерапевтичен буст към адювантно лъчехимиолечение за подобряване на обща преживяемост [много ниско качество на доказателства].

RICO 5

При пациентки с локално авансирал карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат прилагане 4D адаптивна образно-насочена брахитерапия пред 3D неадаптивна образно-насочена брахитерапия с цел по-добър локален контрол без значимо повишена токсичност [ниско качество на доказателства].



Брахитерапия трябва да се осъществява във високообемни онкологични институции с апаратурна обезпеченост от мултидисциплинарен екип състоящ се от лъчотерапевт, медицински физик, медицинска сестра и анестезиологична и онкогинекологична колаборация и подкрепа.



- *Трябва да се предпочита триизмерно обемно планиране с магнитнорезонансна томография (МРТ) или компютър-томография (при липса на МРТ) с контуриране на клиничен мишенен обем с висок и умерен риск, както и органи в риск (ректум, пикочен мехур и черва).*
- *Необходима е образна верификация на позиция и геометрия на апликаторите, както и обемно-базирано докладване на дозите, следвайки препоръките на GEC-ESTRO и ICRU Report 89. Трябва да се постигне адекватно покритие на високорисков клиничен мишенен обем ($D_{90} \geq 85-90$ Gy, EQD2 обща доза при α/β 10) и постигане на ограничения за критични органи: пикочен мехур $D_{2cc} < 90$ Gy; ректум $D_{2cc} < 75$ Gy.*
- *Най-често използвани режими на фракциониране на дозата при интравагинална брахитерапия, като буст след перкутанно лъчелечение, са 3 сеанса по 5 Gy или 2 сеанса по 6 Gy веднъж седмично на дълбочина 5 mm от повърхността на влагалищната лигавица. При монотерапия най-чести дозови режими са 3 x 7 и Gy 6 x 5 Gy.*
- *Най-често използвани режими на фракциониране на дозата при интракавитарна брахитерапия, като буст след перкутанно лъчелечение, са 3 сеанса по 8 Gy или 4 сеанса по 7 Gy веднъж седмично, като общото лечебно време не трябва да надхвърля 8 седмици.*
- *Необходимо е отчитане и проследяване на прояви на остра и късна токсичност (стеноза на влагалище, проктит и цистит).*
- *Трябва да се препоръчва силно на пациентките ранно възобновяване на сексуалния живот и използване на вагинални дилататори за минимизиране на риск от вагинална стеноза.*

ИЗТОЧНИЦИ

1. Viani G, Manta G, Stefano E 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
2. Lee K, Lee J, Nam J, et al. High-dose-rate vs. low-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: Systematic review and meta-analysis. *Brachytherapy* 2015; 14 (4): 449-457. doi: 10.1016/j.brachy.2015.02.390. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25906951
3. Kim Y, Kang H, Kim Y. 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
4. Agusti N, Viveros-Carreño D, Melamed A. 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

5. Ager BJ, Torgeson A, Francis S. 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
6. Li F, Shi D, Bu M, et al. Four-dimensional image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-regression analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 870570. doi: 10.3389/fonc.2022.870570



5. 3. ИНТРАОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Иглика МИХАЙЛОВА

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

PICO 1. При пациенти с карцином на маточната шийка (КМШ) с тазов рецидив след проведено лечение прилагане на интраоперативно облъчване (ИОЛЛ, IORT) демонстрира ли полза за преживяемост и намаляване на локални рецидиви?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Систематични прегледи анализират мястото на интраоперативно лъчелечение (ИОЛЛ) при гинекологични пациенти и са фокусирани върху подбор на пациенти и резултати от хирургично лечение.¹ Анализът включва 21 статии, 9 ретроспективни проучвания при 348 болни, претърпели ИОЛЛ през изминалото десетилетие. Проучванията показват, че прилагане на ИОЛЛ при централни или латерални тазови рецидиви, както и при тазови екзентерации има принос за намаляване на тазовите рецидиви. Резултатите от проучванията са сходни. Наблюдаваните локорегионални рецидиви са 31% в групата с операция и ИОЛЛ и 36% в групата със самостоятелно хирургично лечение. Проучванията са с значителна хетерогенност в техния дизайн и протоколи.

Според други литературни данни ИОЛЛ се използва изключително за рецидивиращи и напреднали стадии на гинекологични карциноми в допълнение към тазова екзентерация или латерално разширени тазови резекции, с различни показания в различните институции. Средният брой пациенти с ИОЛЛ на проучване е 2.8 на година. Степента на преживяемост е променлива и зависи от степента на хирургична резекция. Авторите заключават, че ИОЛЛ следва да се прилага в случаи на рецидиви в таза при макроскопски позитивни или близки граници. Липсват установени препоръки за първични тумори.²⁻⁵

В проучване на *Backes FJ, et al.* при 32 болни с КМШ след проведено перкутанно лъчелечение и локален рецидив при 21-66% е проведено ИОЛЛ и

9 болни са с разширена тазова резекция и ИОЛЛ.⁶ Средната преживяемост без прогресия (ПБП) и обща преживяемост (ОП) за тези с тазова екзентерация са съотв. 33 и 41 месеца срещу 10 и 10 месеца за групата с тазова екзентерация и ИОЛЛ, сравнено с 9 и 17 месеца за латерална разширена ди-

секция и ИОЛЛ ($p = 0.04$). Туморният размер повлиява негативно ПБП (HR 1.3; 95% CI 1.12-1.52). Болните с тазова екзентерация имат в 36% локални рецидиви и 9% далечни метастази, а в групата, провела ИОЛЛ, локалните рецидиви са 31% и далечните метастази са 38%.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СЛАБА

RICO 1

При пациенти с тазов рецидив от карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да обсъждат по време на тазова екзентерация приложение на интраоперативно лъчелечение с цел снижение на риск от тазови рецидиви [много ниско качество на доказателства].



- В единични центрове в България е налице техническа възможност (уредба за интраоперативна брахитерапия) за прилагане интраоперативно лъчелечение при локално авансирал карцином на маточна шийка в места на нерезектабилна резидуална болест или при операция на рецидиви в малък таз след проведено перкутанно лъчелечение.
- Дозите за интраоперативно лъчелечение се прилагат индивидуално – средно 12 Gy (10-20 Gy), като зависят от дозите на проведеното преди това лъчелечение и толеранса на критичните органи.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Erdemoglu E, Ostby SA, Senthilkumar S, et al. Intraoperative radiation therapy (IORT) in gynecologic cancers: A scoping review. *Cancers* 2025; 17. <https://doi.org/10.3390/cancers17081356>
2. Najafipour F, Hamouzadeh P, Arabloo J, et al. Safety, effectiveness and economic evaluation of intra-operative radiation therapy: A systematic review. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29: 258. PMID: 26793649; PMCID: PMC4715414

3. Pilar A, Gupta M, Ghosh M, Laskar S. Intraoperative radiotherapy: Review of techniques and results. *Ecancermedicalscience* 2017; 11: 750. doi: 10.3332/ecancer.2017.750
4. del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *Oncologist* 2000; 5: 18-25. doi: 10.1634/theoncologist.5-1-18
5. Pagano I, Annacarina F, Saner M, et al. Intraoperative radiation therapy for gynecologic malignancies: When is it indicated? *Cancers* 2025; 17: 1240. <https://doi.org/10.3390/cancers17071240>
6. 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. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.093

5. 4. ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКОРЕГИОНАЛНА ПЕРСИСТЕНЦИЯ ИЛИ РЕЦИДИВ

Иглика МИХАЙЛОВА, Ася КОНСУЛОВА

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

PICO 1. При пациенти с изолиран тазов рецидив или след хирургия за рецидив от карцином на маточна шийка (КМШ) самостоятелно лъчехимиолечение (брахитерапия, стереотактично лъчелечение) демонстрира ли полза за онкологични резултати и приемлива токсичност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Липсва систематичен преглед/метаанализ. Няколко проучвания с малък брой пациенти докладват резултати за едновременно лъчехимиолечение. В проспективно проследяване на 7 пациенти с тазов рецидив е проведено индивидуализирано перкутанно лъчелечение в 28 фракции с обща доза 50.4 Gy и последващо приложение на цезий. В хода на лъчелечение е прилаган седмичен *paclitaxel* 40-60 mg/m².¹ Пълен отговор от лъчехимиолечение е постигнат при 66% от пациентите със степен на обективен отговор 63%.

Друг ретроспективен анализ на пациенти от немски центрове докладва данни за 24 пациенти, лекувани в периода 1987-2001 г.² Девет случая са с начална хирургия за рецидив с последващо дефинитивно лъчелечение до 60 Gy и с допълнителна брахитерапия при 3 от тях. Синхронно с лъчеле-

чение е прилагана системна химиотерапия с *cisplatin* (25 mg/m²/d 1-5) или *carboplatin* (800 mg/m²/d 1-5), комбинирано лечение с *5-fluorouracil* (5-FU, 600 mg/m²/d 1-5) плюс *cisplatin* (20 mg/m²/d 1-5) или of 5-FU (1.000 mg/m²/d 1-5) плюс *mitomycin C* (10 mg/m²/d 2). Провеждане на едновременно лъчехимиолечение води до 5-годишна преживяемост без рецидив (ПБР) в 37%, преживяемост без болест (ПББ) – в 33% и обща преживяемост (ОП) – в 34%. Основни странични явления от *степен 3* (NCI-CTC *grade 3*) са главно диария (38%), левкопения (33%) и гадене (21%); липсват данни за токсичност от *степен 4*.

Подобни данни се докладват от ретроспективен анализ на 14 пациенти от френски центрове, лекувани в периода 1982-2009 г. със средно 39-месечно проследяване.³ Не е провеждано предходно лъчелечение или рецидивът

е извън първоначално облъчената област на тумора. Пет пациенти са с тазов рецидив, 4 – с вагинален и 5 – с рецидив в регионален лимфен басейн. Начална хирургия е проведена при 4 пациенти с постигната радикалност в 50%. При всички случаи със или без хирургия за рецидив е проведено следоперативно лъчелечение в доза 55 Gy с конвенционално фракционирание със/без вагинална брахитерапия до 20 Gy и едновременно системно химиотерапевтично лечение при 12 пациенти. Токсичност от *степен* 3 е най-често интестинална – при 71% от пациентите. Постигнати са нива на 2- и 5-годишна ОП съотв. 84% и 74%.

Анализ на 27 пациенти с изолиран тазов рецидив – 11 с вагинален и 16 с нецентрален рецидив (латерална стена на таз) – докладва резултати след средно 64-месечно проследяване (5-110 месеца).⁴ Начално поведение е с хирургия, последвана от лъчехимиолечение за таз в дневна доза 2 Gy и средна обща доза 51 Gy (44.3-73.4 Gy) в комбинация с едновременно седмично приложение на *cisplatin*. Добавяне на вагинална брахитерапия

след лъчелечение е приложено при 18 от пациентите. Петгодишната ОП е 77.1% (при централни рецидиви) и 65.7% (при нецентрални) без статистическа значимост ($p = 0.246$). Показателят за ПБП е статистически значим с честота 81.8% (при централни рецидиви) и 34.4% (при нецентрални) ($p = 0.047$). Усложнение със *степен* ≥ 3 се докладват при 9% от пациентите след хирургия.

Проспективно фаза II проучване при 5 пациенти с изолиран тазов рецидив след начална хирургия докладва данни от едновременно лъчехимиолечение с 4 цикъла *cisplatin* (75 mg/m²) и *paclitaxel* (175 mg/m²) през 21 дни, едновременно с лъчелечение и брахитерапия с висока мощност на дозата.⁵ Лъчелечението започва 2 седмици след първи цикъл системно терапия, а брахитерапията се провежда едновременно с цикъл 4. След 16-месечно проследяване пълен отговор е постигнат в 80% от пациентите с главна токсичност – неутропения *степен* 3-4 в 80%, анемия и невропатия при 40%.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СЛАБА

РІСО 1

При пациентки с изолиран тазов рецидив от карцином на маточна шийка, предходно необлъчван или извън зоната на предходно лъчелечение, клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на лъчехимиолечение в комбинация с *cisplatin* $\pm$ *paclitaxel*, със или без брахитерапия, с цел подобряване на онкологични резултати, но със значима токсичност [много ниско качество на доказателства].



- При рецидив от карцином на маточна шийка извън предходно облъчвана област възможни терапевтични алтернативи са хирургия за рецидив или лъчехимиолечение в комбинация с *cisplatin* ± *paclitaxel*, но с висока степен на токсичност.
- При централни рецидиви след операция, ако не е извършено следоперативно лъчелечение, се предпочита дефинитивно лъчехимиолечение, комбинирано с брахитерapia.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Cerrotta A, Gardan G, Cavina R, et al. Concurrent radiotherapy and weekly paclitaxel for locally advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A pilot study with intensification of dose. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23 (2): 115-119.
2. Windschall A, Ott OJ, Sauer R, Strnad V. Radiation therapy and simultaneous chemotherapy for recurrent cervical carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2005; 181 (8): 545-550. doi: 10.1007/s00066-005-1340-8
3. Besson N, Touboul E, Daraï É, et al. Chimioradiothérapie de rattrapage à visée curative de rechutes pelviennes isolées de cancers du col utérin [Isolated pelvic recurrences of cervical carcinoma treated with salvage chemoradiotherapy]. *Cancer Radiother* 2014; 18 (2): 83-88. doi: 10.1016/j.canrad.2013.11.010
4. Zhang X, Chen Z, Chen J, et al. Surgery followed by concurrent radiochemotherapy as treatment for patients with locally recurrent cervical cancer. *Transl Cancer Res* 2021;10 (10): 4365-4374. doi: 10.21037/tcr-21-1163
5. Miglietta L, Franzone P, Centurioni MG, et al. A phase II trial with cisplatin-paclitaxel cytotoxic treatment and concurrent external and endocavitary radiation therapy in locally advanced or recurrent cervical cancer. *Oncol* 2006; 70 (1): 19-24. doi: 10.1159/000091182



5. 5. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Татяна ХАДЖИЕВА

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

PICO 1. При олигометастатична болест и латерален локален рецидив на карцином на маточна шийка (КМШ) повторно облъчване чрез екстракраниална радиохирургия (SBRT) демонстрира ли полза за онкологични резултати и приемлива токсичност?

PICO 2. При централен локален рецидив на КМШ повторно облъчване чрез брахитерапия (БТ) с висока или ниска мощност на дозата демонстрира ли полза за онкологични резултати и токсичност?

PICO 3. При пациенти с КМШ с неспинални костни метастази екстракраниална радиохирургия (SBRT) демонстрира ли полза за локален контрол на болка и обща преживяемост при приемлива токсичност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

В систематичен преглед са идентифицирани 7 проучвания, публикувани между 2009 г. и 2020 г.¹ От 196 болни 157 провеждат повторно лъчение с екстракраниална радиохирургия (SBRT). При средно проследяване от 4.5 месеца двугодишната обща преживяемост (ОП) е 52.7% (95% CI 0.372-0.651) с 2-годишен локален контрол от 75.7% (95% CI 0.614-0.852). Не са установени лъчеви реакции *степен 3/4*, с късни реакции от 8.7%. Авторите заключават, че при липса на апаратурни възможности за брахитерапия SBRT е приемлива и безопасна алтернатива.

В прегледа State-of-the-Art Review от 2022 г. са събрани резултати за SBRT от 4 ретроспективни проучвания с общо 100 болни върху метастатични лимфни възли в абдомен и една публикация за централен рецидив.^{2,3} Методите за прилагане са различни, в които SBRT се включва като самостоятелен метод и като свърхдозирание към перкутанно лъчение (ЛЛ), със и без химиотерапия (ХТ). Дозите са също различни с BED от 79-89 Gy. Токсичността е минимална – единични пациенти са с късни лъчеви реакции *степен 3/4*. Заключение е, че SBRT не може да замени брахитерапия, но

се приема за първа линия спасителен метод и за свръхдозирание, ако брахитерапия не е възможна.² При нодални рецидиви обаче SBRT е най-ниско токсичен метод.

РІСО 2.

В систематичен преглед на *Shen et al.* са включени 7 проучвания, докладвани в периода 2014-2020 г. върху общо 180 пациенти (20-50 болни в проучване), лекувани повторно с БТ с висока мощност на дозата, със и без външно ЛЛ, средно една година след предишно облъчване.³ Цитира се двегодишен обобщен локален туморен контрол (ЛТК) – 35-40% и ОП – 60-70%. Негативни прогностични фактори са тумори над 3-4 cm и период без болест (ПББ) под 6 месеца. Ефективността и токсичността зависят от различни образни методи за проследяване на БТ. Токсичност от *степен* 3/4 е около 30%. Най-мощен прогностичен фактор за фистули е D2cc дозата в пикочен мехур, достигаща 100 Gy. В същия систематичен преглед е обобщено и прилагане на БТ с ниска мощност на дозата с постоянен имплант ^{125}I . Обсъждат се 5 публикации за повторно облъчване, докладвани в периода 2017-2020 г. с около 200 пациенти (от 11 до 100 болни

в проучване). Предпочита се при странични рецидиви, далеч от органи под риск. Все още има много технологични предизвикателства и липсват сравнителни доказателства. Показателят за ЛТК достига до 67% на втора година, а ПББ е 33%. Сходна ефективност и резултати показва и Китайски консенсус от 2021 г.⁴

РІСО 3.

Систематичен преглед и метаанализ на 9 проучвания (едно проспективно и 8 ретроспективни) включва 528 пациенти с 597 лезии, лекувани със SBRT.⁵ Резултатите показват: едногодишен локален контрол: 94.6% (95% CI 87.0-99.0%); отговор към болка (пълна и частична) на 3-ти месец: 87.7% (95% CI 55.1-100.0%); честота на остра и късна токсичност *степен* ≥ 3 : 0.5% (95% CI 0-5.0%); честота на патологични фрактури: 3.1% (95% CI 0.2-9.1%); едногодишна обща преживяемост: 71.0% (95% CI 51.7-87.0%). Прилагане на ЕКРХ при неспинални костни метастази води до отличен локален контрол, ефективно облекчаване на болка и ниска токсичност. Методът е подходящ при селектирани пациенти, особено при олигометастатично заболяване.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	RICO 2 При централен локален рецидив на карцином на маточна шийка клиницистите трябва да обсъждат повторно облъчване чрез брахитерапия с висока или ниска мощност на дозата [много ниско качество на доказателства]. RICO 3 При пациенти с карцином на маточна шийка с неспинални костни метастази клиницистите трябва да прилагат екстракраниална радиохирургия за локален контрол на болката [умерено качество на доказателства].
СЛАБА	RICO 1 При олигометастатична болест или латерален локален рецидив на карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да обсъждат повторно облъчване чрез екстракраниална радиохирургия поради висока точност, лесно практическо изпълнение, добър онкологичен резултат и ниска токсичност [много ниско качество на доказателства].



- При централни рецидиви след операция, ако не е извършено следоперативно лъчелечение, се предпочита дефинитивно лъчехимиолечение, комбинирано с брахитерапия.
- При централни вторични рецидиви след лъчехимиолечение се предпочита екзентерация, а при малки вагинални рецидиви – комбинирана интерстициална и интракавитарна брахитерапия.
- При латерални рецидиви след лъчелечение се предпочита повторно облъчване, алтернативно със екстракраниална радиохирургия или брахитерапия с временен или траен имплант.



- Прогностични фактори за по-добър ефект са по-дълго време между първо и второ облъчване и рецидиви с големина 2-4 см.
- При олигометастатична болест/рецидив или далечни метастази прилагане на стереотактична радиохирургия е високотехнологичен, ефективен и ниско инвазивен метод, който може да се комбинира със системно лечение.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Pontoriero A, Critelli P, Bosurgi A, et al. Recurrent gynecological tumors in previously irradiated patients. Does re-irradiation with stereotactic body radiotherapy have a role? A systematic review. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2023; 50 (6): 134. <https://doi.org/10.31083/j.ceog5006134>
2. Sturdza, A.N. Viswanathan, B. Erickson, et al. American Brachytherapy Society working group report on the patterns of care and a literature review of reirradiation for gynecologic cancers *Brachytherapy* 2020; 19: 127-138. doi: 10.1016/j.brachy.2019.11.008
3. Shen Z, Qu A, Jiang P, et al. Re-Irradiation for recurrent cervical cancer: A state-of-the-art review. *Current Oncology* 2022; 29: 5262-5277. <https://doi.org/10.3390/currncol29080418>
4. Jiang P, Zou L, Wei L, Cheng G, et al. Chinese Expert Consensus on Iodine¹²⁵ Seed Implantation for Recurrent Cervical Cancer in 2021. *Front Oncol* 2021; 9 (11): 700710. doi: 10.3389/fonc.2021.700710. PMID: 34858802; PMCID: PMC8630633
5. Singh R, Valluri A, Lehrer EJ et al. Clinical outcomes after stereotactic body radiation therapy for nonspiral bone metastases: A systemic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024; 119 (14): 1099-1109. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.12.051



5. 6. ПАЛИАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Веселин ПОПОВ, Марчела КОЛЕВА

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

PICO 1. При некурабилни пациентки с карцином на маточна шийка (КМШ) палиативно лъчелечение демонстрира ли полза за контрол на симптоми и качество на живот?

PICO 2. При пациенти с метастатичен КМШ прилагане на тазово дефинитивно лъчелечение, сравнено с палиативно лъчелечение или без лъчелечение, демонстрира ли полза за обща (ОП) и карцином-свързана преживяемост (КСП)?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Систематичен преглед от 2024 г., обхващащ 31 (предимно ретроспективни и няколко проспективни) проучвания с 1365 пациенти с гинекологични карциноми, при които е проведено палиативно лъчелечение, обобщава, че при 55% от пациентите се постига контрол на кървене, при 70% – облекчаване на болката, а при 39% – контрол на вагинално течение.¹ Най-често използвани режими са хипофракционирани (10 Gy в 1 фракция или 2 x 5 Gy), с малка обща токсичност. Повечето схеми показват добър ефект при минимална токсичност, но при ултрахипофракционирани са докладвани някои случаи на токсичност *степен 3/4*.

PICO 2.

Систематичен преглед и метаанализ включва 14 ретроспективни проучвания с общо 2776 пациентки с метастатичен КМШ (FIGO IVB).² Основна цел е да се сравни преживяемостта на пациенти, получили локално дефинитивно лъчелечение (LD-RT), дефинирана като доза ≥ 45 Gy (със или без брахитерапия), спрямо тези, които са получили само палиативно облъчване (по-ниски дози) или изобщо не са облъчвани. В PS-matched анализа, представен в резюмето на статията, групата с LD-RT демонстрира значимо по-добра обща преживяемост: рискът от смърт е редуциран с 32% (HR 0.68; 95% CI 0.61-0.75, $p < 0.001$) в сравнение с контролна група. Също така рискът от

прогресия е намален с 37% (HR 0.63; 95% CI 0.53-0.75, $p < 0.001$). Средната преживяемост при пациенти, получили LD-RT, е приблизително 23.2 месеца, докато в контролната група е 10.1 месеца. Разликата е клинично значима

и последователна в подгруповите анализи, включващи пациентки с мулти-органни метастази и такива, лекувани със системна терапия.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	RICO 2 При пациенти с метастатичен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да обсъждат тазово дефинитивно лъчелечение с цел подобряване на обща и карцином-свързана преживяемост [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	RICO 1 При некурабилни пациентки с карцином на маточна шийка клиницистите биха могли да прилагат палиативно лъчелечение за контрол на болка и кървене [много ниско качество на доказателства].



- Палиативно лъчелечение се прилага при пациенти с авансирал и метастатичен карцином на маточна шийка за овладяване на симптоми като кървене, болка и тазово напрежение с цел подобряване качеството на живот.
- Дозата и фракционирането зависят от целта на палиативното лъчелечение, броя и локализацията на метастазите, както и от общото състояние на пациента.
- Най-често използвани дозови режими са: 10 x 3 Gy, 4-5 x 5 Gy и 1 x 8 Gy.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Anghel B, Georgescu MT, Serboiu CS, et al. Optimizing palliative pelvic radiotherapy in gynecological cancers: A systemic review and analysis. *Diagnostics* 2024; 14: 547. doi: 10.3390/diagnostics14050547
2. Huang K, Jia M, Li P, et al. Radiotherapy improves the survival of patients with metastatic cervical cancer. *Int J Gynec Cancer* 2018; 28 (7): 1360-1368. doi: 10.1097/IGC.0000000000001313

6

Системна терапия



6

СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

6. 1. ПЪРВА ЛИНИЯ ПРИ РЕЦИДИВНА ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Радослав МАНГАЛДЖИЕВ

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

PICO 1. При пациенти с локално авансирал или метастатичен карцином на маточна шийка (КМШ) първа линия системна химиотерапия (ХТ), сравнена с поддържащи грижи, демонстрира ли предимства по отношение на терапевтичен отговор, преживяемост и безопасност?

PICO 2. При пациенти с локално авансирал или метастатичен КМШ първа линия *cisplatin*-базирана химиотерапия, сравнена с *carboplatin*-базиран режим, демонстрира ли предимства по отношение на степен на отговор, преживяемост и безопасност?

PICO 3. При пациенти с локално авансирал или метастатичен КМШ добавяне на *bevacizumab* към първа линия ХТ демонстрира ли полза за преживяемост?

PICO 4. При пациенти с локално авансирал или метастатичен КМШ първа линия имунотерапия с *pembrolizumab* (самостоятелно или в комбинация) демонстрира ли полза за степен на отговор, преживяемост и безопасност?

PICO 5. При пациенти с локално авансирал или метастатичен КМШ първа линия имунотерапия с *camrelizumab* (самостоятелно или в комбинация) демонстрира ли полза за степен на отговор и безопасност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1.

Систематичен преглед идентифицира 30 потенциални и включва 26 рандомизирани клинични проучвания, обхващащи голям набор от различни химиотерапевтични лекарства, дози и комбинации в смесена група пациенти с карцином на маточна шийка (КМШ) за дълъг период от време (1976-2011 г.), което затруднява сравняването на възможностите за лечение и води до хетерогенни данни.¹ Пет проучвания сравняват платина като монотерапия с комбинация от препарати, съдържащи платина – най-вече *cisplatin*; 4 проучвания сравняват платина като монотерапия с различни интервали или дози; 2 проучвания сравняват платина като монотерапия с неплатина базиран режим, а 10 проучвания сравняват различни схеми на лечение, несъдържащи платина – четири проучвания сравняват различни комбинации от платина, а останалите сравняват неплатинова монотерапия с комбинация, съдържаща платина. Няма директни доказателства, документиращи сравнение на ХТ и най-добри поддържащи грижи. Липсва статистически значима разлика в честотата на отговор при жени, получили монохимиотерапия, и тези, получили комбинирана терапия (RR 0.94; 95% CI 0.57-1.55, $I^2 = 67\%$). Показано е, че ХТ с *cisplatin* и *carboplatin* води до ефект при 10% до 30% от пациентите и се използва широко в настоящата практика. Направен е извод, че *cisplatin*-базирана комбинирана ХТ удъл-

жава преживяемостта с няколко месеца в сравнение монохимиотерапия с *cisplatin*, но с цената на повече нежелани лекарствени реакции (НЛР). Няма директно сравнение между *cisplatin*- и *carboplatin*-базирани режими. При монохимиотерапия, сравнена с комбинирана ХТ, има по-малък риск от тежка неутропения (RR 0.04; 95% CI 0.02-0.12, $I^2 = 32\%$), тежка тромбоцитопения (RR 0.16; 95% CI 0.05-0.48, $I^2 = 49\%$) и инфекциозни усложнения (RR 0.42; 95% CI 0.22-0.81, $I^2 = 0\%$). Не се открива статистически значима разлика в процента на отговор между жени, получили ХТ на базата на платина, и тези, които са получили неплатинова ХТ (RR 1.33; 95% CI 0.50-3.54, $I^2 = 52\%$). Отговорът на лечение е статистически по-нисък в групата, получила платина и *paclitaxel*, отколкото в групата, получила комбинирани схеми, съдържащи платина без *paclitaxel* (RR 1.47; 95% CI 1.01-2.15, $I^2 = 52\%$). Качеството на живот на пациенти на ХТ изглежда е сходно за *cisplatin* и комбинации, базирани на *cisplatin*. Почти всички пациенти в тези проучвания са с относително добър пърформанс статус (PS) преди започване на лечение, поради което тези резултати може да не са същите при пациенти с лош PS.

PICO 2.

Направен е систематичен преглед, сравняваща ХТ на базата на *cisplatin* (CDDP) и *carboplatin* (CBDCA) за авансирал КМШ (рецидивираща, персистираща или метастатична болест).² Само проучвания, които отговарят на

следните критерии, са взети под внимание: (1) пациенти, лекувани с комбинации *carboplatin/paclitaxel* или *cisplatin/paclitaxel* като първа линия ХТ за метастатична болест; (2) една или повече от следните налични данни: общ процент на отговор (RR), преживяемост без прогресия (ПБП) или време до прогресия (ВДП), обща преживяемост (ОП); 3) ретроспективно или проспективно проучване с едно рамо и (4) най-малко 20 включени пациенти. В окончателния анализ са включени 17 проучвания, обхващащи 1181 пациенти. Резултатите показват обективен RR 48.5% (95% CI 37.9-59.3; хетерогенност $p < 0.0001$, $I^2 = 75\%$) за *carboplatin*-базирана и 49.3% (95% CI 41.1- 57.5; хетерогенност $p = < 0.0001$, $I^2 = 77.7\%$) за *cisplatin*-базирана ХТ. Медианата на ПБП за лечения, базирани на *cisplatin* и *carboplatin*, е съотв. 6.9 и 5.0 месеца ($p = 0.03$); стойностите за медиана на ОП са съотв. 12.87 и 10 месеца ($p = 0.17$), т.е. налице е значима разлика в ПБП между *cisplatin*- и *carboplatin*-базирана ХТ и липсва по отношение на ОП. Тези резултати вероятно са свързани с по-ниската експозиция на лечение на базата на *carboplatin* (медиана на експозиция на химиотерапия: съотв. 24% срещу 56.5% в групите с *carboplatin* и *cisplatin*). Авторите заключават, че *carboplatin*-базиран режим представлява валидна алтернатива и е еднакво ефективен на по-токсичната *cisplatin*-базирана ХТ.

PICO 3.

В систематичен преглед са идентифицирани рандомизирани и нерандомизирани контролирани проучвания на пациенти с рецидивиращ,

персистиращ или метастазирал КМШ, публикувани на английски език от 1999 г. до 2015 г.³ Идентифицирани са 23 публикации (19 проучвания), отговарящи на критериите за включване – 11 терапевтични комбинации от 5 проучвания, публикувани в 6 статии. Всички 11 терапевтични комбинации включват 7 дублета, 3 триплета и един четворен режим. Размерът на извадката варира от 69 до 452, а средната възраст на пациентите е от 45 до 53 години. Резултатите показват, че *cisplatin/paclitaxel/bevacizumab* демонстрира най-висока ефективност в сравнение с всички режими (HR 0.45; 95% CI 0.75-68.1, median rank 1, CrI 1-4), а монотерапия с *cisplatin* има най-ниска ефективност (HR 0%; median rank 11, CrI 7-11). Еквивалентните ефекти на *carboplatin/paclitaxel* и *cisplatin/paclitaxel* предполагат, че употребата на *bevacizumab* в комбинация с *carboplatin/paclitaxel* може също да удължи ОП, въпреки че са необходими допълнителни клинични проучвания и/или данни от реалния свят, за да се тества тази хипотеза. Другите режими показват голяма вариабилност, като *topotecan/paclitaxel/bevacizumab* има трета най-голяма вероятност за ефект (HR 0.55-0.90), *cisplatin/paclitaxel* има пета най-висока вероятност да бъде най-ефикасно, а *cisplatin/topotecan* има осма най-висока вероятност да бъде най-ефикасно лечение. Въпреки че е невъзможен пълен статистически анализ за хетерогенност, последната е намалена чрез включване на подобни изпитвания в мрежов метаанализ.

PICO 4.

Систематичен преглед разглежда настоящите доказателства за ефикасност и безопасност на имунотерапия при КМШ.⁴ Идентифицирани са общо 20 проспективни клинични проучвания, оценяващи ефекти на имунни чекпойнт инхибитори (ИЧИ). В 4 проучвания на монотерапия с ИЧИ или плацебо контролирани има данни от подгрупови анализи по отношение на PD-L1-статус при пациенти с КМШ. *Colombo et al.* съобщават за по-добър HR по отношение на ПБП при PD-L1-позитивни пациенти, лекувани с *pembrolizumab* + ХТ ± *bevacizumab*, в сравнение с PD-L1-отрицателни пациенти: CPS 1 < 10% (HR 0.68; 95% CI 0.49-0.94) срещу CPS < 1% (HR 0.94; 95% CI 0.52-1.70) и с още по-добър ефект в силно PD-L1-позитивната група – CPS ≥ 10% (HR 0.58; 95% CI 0.44-0.77), както и за ОП – CPS ≥ 10% (HR 0.61; 95% CI 0.44-0.84) и CPS 1 < 10% (HR 0.67; 95% CI 0.46-0.97). Като цяло, не е наблюдавана полза за преживяемостта при PD-L1-отрицателни пациенти. *Chung et al.* демонстрират подобни резултати във фаза II проучване, оценяващо монотерапия с *pembrolizumab* при пациенти, които са прогресирали или са имали непоносимост към стандартна системна терапия: степен на общ отговор (COO) 0% в PD-L1-отрицателна популация (n = 15) срещу COO 14.6% (95% CI 7.7-24.2) в PD-L1-позитивна популация.

В друг систематичен преглед и метаанализ са включени общо 7 проучвания със 727 пациенти, третирани с *pembrolizumab*, и са оценени резул-

тати за пълен отговор (ПО), частичен отговор (ЧО), стабилна болест (СБ), прогресия на болестта (ПБ), COO, степен на контрол на болестта (СКБ), ОП, ПБП, най-добро време за отговор (TTR), смъртност и нежелани събития (НС).⁵ Резултатите са както следва: ПО – HR 0.027 (95% CI 0.008-0.053, I² = 31%), ЧО – HR 0.104 (95% CI 0.074-0.145, I² = 31%), СБ – HR 0.190 (95% CI 0.149-0.240, I² = 2%), ПБ – HR 0.541 (95% CI 0.421-0.661, I² = 68%), COO – HR 0.155 (95% CI 0.098-0.236, I² = 61%) и СКБ – HR 0.331 (95% CI 0.277-0.385, I² = 0%). Резултатът за ОП е 10.23 месеца (95% CI 8.96-11.50, I² = 0%, p < 0.85), а за ПБП е 4.27 месеца (95% CI 1.57-6.96, I² = 97%, p < 0.01). Показателят за TTR е 2.10 месеца (95% CI 1.69-2.51, I² = 0%), а едногодишната смъртност е 0.388 (95% CI 0.230-0.574, I² = 93%). Основни НС включват нарушена чернодробна функция, хипотиреоидизъм, неутропения, анемия, намален апетит, умора, треска и др. Общата честота на нежелани събития от степен 3 и по-висока е 0.212 (95% CI 0.065-0.509, I² = 98%). Заключениеето на авторите е, че *pembrolizumab* осигурява достоверни предимства по отношение на степен на отговор и преживяемост при пациенти с КМШ.

PICO 5.

Проведен е систематичен преглед и матанализ на данни от PubMed, Ovid Medline, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Scopus, ProQuest, CNKI, Wan Fang, VIP база данни и CBMdis до октомври 2024 г. за оценка на резултати от приложение на *camrelizumab*: ПО, ЧО, СБ, ПБ, COO, СКБ,

медиана на ОП, медиана на ПБП, НС и други.⁶ Включени са 6 проучвания с 238 пациенти с КМШ. Обобщените резултати са както следва: ПО – HR 0.097 (95% CI 0.032-0.186, $I^2 = 67.77\%$), ЧО – HR 0.465 (95% CI 0.291-0.638, $I^2 = 90.50\%$), СБ – HR 0.264 (95% CI 0.124-0.40, $I^2 = 76.84\%$), ПБ – HR 0.174 (95% CI 0.051-0.296, $I^2 = 69.10\%$), СОО – HR 0.577 (95% CI 0.354-0.799, $I^2 = 90.34\%$), СКБ – HR 0.784 (95% CI 0.652-0.916, $I^2 = 71.58\%$) и НС от всички

степенни – HR 0.836 (95% CI 0.629-1.000, $I^2 = 66.57\%$), като за *степен* ≥ 3 резултатът е с HR 0.472 (95% CI 0.111-0.834, $I^2 = 98.36\%$). Преобладаващо НС, свързано с лечение, е анемия: *степен* ≤ 2 – HR 0.295 (95% CI 0.187-0.402, $I^2 = 66.57\%$) и *степен* ≥ 3 – HR 0.124 (95% CI 0.018-0.230, $I^2 = 82.53\%$). Авторите заключават, че *camrelizumab* е ефикасен и се понася добре от пациенти с КМШ.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При пациенти с локално авансирал или метастатичен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да прилагат първа линия *cisplatin*-базирана химиотерапия при добър пърформанс статус с ползи за преживяемост и степен на обективен отговор, но с по-висока токсичност [умерено качество на доказателства].

PICO 2

При пациенти с локално авансирал или метастатичен карцином на маточна шийка клиницистите могат да прилагат за лечение на първа линия *carboplatin*-базиран режим като алтернатива на *cisplatin*-базирана химиотерапия с еднаква ефективност, но с по-ниска токсичност [умерено качество на доказателства].

PICO 3

При пациенти с локално авансирал или метастатичен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да прилагат на първа линия *bevacizumab* в комбинация с *cisplatin/paclitaxel* или с *cisplatin/topotecan* с полза за преживяемост [умерено качество на доказателства].

СИЛНА	PICO 4 При пациенти с локално авансирал или метастатичен PD-L1-позитивен ($CPS \geq 1$) карцином на маточна шийка клиницистите трябва да прилагат на първа линия имунотерапия с <i>pembrolizumab</i> в комбинация с платина-базирана химиотерапия $\pm$ <i>bevacizumab</i> с ползи за преживяемост и степен на обективен отговор [високо качество на доказателства].
СЛАБА	PICO 5 При пациенти с локално авансирал или метастатичен карцином на маточна шийка от азиатска популация клиницистите биха могли да прилагат на първа линия имунотерапия с <i>camrelizumab</i> (самостоятелно или в комбинация) с добра степен на отговор и ниво на безопасност [умерено качество на доказателства].

	■ За лечение на рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен, аденокарцином или аденосквамозен карцином на маточна шийка съвременните насоки препоръчват интегриран подход, съчетаващ химиотерапия, имунотерапия и таргетни терапии, съобразени с биомаркери като PD-L1 експресия, възраст, предходна терапия, придружаващи болести, ECOG PS и желание на пациента. ■ HPV-статус може да е информативен, но не определя директно избор на терапия. ■ PD-L1-позитивни пациенти ($CPS \geq 1$) <i>pembrolizumab</i> + <i>cisplatin/carboplatin</i> + <i>paclitaxel</i> $\pm$ <i>bevacizumab</i>. ■ PD-L1-негативни или неуточнени пациенти <i>cisplatin</i> + <i>paclitaxel</i> $\pm$ <i>bevacizumab</i>; <i>carboplatin</i> + <i>paclitaxel</i> $\pm$ <i>bevacizumab</i> (при непоносимост към <i>cisplatin</i>).
---	---

ИЗТОЧНИЦИ

1. Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, et al. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10 (10): CD006469. doi: 10.1002/14651858.CD006469.pub2
2. Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, et al. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2014; 133 (1): 117-123. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.042
3. Rosen V, Guerra I, McCormack M, et al. Systematic review and network meta-analysis of bevacizumab plus first-line topotecan-paclitaxel or cisplatin-paclitaxel versus non-bevacizumab-containing therapies in persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 1237Y1246. doi: 10.1097/IGC.0000000000001000
4. Schmidt MW, Battista MJ, Schmidt M, et al. Efficacy and safety of immunotherapy for cervical cancer – A systematic review of clinical trials. *Cancers* 2022; 14: 441. <https://doi.org/10.3390/cancers14020441>
5. Qi L, Li N, Lin A, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab on cervical cancer: A systematic review and single-arm meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 910486. doi: 10.3389/fonc.2022.910486
6. Mi X, Tuo F, Lin T. Efficacy and safety of camrelizumab for the treatment of cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2024; 14: 1526103. doi: 10.3389/fonc.2024.1526103

6. 2. ВТОРА И ПОСЛЕДВАЩИ ЛИНИИ ПРИ РЕЦИДИВНА ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Красимир КОЙНОВ

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

PICO 1. При пациенти с рецидивиращ или метастатичен карцином на маточна шийка (КМШ), прогресирал след начална лекарствена терапия, втора и последващи линии с моноклонални антитела, сравнени с класическа химиотерапия или палиативни грижи, демонстрират ли ползи за ефективност?

PICO 2. При пациенти с рецидивиращ или метастатичен КМШ, прогресирал след начална лекарствена терапия, кои са изборите за имунотерапия на втора и последващи линии според предиктивни имунни биомаркери (PD-L1, TMB, MSI/MMR)?

PICO 3. При пациенти с рецидивиращ или метастатичен карцином на маточна шийка, прогресирал след начална лекарствена терапия, кои са изборите за втора и последващи линии таргетно лекарствено лечение според предиктивни молекулярно-генетични маркери (*HER2*, *RET*, *NTRK*)?

PICO 4. При пациенти с рецидивиращ или метастатичен КМШ, прогресирал след начална лекарствена терапия, втора и последващи линии химиотерапия, сравнени с палиативни грижи, демонстрират ли ползи по отношение на ефективност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Ръководството на NCCN препоръчва като предпочитана терапия за втора линия лечение приложение на препаратите *pembrolizumab*, *cemiplimab* и *tisotumab*.¹

Индикацията за *pembrolizumab* получава одобрение въз основа на резултати от две клинични проучвания. В първото фаза Ib проучване

Keynote-028 са изследвани 24 пациентки с PD-L1 (лиганд 1 на програмирана смърт)-позитивен КМШ, провели предходна терапия за авансирала болест.² При средна продължителност на проследяване 11 месеца (1.3-32.2 месеца) е отчетена степен на обективен отговор (COO) 17% (4 частични ремисии), със средна продължителност на ремисии 5.4 месеца (4.1-7.5 месеца). Нежелани лекарствени реакции (НЛР) са регистрирани при 18 паци-

ентки (75%), като най-чести са кожен обрив (21%) и пирексия (17%). Реакции *степен 3* са регистрирани при 5 пациентки. Не са установени НЛР *степен 4* и смъртни случаи.

Във второто фаза II проучване Keynote-158 са включени 98 пациентки с установена прогресия на болестта след проведена предходна терапия.³ При средна продължителност на проследяване 36.9 месеца (34.3-41.0 месеца) е отчетена СОО 14.3%, включваща 5 пълен (ПО) и 9 частичен отговор (ЧО). Стабилна болест (СБ) е установена при 16 пациентки, при *степен* на контрол на болестта (СКБ) 30.6%. Средната продължителност на отговор не е достигната. Средната преживяемост без прогресия (ПБП) и средната обща преживяемост (ОП) са съотв. 2.1 (2.1-2.2 месеца) и 9.3 месеца (7.6-11.7 месеца). Регистрирани са НЛР при 65.3% от пациентите, като най-чести са хипотиреоидизъм (11.2%), умора (11.2%) и намален апетит (9.2%). Резултатите показват, че НЛР от *степен 3/4* са наблюдавани при 12.2% от пациентите, а НЛР от *степен 5* не са установени.

В проведен систематичен преглед и метаанализ с едно рамо от Lin Qi et al. са оценени ефикасност и безопасност на *pembrolizumab* като втора и последваща линия лечение при 727 пациенти, включени в 7 клинични проучвания.⁴ Получените резултати са следните: ПО – 2.7%, ЧО – 10.4%, СБ – 19.0%, ПБ – 54.1%, СОО – 15.5 %, СКБ – 33.1%, ОП – 10.23 месеца и ПБП – 4.27 месеца. Отчетена е честотата на едногодишната смъртност от

38.8%. Най-чести НЛР включват нарушение на чернодробната функция, хипотиреоидизъм, неутропения, анемия, намален апетит, умора, фебрилитет и др. Общата честота на странични ефекти от *степен 3* е 21.2%. Изводът на изследователите е, че приложение на *pembrolizumab* като втора и последваща линия при пациенти с КМШ постига до известна *степен* ефективност и ползи за ОП.

Cemiplimab е имунен чекпойнт инхибитор (ИЧИ), проучен във фаза III мултицентрично, отворено, рандомизирано клинично проучване EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9.⁵ Оценява се ефикасността на *cemiplimab* срещу монокимиотерапия по избор на изследователя (*topotecan*, *vinorelbine*, *gemcitabine*, *irinotecan* или *pemetrexed*) при 608 пациенти с рецидивирал или метастазирал КМШ, прогресирал след проведена платина-базирана терапия за авансирала болест. Резултатите показват, че ОП и ПБП са сигнификантно удължени в рамото със *cemiplimab* срещу контролно рамо – 12 срещу 8.5 месеца (HR 0.69; 95% CI 0.56-0.84, $p < 0.001$) и съотв. 2.8 срещу 2.9 месеца (HR 0.75; 95% CI 0.63-0.89, $p < 0.001$). Показателят СОО е 16% за пациенти на *cemiplimab* срещу 6.3% за тези на химиотерапия. Получените значими разлики са независими от хистологичен вариант на тумора. Последващ анализ за ефикасност във връзка с експресия на PD-L1 показва, че ОП при PD-L1-позитивни тумори (CPS) за *cemiplimab* срещу химиотерапия е съотв. 12.1 срещу 7.7 месеца (HR 0.61; 95% CI 0.45-0.83), до-

като при тумори с PD-L1 CPS < 1 ОП е съотв. 10.8 срещу 7.0 месеца (HR 0.65; 95% CI 0.43-0.98).⁶ В групата пациенти на *cemiplimab* е отчетена СОО от 18% при PD-L1-експресия CPS < 1% и от 11% при тези с PD-L1 експресия, следователно *cemiplimab* продължава да демонстрира значими клинични ползи и в двете популации. Проучването демонстрира и клинично значими разлики в полза на *cemiplimab* по отношение качество на живот (КнЖ).⁷ Публикуван финален анализ при средно проследяване от 47.3 месеца показва ОП от 11.7 за пациенти на *cemiplimab* срещу 8.5 месеца за монохимиотерапия (HR 0.67; 95% CI 0.56-0.80, $p < 0.00001$), потвърждавайки ползи от приложение като втора линия.⁸

През 2022 г. е публикуван систематичен преглед от *Schmidt et al.* върху клинични проучвания с имунотерапия при пациенти с КМШ.⁹ След скриниране на 4655 проучвания за целите на обзора са включени 51 публикации (с ИЧИ – 20 проучвания, с терапевтични ваксини – 25 проучвания и с терапия с трансфер на адоптирани клетки – 9 проучвания). От тях едно фаза III рандомизирано клинично проучване демонстрира удължаване на ОП след начално приложение на *pembrolizumab*, химиотерапия и *bevacizumab*.¹⁰ В обобщение резултатите показват ниска до умерена СОО, липса на ефект от приложение на ИЧИ при PD-L1-негативни пациенти, постигане на значима ефективност при няколко тежко претретиранни пациенти и липса на значими усложнения, свързани с безопасност.

Друг метаанализ, публикуван през 2024 г. от *Xian Zhang et al.* поставя обобщени резултати от 7 клинични проучвания, включващи 2514 пациенти, лекувани с ИЧИ.¹¹ Получените резултати демонстрират сигнификантно удължаване на ОП (HR 0.68; 95% CI 0.60-0.77, $p < 0.0001$) и ПБП (HR 0.69; 95% CI 0.61-0.78, $p < 0.0001$). Не са установени сигнификантни разлики по отношение на СОО (HR 1.29; 95% CI 0.86-1.94, $p = 0.16$), в QLQ-C30 скала (SMD 0.09; 95% CI -0.36-0.54, $p = 0.48$) и регистрирани странични ефекти *степен 3* (HR 0.96; 95% CI 0.88-1.05, $p = 0.28$). Изводът на изследователите е, че терапия с ИЧИ подобрява ОП и ПБП при пациенти с КМШ с профил на безопасност, сходен на конвенционална терапия, но са необходими бъдещи рандомизирани клинични проучвания за валидиране на тези резултати.

Tisotumab vedotin е антитяло-лекарствен конюгат, насочен срещу тъканен фактор и съдържащ *monomethyl auristatin E* – мощен инхибитор на клетъчното деление. Във фаза I/II проучване InnovaTV-201 са включени 55 пациенти с авансирал КМШ, прогресирали след предходна терапия. След проведено лечение с *tisotumab vedotin* е отчетена СОО – 22%, със средна продължителност на отговора 6.0 месеца (1-9.7 месеца) и средна ПБП – 4.1 месеца (1.7-6.7 месеца).¹² Това проучване е последвано от фаза II еднорамово клинично проучване InnovaTV-204, което изследва ефикасност на *tisotumab vedotin* при 102 пациенти с рецидивиращ или метастатичен



КМШ, прогресирал след предходна системна терапия.¹³ При средна продължителност на проследяване от 10 месеца е отчетена СОО – 24%, включваща 7% ПО и 17% ЧО, при средна продължителност на отговор 8.3 месеца (4.2 – недостигната). Въз основа на резултати от проучвания InnovaTV-201 и InnovaTV-204 препаратът *tisotumab vedotin* получава одобрение от FDA за приложение при възрастни пациенти с КМШ с прогресия на болестта по време или след химиотерапия.¹⁴ Проведено е фаза III рандомизирано клинично проучване InnovaTV-301/ENGOT-cx12/GOG-3057, включващо 502 пациенти с авансирал КМШ, прогресирал по време или след химиотерапия. Пациентите са рандомизирани да получават *tisotumab vedotin* (253 пациенти) или химиотерапия (249 пациенти). Получените резултати при среден период на проследяване от 10.8 месеца показват сигнификантно удължаване на медианата на ОП – 11.5 срещу 9.5 месеца и 30% редукция на риска от смърт с *tisotumab vedotin* срещу химиотерапия (HR 0.70; 95% CI 0.54-0.89, $p = 0.0038$). Отчетена е значима разлика за ПБП в полза на *tisotumab vedotin* (HR 0.67; 95% CI 0.54-0.82, $p < 0.0001$). Потвърдената СОО е 17.8% срещу 5.2% в полза на *tisotumab vedotin*.

Като втора и последваща линия лечение NCCN препоръчва обсъждане на приложение на следните медикаменти като монотерапия: *bevacizumab*, *paclitaxel*, *albumin-bound paclitaxel*, *docetaxel*, *fluorouracil*, *gemcitabine*, *pemetrexed*, *topotecan*, *vinorelbine* и *irinotecan*.¹

PICO 2.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ за изследване на предиктивни биомаркери, определящи избор на имунотерапия като втора линия лечение при пациенти с рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен, адено- и аденосквамозен КМШ. Ръководството на NCCN препоръчва като предпочитана терапия за втора линия приложение на *pembrolizumab* при пациенти с MSI-H/dMMR (висока микросателитна нестабилност/дефицит на поправката на ДНК-несъответствия) или ТМВ-Н (висок туморен мутационен товар), или PD-L1-позитивен КМШ въз основа на резултати от проучвания Keynote-028 и Keynote-158.¹

В проучване Keynote-158 са включени 98 пациенти с КМШ, прогресирал след проведена предходна терапия, от които 83.7% са с PD-L1-позитивни тумори.³ Постигнати са 14 ремисии (5 ПО и 9 ЧО), като всички отговорили пациенти са с PD-L1-позитивни тумори. Отчетена е СОО от 17.1% в PD-L1-позитивната пациентска кохорта (82 пациенти) и от 0.0% в PD-L1-негативната кохорта (16 пациенти).

В многокохортно проучване Keynote-158 е изследван ТМВ при 892 пациенти от обща популация, като ТМВ-Н е установен при 102, а при останалите 790 съответно е липсвал ТМВ-Н (< 10 мутации на мегабаза).¹⁶ Отчетена е СОО от 29% (30 пациенти) в групата с ТМВ-Н и от 6% (43 пациенти) в групата без ТМВ-Н. В пациентската кохорта с КМШ от подходящите за

изследване 75 пациенти е установен ТМВ-Н статус при 16 и липса на ТМВ-Н статус – при 59 пациенти. Резултатите за ефикасност показват СОО от 31% за пациенти с ТМВ-Н (5 ремисии/16 пациенти) и от 11.9% при пациенти без ТМВ-Н статус (7 ремисии/59 пациенти).

В проучване Keynote-158 са проведени изследвания за наличие на MSI-H/dMMR в корелация с терапевтичен ефект.¹⁷ Резултатът за СОО при 321 пациенти с различни авансирани солидни тумори (без колоректален карцином), получаващи втора и последваща линия с *pembrolizumab* , е 30.8% при средна продължителност на отговора 47.5 месеца (2.1-51.1 месеца). Медианата на ПБП е 3.5 месеца (2.3-3.5 месеца), а медианата на ОП – 20.1 месеца (14.1-27.1 месеца). Броят пациенти с авансирал КМШ с MSI-H/dMMR е твърде малък, като при 4 от 7 оценени за ефикасност е отчетена СБ.

РІСО 3.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ за изследване на биомаркери, определящи избор на таргетна терапия като втора линия лечение при пациенти с рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен, адено- и аденосквамозен КМШ. Научните данни, свързани с приложение на таргетна терапия, включват резултати от нерандомизирани, мултикохортни и мултитуморни, фаза I и II клинични проучвания, с малък брой пациенти.

DESTINY-PanTumor02 е тумор-агностично клинично проучване, което изследва ефикасност и поносимост на *trastuzumab deruxtecan* при пациен-

ти с различни HER2-експресиращи (ИНС 3+ или 2+) локално авансирани или метастатични солидни тумори след едно системно лечение или липса на други терапевтични възможности.¹⁸ Включени са 267 пациенти, от които 40 са с авансирал КМШ, получили средно две (от една до 6) предходни линии на лечение. Отчетена е СОО от 50% (2 ПО, 18 ЧО, 11 СБ и 7 ПБ), като в подгрупа с HER2-експресия ИНС-3+ е 75.0%, а в подгрупа с HER2 експресия ИНС-2+ е 40%. Медианата на продължителност на отговор (ПНО) е 14.2 (4.1 – недостигната) месеца. Едногодишната честота на ПБП е 29.9% при медиана от 7.0 месеца, а едногодишната честота на ОП – 59.1% при медиана 13.6 месеца. Регистрирани са странични ефекти *степен 3* при 25 пациенти (65%), като при 4 от тях се е наложило преустановяване на лечението с *trastuzumab deruxtecan* . Най-чести нежелани лекарствени реакции са гадене при 26 пациенти (75%), анемия при 15 (37.5%), диария при 15 (37.5%), повръщане при 10 (25.0%) и умора при 9 (22.5%). Въз основа на тези резултати в ръководството на NCCN е включен *trastuzumab deruxtecan* с препоръка за възможна втора линия лечение при пациенти с HER2-позитивен (ИНС 3+ или 2+) авансирал КМШ, прогресирал след предходна платина-базирана терапия.

По правило *HER2* -мутации се откриват в 3-6% от пациенти с КМШ и са свързани с лоша прогноза. SUMMIT е фаза II отворено, мултикохортно, мултитуморно, клинично проучване, изследващо ефикасност и поносимост



на *neratinib* при авансирани HER2-мутирани злокачествени тумори, прогресирали след предходна терапия.¹⁹ В проучването са включени 22 пациенти с рецидивирал или метастатичен HER2-мутирал КМШ, прогресирал след проведена платина-базирана терапия за авансирала болест. Най-чест *HER2* вариант е *S310F/Y*-мутация (13 пациента, 59.1%). Получени са 4 потвърдени ЧО, определящи СОО от 18.2% и СБ при 6 пациенти, водещи до честота на клинична полза (ЧКП) от 45.5%. Всички ремисии са при пациенти с ендоцервикален аденокарцином на маточна шийка. Медианата на ПНО е 7.6 месеца, а медианата на ПБП – 5.1 месеца. Най-чести нежелани лекарствени реакции от всички степени са диария (90.9%), гадене (54.5%) и запек (54.5%). При 5 пациенти е регистрирана диария от *степен 3*. Не са наблюдавани странични ефекти от *степен 4*, както и случаи на преустановяване на лечението вследствие на свързана с терапията диария. В ръководството на NCCN *neratinib* е включен с препоръка за възможна втора линия при пациенти с *HER2*-мутирал авансирал КМШ, прогресирал след предходна платина-базирана терапия.

През 2022 г. *semprecatinib* получава одобрение от FDA за лечение на възрастни пациенти с локално авансирани или метастатични авансирани солидни тумори, позитивни за *RET*-фузия, които са прогресирали след предходна системна терапия или са без алтернативни лечебни възможности. Регистрацията е осъществена въз основа на резултати от нерандомизирано,

мултикохортно клинично проучване LOXO-RET-17001 (LIBRETTO-001).²⁰ Включени са 41 пациенти с локално авансирани или метастатични солидни тумори, позитивни за *RET*-фузия, без недребноклетъчен белодробен карцином и карцином на щитовидна жлеза. Отчетена е СОО от 44.0% със средна ПНО от 24.5 месеца. Най-чести нежелани лекарствени реакции (> 25%) са оток, диария, умора, сухота в устата, артериална хипертония, коремна болка, запек, обрив, гадене и главоболие. Ръководството на NCCN препоръчва *semprecatinib* за възможна втора и последваща линия при пациенти с авансирал КМШ, позитивен за *RET*-генна фузия.

NAVIGATE е фаза II клинично проучване, включващо 55 пациенти на възраст от 4 месеца до 76 години с 17 злокачествени заболявания, позитивни за *NTRK*-генна фузия, получили лечение с *larotrectinib*.²¹ Получените резултати, оценени от независим радиологичен комитет, показват СОО от 75% (ПО – 13%, ЧО – 62%, СБ – 13%, ПБ – 9%, неоченими – 4%), а според оценка на изследователите – 80% (ПО – 16%, ЧО – 64%, СБ – 9%, ПБ – 11%). Медианите на ПНО и ПБП не са достигнати. След едногодишно проследяване 71% от ремисиите продължават, а честотата на едногодишна ПБП е 55%. Най-чести нежелани лекарствени реакции са анемия (в 11%), повишаване на нивата на ALAT и ASAT (в 7%), увеличаване на телесно тегло (в 7%) и снижен брой на неутрофили. Не са регистрирани нежелани лекарствени реакции от *степен 4* или 5, а тези от *степен 3* са наблюдавани при до 5% от пациентите.

Препаратът *entrectinib* е одобрен от FDA през 2019 г. за лечение на пациенти с метастатичен стадий на солидни тумори, позитивни за *NTRK*-генна фузия и без известни придобити резистентни мутации, които прогресират или нямат алтернативна терапия. Обобщен анализ на 4 клинични проучвания, включващи STARTRK-1, STARTRK-2 и ALKA-372-001, показва СОО от 57% (ПО – 7% и ПБ – 50%) при 54 пациенти с 10 различни солидни тумори, позитивни за *NTRK*-генна фузия и лекувани с *entrectinib*.²² Резултатите показват ПнО от 2.8 до 26.0 месеца, като 68% от ремисиите са с продължителност 6 месеца. Най-чести сериозни нежелани лекарствени реакции са застойна сърдечна недостатъчност, нарушения на централна нервна система, костни фрактури, хепатотоксичност, хиперурикемия, удължаване на QT-интервала и зрителни нарушения. Страничните ефекти са преодолими чрез прекъсване на лечение (46%), редуциране на доза (29%) и преустановяване на приложение на *entrectinib* (9%).

Препаратите *larotrectinib* и *entrectinib* се препоръчват от NCCN при пациенти с авансирал КМШ, позитивен за *NTRK*-генна фузия, за втора и последваща линия на лечение.

РІСО 4.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ за втора линия монокимиотерапия при пациенти с рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен, адено- и аденосквамозен КМШ. Наличните научни данни включват

резултати от малки разнородни популации пациенти. Като втора и последваща линия лечение ръководството на NCCN препоръчва обсъждане приложение на следните медикаменти като монотерапия: *bevacizumab*, *paclitaxel*, *albumin-bound paclitaxel*, *docetaxel*, *5-fluorouracil*, *gemcitabine*, *pemetrexed*, *topotecan*, *vinorelbine* и *irinotecan*.¹

Във фаза II клинично проучване с *bevacizumab* като втора и последваща линия при 46 пациенти с рецидивиращ КМШ е отчетена 6-месечна честота на ПБП от 23.9% (11 пациенти), включваща 5 ЧО с ПнО от 6.21 месеца (2.84-8.28 месеца).²³ Резултатите за ПБП и ОП са съотв. 3.40 (2.53-4.53 месеца) и 7.29 месеца (6.11-10.41 месеца). Регистрирани са 8 случая със *степен 3* хематологична токсичност, 5 случая с дълбока венозна тромбоза, един случай с белодробна емболия. Други нежелани лекарствени реакции от *степен 3/4* включват артериална хипертония *степен 3* при 7 пациенти, кардиологични странични ефекти *степен 3* при 2 пациенти, гастроинтестинални ефекти *степен 3* при 3 пациенти и *степен 4* при един пациент и генитоуринарни странични ефекти *степен 3* при 2 пациенти и *степен 4* (фистула) при един пациент. Не са наблюдавани *степен 4* артериална хипертония и протеинурия, налагащи преустановяване на лечението.

Ретроспективно клинично проучване изследва преживяемост след първи рецидив (ПСР) при 17 жени с рецидивирал КМШ, получавали модифицирана монотерапия с *paclitaxel* с повишена плътност на дозата (MDDP)

(*paclitaxel* – 80 mg/m², приложен в дни 1, 8 и 15, през 28 дни), срещу спасителна химиотерапия с *paclitaxel* в дублетна комбинация при 18 жени и несъдържащи *paclitaxel* режими при 52 жени.²⁴ В цялата пациентска кохорта медианата на ПСР е 13.7 месеца, включваща 63 събития (72.4%). Средната ПСР за пациенти, получаващи химиотерапия, е 20.5 месеца (4.3-13.5 месеца). Унивариационен анализ показва най-висока честота на 2-годишна ПСР при *cisplatin* (MDDP) – 54.1%; при *paclitaxel* дублетна комбинация е 43.6%, а при несъдържащи *paclitaxel* режими – 28.1% ($p = 0.044$). С мултивариационен анализ е установено, че монотерапия с MDDP е независим прогностичен фактор за подобрена ПСР в сравнение с несъдържащи *paclitaxel* режими (HR 0.50; 95% CI 0.26-0.95, $p = 0.036$). Във фаза II клинично проучване със седмичен *paclitaxel* са третирани 28 пациенти с КМШ, от които 20 са оценени за ефикасност; получена е СОО от 20%, която включва един ПО с ПнО от 25 седмици и един ЧО с ПнО от 14 седмици.²⁵ Наличие на СБ е отчетена при 7 пациенти (35%). Страничните ефекти са минимални и лесно управляеми с редуциране на доза при необходимост.

Alberts et al. прилагат *nab-paclitaxel* при 35 пациенти с прогресия на болестта след поне една предходна линия химиотерапия.²⁶ Постигната е СОО от 28.6%, включваща 10 ЧО със средна ПнО от 6.0 месеца (1.5-9.2 месеца), СБ е отчетена при 15 пациенти (42.9%) със средна ПнО от 5.8 месеца (3.7-11.4 месеца), а при 8 пациенти (22.9%) е отчетена ПБ; при 2 пациенти не е

възможна оценка на терапевтичен отговор. Пет от случаите с ЧО са регистрирани при висцерални метастази, а други 5 – при метастази в далечни лимфни възли. Показателите за ПБП и ОП са съотв. 5 и 9.4 месеца. Единствен страничен ефект е неутропения *степен 4* при 2 пациенти (5.7%). Нехематологична токсичност е сравнително рядка. Невротоксичност е наблюдавана като *степен 3* при един пациенти (2.9%) и *степен 2* – при 8 пациенти (22.8%), а умора е регистрирана като *степен 3* при 5 пациенти (14%). При 7 пациенти дозата на препарата е редуцирана до 100 mg/m², а в следствие при 3 от тях – до 80 mg/m². Изводът на авторите е, че *nab-paclitaxel* притежава значима активност и умерена токсичност при лечение на пациенти с резистентен, метастатичен и рецидивирал КМШ.

Ретроспективно клинично проучване е проведено в Royal Marsden Hospital, Лондон, за определяне на вид втора линия лечение с оценка на лечебни резултати.²⁷ В проучването са включени 75 пациенти, от които 53 са получили втора линия лечение за рецидивираш/метастатичен КМШ със следните препарати: *paclitaxel* седмично (28.3%), *carboplatin*-базирана химиотерапия (24.5%), таргетна терапия в клинични проучвания (22.6%), *docetaxel*-базирана химиотерапия (13.2%), *topotecan* (9.4%) и *gemcitabine* (1.9%). Отчетената СОО е 13.2%, включваща 3 ЧО с *carboplatin* и *paclitaxel*, 2 ЧО с *docetaxel*-базирана химиотерапия, един ЧО със седмичен *paclitaxel* и един ЧО с таргетния препарат *cediranib*. Средната ПБП е 3.2 месеца (2.1-4.3 месеца), а средната ОП – 9.3 месеца (6.4-12.5 месеца).

В друго фаза II мултицентрично, отворено, еднорамово, клинично проучване са включени 27 пациенти с прогресирал КМШ след поне една линия химиотерапия, които са третирани с комбинация от *sintilimab* (инхибитор на PD-1) и *nab-paclitaxel*.²⁸ Получени са СОО от 44.4% със средна ПНО от 3.8 месеца и степен на контрол на болестта (СКБ) от 88.9%. Показателите за ПБП е 5.2 месеца, а за ОП – 13.1 месеца. Нежелани лекарствени реакции *степен 3/4* са регистрирани в 44.4%, като най-чести са неутропения (22.2%), левкопения (14.8%) и анемия (7.4%). Най-чести имуносвързани странични ефекти са *степен 1* – хипотиреоидизъм (18.5%), неутропения (11.1%) и кожен обрив (7.4%). Авторите заключават, че комбинация *sintilimab* плюс *nab-paclitaxel* показва обещаваща противотуморна активност и управляема токсичност при пациенти с рефрактерен КМШ и е необходимо провеждане на по-големи рандомизирани клинични проучвания.

Първото клинично проучване, изследващо приложение на *topotecan* за втора линия лечение при пациенти с рецидивирал или метастатичен КМШ, датира от преди 30 години; лекувани са 18 пациенти и са регистрирани ЧО и СБ съотв. при 16.6% и 33.3% от тях.²⁹ Следващо фаза II клинично проучване GOG 127-F включва 45 пациенти с плоскоклетъчен КМШ, от които 40 са оценени за отговор; получени са ПО в 2.5%, ЧО в 10% и СБ в 37.5% от пациентите, с ПБП и ОП съотв. 2.1 и 6.6 месеца. Регистрирани са 4 случая със *степен 3* неутропения и 4 – със *степен 3* тромбоцитопения съотв. при

68% и 39% от пациентите, но без смъртност, свързана с лечение. Нехематологичната токсичност е лека и не ограничава дозата на препарата. Анализ на лекувани с *topotecan* пациенти с рецидивирал КМШ за период от 3 години е проведен в Национален раков институт в Бразилия; оценени са 20 пациенти, при които са получени 2 ЧО (СОО 10%) и 3 СБ, при ПБП за цялата група от 2.93 месеца (2.41-3.45 месеца) и ОП от 4.66 месеца (1.21-8.11 месеца).³⁰ Най-чест нежелан лекарствен ефект е анемия, регистрирана в *степен 2/3* съотв. в 35% и 30%, която не е кумулативна. По-редки странични ефекти, наблюдаване в това проучване, са повишени стойности на креатинин *степен 3* и на трансаминази *степен 2* при един пациент. *Abu-Rustum, et al.* прилагат *topotecan* на втора и трета линия лечение при 7 пациенти с постигане на 2 ЧО (16.7%).³¹ Изводите на изследователите в почти всички проведени проучвания са, че приложение на *topotecan* като втора линия лечение при пациенти с авансирал КМШ демонстрира ограничена активност и значителна токсичност, което не оправдава рутинното му приложение в клиничната практика.³²

Gynecologic Oncology Group (GOG) провежда фаза II клинично проучване с *docetaxel* за оценка на противотуморна активност и поносимост при пациенти с плоскоклетъчен КМШ, провели предходна терапия; оценени за ефикасност са 23 пациенти.³³ Получени са 2 ЧО (8.7%), 8 СБ (34.8%) и 9 ПБ (39.1%). Средното време до прогресия е 3.8 месеца (1.2-11.7 месеца), а ОП е



7.0 месеца (1.8-23.0 месеца). Най-чести странични ефекти са неутропения, инфекция, гастроинтестинални и конституционални нарушения. В друго фаза II клинично проучване са лекувани с *docetaxel* 10 пациенти с прогресирал след предходна терапия КМШ.³⁴ Не са установени клинични ремисии, а само СБ при 6 пациенти; стойностите на ПБП и ОП са съотв. 1.7 месеца (0.9-5.8 месеца) и 6.9 месеца (1.6-23.7 месеца). Изводът на изследователите и от двете проучвания е, че *docetaxel* притежава минимална активност при пациенти с рефрактерен КМШ.

Ziani et al. провеждат ретроспективно проучване при 21 пациенти с авансирал КМШ, получили *gemcitabine* за втора линия лечение.³⁵ Авторите отчитат 2 ЧО (9%) и 6 СБ (28%), при ПБП и ОП съотв. 2.0 и 4.6 месеца. В друго фаза II клинично проучване са третирани за втора линия с *gemcitabine* 25 пациенти и са отчетени СОО от 8% и СБ от 21%, при ПБП и ОП съотв. 1.9 и 4.9 месеца.³⁶ Регистрирани са 4 случая със *степен 4* нежелани лекарствени реакции (2 с неутропения, един с анемия и един с гастроинтестинална токсичност). Изводът на изследователите и в двете проучвания е, че *gemcitabine* притежава минимална активност за втора и последваща линия лечение при пациенти с авансирал КМШ.

Групата МІТО в Италия провежда фаза II клинично проучване с приложение на *pemetrexed* при пациенти с рецидивиращ или метастатичен КМШ, прогресирал след начална лекарствена терапия.³⁷ Включени са 43 пациенти,

които провеждат общо 164 курса на лечение. Получени са 6 ЧО (13.9%) със средна ПнО от 7 седмици (3-27 седмици), 23 СБ (53.4%) и 14 ПБ (32.5%), а ПБП и ОП са съотв. 10 и 35 седмици. Лечението е понасяно сравнително добре, като са регистрирани *степен 3* и *4* левкопения и неутропения съотв. в 27.9% и 30.2%. Група GOG провежда фаза II мултицентрично клинично проучване с *pemetrexed* при пациенти с авансирал КМШ, прогресирал след предходна химиотерапия; лекувани са 27 пациенти и са получени 4 ЧО (15%) със средна ПнО от 4.4 месеца, 16 СБ (59%) и 7 ПБ (26%).³⁸ Медианата на ПБП е 3.1 месеца, а на OS – 7.4 месеца. Поносимостта е добра с регистриране на *степен 3/4* анемия, левкопения, неутропения и инфекция съотв. в 41%, 30%, 26% и 26%. В заключение изследователите в двете проучвания отчитат, че *pemetrexed* показва умерена активност в лечението на тази популация пациенти.

Във фаза II клинично проучване на група GOG с *vinorelbine* на втора линия са включени 44 пациенти с авансирал КМШ.³⁹ Получена е СОО от 13.7% с постигане на един ПО и 5 ЧО, като 3 от ремисиите са извън малък таз (включително ПО) и 3 – в малък таз. Честотата на неутропения *степен 3/4* е 41%, а на невропатия – 27%. Регистрирана е болка, свързана с лечението, в 27%, като в 2 от случаите е много тежка. Изследователите заключават, че *vinorelbine* показва умерена активност на втора линия при пациенти с авансирал КМШ.

Verschraegen et al. провеждат фаза II клинично проучване за противотуморна активност и поносимост на *irinotecan* при пациенти с прогресирал КМШ след проведена химиотерапия; оценени за ефикасност са 42 пациенти и е получена СОО от 21%, със средна ПНО 6 седмици и средна СКБ от 12 седмици.⁴⁰ Медианата на ОП е 6.4 месеца. Статистически значима полза за преживяемост (12.6 срещу 5.1 месеца) е установена при пациенти, отговорили на лечение ($p < 0.015$). Водещи дозолимитиращи токсични ефекти от *степен 3* са анемия (62%), гадене и повръщане (45%), диария (24%) и гранулоцитопения (36%). По-слабо изразени странични ефекти са алоpecia (48%), втрисане (43%), анорексия (33%), умора (33%), кожен обрив (21%), стоматит (14%) и алергични реакции (9%). Честотата на костномозъчна супресия не намалява с редуциране на дозата, вероятно

поради кумулативен ефект или непоносимост. Авторите заключават, че *irinotecan* има значителна активност при пациенти с рефрактерен КМШ. В друго фаза II клинично проучване с *irinotecan* не е установена противотуморна активност на препарата.⁴¹ Лекувани са 16 пациенти с платина-резистентен плоскоклетъчен КМШ, от които 14 са оценени за ефикасност. Не са постигнати обективни ремисии, въпреки че при някои от пациентите е наблюдавано субективно подобрене на болестната симптоматика. Регистрирана е токсичност *степен 3* с диария при 3 пациенти, гадене и повръщане при един пациент, левкопения при 6 пациенти и неутропения при 5 пациенти. В 18 от общо проведени 25 курса с *irinotecan* се налага редуциране на дозата, водещо до значително намаление на дозовия интензитет спрямо планирания (с 29%).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1

При пациенти с рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен, адено- и аденосквамозен карцином на маточна шийка, прогресирал след начална лекарствена терапия, клиницистите трябва да обсъждат провеждане на втора и последващи линии лечение с *pembrolizumab*, *cemiplimab* и *tisotumab* [ниско качество на доказателства].

СИЛНА	PICO 2 При пациенти с рецидивиращ или метастатичен карцином на маточна шийка, прогресирал след начална лекарствена терапия, клиницистите трябва да провеждат изследвания за PD-L1, TMB и MSI/MMR като прогностични и предиктивни маркери за избор на втора и последващи линии лечение [ниско качество на доказателства]. PICO 3 При пациенти с рецидивиращ или метастатичен карцином на маточната шийка, прогресирал след начална лекарствена терапия, клиницистите трябва да избират за втора и последваща линия таргетни агенти според идентифициран предиктивен биомаркер: <i>trastuzumab deruxtecan</i> при HER2+ (IHC 3+ или 2+), <i>neratinib</i> при HER2-мутации, <i>sempereatinib</i> при RET-генна фузия и <i>larotrectinib</i> и <i>entrectenib</i> при NTRK-генна фузия [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	PICO 4 При пациенти с рецидивиращ или метастатичен карцином на маточна шийка, прогресирал след начална лекарствена терапия, клиницистите биха могли да обсъждат втора линия монокимioterapia при добро общо състояние (ECOG 0-1) и липса на активиращи мутации [много ниско качество на доказателства].
	При всички пациенти с карцином на маточна шийка и индикация за втора и последващи линии системно лечение клиницистите трябва да насочват за изследване на мултигенни панели от предиктивни туморни биомаркери с цел определяне на оптимално терапевтично поведение.

ИЗТОЧНИЦИ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cervical Cancer Version 4.2025 — December 19, 2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
2. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: Results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 4035-4041. doi: 1200/JCO.2017.74. 5471. Epub 2017 Nov 2
3. Chung H, Delord J-P, Perets R, et al. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Oncol* 2021; 162 (S1): S27. doi: 10.1200/JCO.18.01265. Epub 2019 Apr 3
4. Qi L, Li N, Lin A, Wang X, Cong J. Efficacy and safety of pembrolizumab on cervical cancer: A systematic review and single-arm meta-analysis. *Oncol* 2022; 12: 910486: 1-11. doi: 10.3389/fonc.2022.910486. eCollection 2022
5. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 544-555. doi: 10.1056/NEJMoa2112187
6. Oaknin A, Monk B, Polastro L, et al. Phase III EMPOWER Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial of cemiplimab in recurrent or metastatic (R/M) cervical cancer: Long-term survival analysis. *Ann Oncol* 2022; 33: S781. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.647>
7. Oaknin A, Monk BJ, Vergote I, et al. EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical *Eur J Cancer* 2022; 174: 299-309. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.016
8. Oaknin A, Monk BJ, de Melo AC, et al. Cemiplimab in recurrent cervical cancer: Final analysis of overall survival in the phase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial. *Eur J Cancer* 2025 Feb; 5: 216: 115146. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115146. Epub 2025 Jan 10.
9. Schmidt MW, Battista MJ, Schmidt M, et al. Efficacy and safety of immunotherapy for cervical cancer – A systematic review of clinical trials. *Cancers* 2022; 14, 441: 1-37. doi: 3390/cancers14020441
10. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435. Epub 2021 Sep 18
11. Zhang X, Zhan Y, Zhou Y, Liu Ch. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Exp Obstet Gynecol* 2024; 51 (8): 186. doi: 10.31083/j.ceog5108186
12. Hong DS, Concin N, Vergote I, et al. Tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 1220-1228. doi: 1158/1078-0432.CCR-19-2962
13. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00056-5. Epub 2021 Apr 9
14. Markham A. Tisotumab vedotin: First approval. *Drugs* 2021; 81: 2141-2147. doi: 10.1007/s40265-021-01633-8
15. Vergote IB, Gonzalez Martin A, Fujiwara K, et al. LBA9 innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer. *Ann of Oncol* 2023; 34: S1276-S1277. [org/10.1016/j.annonc.2023.10.029](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.029)



16. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: Prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 *Lancet Oncol* 2020; 21: 1353-1365. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9. Epub 2020 Sep 10
17. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: Updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022; 33: 929-938. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.519. Epub 2022 Jun 6
18. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: DESTINYPanTumor02 Phase II *J Clin Oncol* 2024; 42: 47-58. doi: 10.1200/JCO.23.02005
19. Friedman CE, D'Souza A, Bello Roufai D, et al. Targeting *HER2*-mutant metastatic cervical cancer with neratinib: final results from the phase 2 SUMMIT basket trial. *Gynecol Oncol* 2024; 181: 162-169. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.12.004. Epub 2024 Jan 11
20. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LI-BRETTO-001): A phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1261-1273. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1. Epub 2022 Sep 12
21. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378: 731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448
22. Marcus L, Donoghue M, Aungst S, et al. FDA Approval Summary: Entrectinib for the treatment of *NTRK* gene fusion solid tumors. *Cancer Res* 2021; 27: 928-932. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2771. Epub 2020 Sep 23
23. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649-4655. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8909. Epub 2009 Aug 31
24. Machida H, Moeini A, Ciccone MA, et al. Efficacy of modified dose-dense paclitaxel in recurrent cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 2018; 41 (9): 851-860. doi: 10.1097/COC.0000000000000394
25. Homesley HD, Meltzer NP, Nieves L, et al. A phase II trial of weekly 1-hour paclitaxel as second-line therapy for endometrial and cervical cancer. *Intern J Clin Oncol* 2008; 13: 62-65. doi: 10.1007/s10147-007-0731-5. Epub 2008 Feb 29
26. Alberts S, Blessing JA, Landrum LM, et al. Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012; 127 (3): 451-455. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.09.008. Epub 2012 Sep 14
27. McLachlan J, Boussios S, Okines A, et al. The impact of systemic therapy beyond first-line treatment for advanced cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; 29 (3): 153-160. doi: 10.1016/j.clon.2016.10.002
28. Wang Y, Zhao J, Liang H, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus albumin-bound-paclitaxel in recurrent or metastatic cervical cancer: A multicenter, open-label, single-arm, phase II trial. *eClinicalMedicine* 2023; 65: 102274. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102274
29. Noda K, Sasaki H, Yamamoto K, et al. Phase II trial of topotecan for cervical cancer of the uterus. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncologists* 1996; 15: 754.
30. Bookman A, Blessing JA, Hanjani P, et al. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2000; 77 (3): 446-449. doi: 10.1006/gy.2000.5807
31. Abu-Rustum NR, Lee S, Massad LS. Topotecan for recurrent cervical cancer after platinum-based therapy. *Intern J Gynecol Cancer* 2000; 10 (4): 285-288. doi:10.1097/IGC.0000000000000186.
32. de Oliveira LN, Alves FVG, Mora PAR, et al. Topotecan use for second-line treatment in patients with recurrent or metastatic cervical cancer at Brazilian National Cancer Institute (INCA). *J Cancer Ther* 2013; 4: 6. doi:10.4236/jct.2013.46126.

33. Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 2007; 30 (4): 428-431. doi: 10.1097/COC.0b013e31803377c8.
34. Pearl ML, Johnston CM, McMeekin DS. A phase II study of weekly docetaxel for patients with advanced or recurrent cancer of the cervix. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64 (4): 193-198. doi: 10.1159/000106489. Epub 2007 Jul 30.
35. Ziani FZ, Brahmi SA, Zahra EMF, et al. Gemcitabine in previously treated advanced or recurrent cervical cancer; a retrospective study. *Int J N Techn Res* 2016; 2 (4): 101-103.
36. Schilder RJ, John A. Blessing JA, et al. Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76 (2): 204-207. doi: 10.1006/gyno.1999.5671.
37. Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Ann Oncol* 2010; 21 (1): 61-66. doi: 10.1093/annonc/mdp266. Epub 2009 Jul 15.
38. Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2008; 110 (1): 65-70. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.03.009. Epub 2008 May 5.
39. Muggia FM, Blessing JA, Method M, et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92 (2): 639-643. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.10.045.
40. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *Oncol* 1997; 15 (2): 625-631. doi: 10.1200/JCO.1997.15.2.625.
41. Irvin WP, Price FV, Bailey H, et al. A phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1998; 82 (2): 328-333. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980115)82:2<334::aid-cncr13>3.0.co;2-#.

**6. 3. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ ДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН НЕВРОЕНДОКРИНЕН КАРЦИНОМ (НЕСС)****6. 3. 1. НЕОАДЮВАНТНА И АДЮВАНТНА ХИМИОТЕРАПИЯ***Таня ЗЛАТАНОВА***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При пациенти с дребноклетъчен невроендокринен карцином (ДНЕК, НЕСС), ограничен в маточна шийка, приложение на неоадювантна химиотерапия (НАХТ), сравнена с адювантна химиотерапия (АХТ), демонстрира ли полза за преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**PICO 1.**

Систематичен преглед и метаанализ на *Zhang et al.* проучва влияние на клинично-патологични характеристики и терапевтични подходи по отношение на прогноза при пациентки с ДНЕК, включвайки 20 кохортни проучвания с общ брой 1904 пациентки.¹ Разгледани са проучвания, проведени в Китай, Америка, Корея, Тайван, Тайланд и Япония, публикувани до 1 март 2017 г. Статистическа значимост като прогностични фактори е установена по отношение на стадий по FIGO (HR 2.63, 95% CI 2.13-3.24; OR 3.72, 95% CI 2.46-5.62), размер на тумора (HR 1.64; 95% CI 1.25-2.15), ангажиране на параметри (HR 2.40; 95% CI 1.43-4.05), резекционни линии (HR 4.09; 95% CI 2.27-7.39), метастази в лимфни възли (OR 2.09; 95% CI 1.18-3.71), дълбочина

на стромална инвазия (HR 1.99; 95% CI 1.33-2.97), НАХТ (HR 2.06; 95% CI 1.14-3.73) и АХТ (HR 1.63, 95% CI 1.26-2.12; OR 1.48, 95% CI 1.02-2.16). Резултатите показват, че приложение на НАХТ и АХТ намалява риска от смърт. По-дълга преживяемост е наблюдавана при пациентки в стадий Ia-IIa без наличие на метастази в лимфни възли и при 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). Приложение на НАХТ регистрира тенденция към подобряване на прогнозата при пациентки с ДНЕК на маточна шийка. Резултатите от тестовете на *Egger*, *Begg* и *Metatrim tests* не показват потенциални сигнификантни отклонения на посочените публикации (*p*-стойност за АХТ за тест на *Egger*, тест на *Begg* и *Metatrim* са

съотв. 0.407, 0.640 и 0.577, а за адювантно лъчелечение – съотв. 0.219, 0.583 и 0.578). За качествена оценка на включените проучвания е използвана скалата Newcastle-OttawaScale (NOS), като 3 проучвания са оценени със скор 9, 9 проучвания са със скор 8, а останалите с по-ниски скорове.

Ретроспективно кохортно проучване, включващо 51 пациентки с ДНЕК на маточна шийка, диагностицирани през периода от януари 2010 г. до април 2020 г. в два медицински центъра в Китай, сравнява влияние на нео- и адювантна терапия като прогностичен фактор за преживяемост без болест (ПББ) и обща преживяемост (ОП).² Проведени са унивариационен и мултивариационен анализ на данни, които установяват, че приложение на НАХТ е негативен прогностичен фактор за ПББ (HR 2.081; 95% CI 1.030-4.203, $p = 0.041$), докато приложение на АХТ води до полза за ПББ (HR 0.409; 95% CI 0.213-0.784, $p = 0.020$). При пациентки с метастази в лимфни възли приложение на АХТ води до сигнификантно подобрение на ПББ (18 срещу 10 месеца, $p = 0.004$) в сравнение с неприлагане на АХТ. При пациентки в стадий по-голям от IB1 също е отчетена полза за медиана на ПББ с приложение на АХТ срещу неприлагане на такава (ПББ – 24 месеца с АХТ срещу 10 месеца при пациентки без АХТ). Приложение на НАХТ и АХТ не оказва влияние върху ОП в това клинично проучване.

Систематичен преглед на *Tempfer et al.* се фокусира върху методи на лечение и резултати при пациентки с ДНЕК и идентифицира 112 клинични проучвания, включващи 3538 пациентки.³ От проучванията са включени 17 ретроспективни кохортни, 49 ретроспективни серии от клинични случаи и 46 клинични случаи. Преобладаващият брой пациентки е с ДНЕК (80.4%). Установено е, че в ранни стадии на болестта най-чест подход е радикално хирургично лечение в комбинация с НАХТ или АХТ (в 42 от 48 клинични проучвания). Радикално хирургично лечение, последвано от АХТ, е докладвано в 21/48 проучвания. Приложение на НАХТ и последваща радикална хирургична интервенция, със или без адювантно лечение (лъчелечение, лъчехимиолечение или химиотерапия) са описани в 12/48 проучвания. Сред посочените проучвания не е проведено проспективно или ретроспективно сравнение на резултати според избран лечебен подход при съответен стадий на болестта. От включените проучвания публикацията на *Cohen et al.* обобщава характеристики и лечебни резултати при 188 пациентки, повечето от които са в ранен стадий ($n = 135$ с FIGO стадий I-IIA).⁴ Авторите установяват, че АХТ или лъчехимиолечение са асоциирани със сигнификантно подобрение на ОП при пациентки в стадий IIB-IVA срещу тези, които не са получили химиотерапия (17.8% срещу 6.0%; $p = 0.04$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

RICO 1

При пациенти с ранен дребноклетъчен невроендокринен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да обсъждат приложение на неoadювантна химиотерапия с предимство пред адювантна химиотерапия поради по-добри резултати за преживяемост [ниско качество на доказателства].



Поради агресивната биология на дребноклетъчния невроендокринен карцином при пациентки с ранен стадий (FIGO I, тумори ≤ 4 cm) се препоръчва провеждане на радикална хистеректомия и адювантна химиотерапия, най-често включваща cisplatin-базиран режим. Неoadювантна химиотерапия трябва да бъде обсъждана при пациентки в стадий IB3 (тумори > 4 cm).

ИЗТОЧНИЦИ

1. 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. doi.org/10.1371/journal.pone.0192784
2. Zhao D, Sun S, Yang Z, 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. doi: 10.4149/neo_2023_230802N404
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. doi: 10.1186/s12885-018-4447-x
4. 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.e1-.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.04.019

6. 3. 2. ПЪРВА ЛИНИЯ ПРИ РЕЦИДИВНА ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Таня ЗЛАТАНОВА

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

PICO 1. При пациенти с рецидивираща или метастатична болест от ДНЕК на маточна шийка приложение на първа линия терапия с платина и *etoposide*, сравнена с платина и *paclitaxel*, демонстрира ли превъзходство по отношение на преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Липсват систематични прегледи и/или метаанализи. Повечето данни са извлечени от доклади за клинични случаи, малки серии от клинични случаи или ретроспективни анализи.

Най-често използвана първа линия химиотерапия за рецидивиращ или метастатичен ДНЕК е базирана на схема, обикновено комбинираща *cisplatin* или *carboplatin* с *etoposide*. Този подход е екстраполиран от протоколи за лечение на дребноклетъчен белодробен карцином поради хистологични прилики. В случаи, когато пациентите са получавали в адювантен аспект химиотерапия на основа на платина, при рецидив или метастатична болест са използвани алтернативни комбинации, включващи *topotecan*, *paclitaxel* и *bevacizumab*.

Литературен преглед на *Miyoshi et al.* с източници от Cochrane library, ClinicalTrials.gov, Web of Science, PubMed и Google scholar търси интервен-

ционални проучвания, прегледи, клинични случаи и метаанализи, публикувани в периода 1997-2021 г. и свързани с лечение на ДНЕК на маточна шийка.¹ Базирайки се на данни от ретроспективни проучвания, авторите заключават, че при пациентки с авансирала болест се предпочита провеждане на лъчехимиолечение или системна химиотерапия, която включва *etoposide* и *cisplatin*. При пациентки с локално авансирала или неоперабилна болест се препоръчва комбинирано лъчехимиолечение с *cisplatin* + *etoposide*, а като алтернатива този химиотерапевтичен дублет би могъл да бъде приложен след приключване на лъчелечение.² Ретроспективно проучване на *Wang et al.*, проведено в Тайван, включва пациентки с ДНЕК, лекувани през периода 1987-2009 г.³ 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. При пациентки в стадий IIB-IVB последователно прилагане на лъчехимиолечение, последвано от поне 5 цикъ-

ла химиотерапия с *cisplatin* и *etoposide*, сравнени с друго проведено лечение, постига 5-годишна преживяемост без болест (ПББ) в 62.5% срещу 13.1% ($p = 0.025$) и обща преживяемост (ОП) в 75.0% срещу 16.9% ($p = 0.016$).

Литературен преглед на *Miyoshi et al.* включва 6 клинични проучвания, които анализират ефект от приложение на платина и *etoposide* (по-често е прилаган *cisplatin* спрямо *carboplatin*) и 3 клинични проучвания с платина и *paclitaxel* като първа линия при наличие на далечни метастази.¹ В клинични проучвания, при които платина и *etoposide* са прилагани като част от мултимодална терапия, 5-годишната ОП е 34-53%, а 3-годишната ОП е около 55%.

Мултицентрово ретроспективно проучване на *Ishikawa et al.*, проведено в 26 центъра в Япония, включва 126 пациентки с ДНЕК и анализира отговор

към лечение за рецидивирала или метастатична болест.⁴ Честотата на отговор при първа линия с платина и *paclitaxel* е 23% и едва 5.6% при използване на втора линия. Ретроспективно проучване на *Hoskins et al.* включва 34 пациентки с ДНЕК, лекувани в периода 1988-2002 г.² 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 31 пациентки, лекувани с някой от посочените два протокола, 3-годишната ОП и ПББ са съотв. 60% и 57%, като не се установява съществена разлика в ефективността.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

RICO 1

При пациенти с рецидивиращ или метастатичен дребноклетъчен невроендокринен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат платина-базиран дублет с *etoposide* и алтернативно с *paclitaxel* [много ниско качество на доказателства].



Въпреки че *paclitaxel*-съдържащи схеми са предпочитани при преобладаващ брой хистологични подтипове при пациентки с рецидивиращ или метастатичен карцином на маточна шийка, при дребноклетъчен невроендокринен карцином комбинацията *cisplatin/carboplatin* и *etoposide* се препоръчва поради биологично сходство с белодробен дребноклетъчен карцином.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Miyoshi A, Ueda Y, Kurita T, et al. Recent advances in the management of small cell carcinoma of the uterine cervix. *Anticancer Research* 2023; 43 (4): 1397-405. doi: 10.21873/anticancer.16288
2. 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): 3495-501. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.501>
3. Wang K-L, Chang T-C, Jung S-M, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.014>
4. 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. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.018

**6. 3. 3. ВТОРА И ПОСЛЕДВАЩА ЛИНИИ ПРИ РЕЦИДИВНА ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ***Красимир КОЙНОВ***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При пациенти с рецидивираща или метастатична болест от дребноклетъчен невроендокринен карцином (ДНЕК) на маточна шийка, прогресирал след начална лекарствена терапия, втора и последващи линии, сравнени с палиативни грижи, демонстрират ли онкологични ползи?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**PICO 1.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ за втора и последващи линии лечение при пациенти с рецидивираща или метастатична болест на ДНЕК на маточна шийка. Публикуваните данни се ограничават до лечение на малки групи или отделни клинични случаи. Препоръчват се следните лекарствени продукти: *bevacizumab*, *albumin-bounded paclitaxel*, *docetaxel*, *topotecan*, *cisplatin*, *carboplatin*, *paclitaxel*, *irinotecan*.

Frumovitz M, et al. провеждат ретроспективно проучване, включващо 118 пациенти с високостепенни невроендокринни тумори на маточна шийка, от които 62 получават лечение с *topotecan + paclitaxel + bevacizumab* за първа (47 пациенти) и втора (15 пациенти) линия лечение.¹ Четиридесет от пациентите са с хистологично верифициран дребноклетъчен карцином.

Авторите на проучването представят получени резултати и ги сравняват с останалите 56, лекувани с друга лекарствена терапия. С комбинация *topotecan + paclitaxel + bevacizumab* са постигнати 11 пълни отговора (ПО) (18%), 24 частични отговора (ЧО) (39%) и 9 стабилни болести (СБ) (15%). Двама пациенти не са оценени, а прогресия на болестта (ПБ) е отчетена при 16 (26%) пациенти, т.е. постигната е честота на клинична полза (ПО + ЧО + СБ) в 74%. Медианата на преживяемост без прогресия (ПБП) за пациенти, получили лечение с *topotecan + paclitaxel + bevacizumab*, е 8.7 месеца срещу 3.7 месеца за пациенти без тази комбинация. Изводът на изследователите е, че комбинацията *topotecan + paclitaxel + bevacizumab* е активен режим при пациенти с рецидивирал високостепенен невроендокринен тумор на маточна шийка, водещ до подобряване на ПБП.

Nakai et al. лекуват пациентка с проведено оперативно лечение за ДНЕК на маточна шийка, която по повод метастатични лимфни възли (супраклавикуларно и парааортално) провежда 6 курса химиотерапия по схема *cisplatin + etoposide*.² Три месеца след завършване на химиотерапията е установена ПБ и е започната втора линия по схема *topotecan + paclitaxel + bevacizumab*. След 8 курса е отчетен ПО, който продължава след 24-и месец. По време на лечение са регистрирани нежелани лекарствени реакции, включващи панцитопения, хипертония и протеинурия. Изводът на авторите е, че приложение на *bevacizumab* трябва да се счита за лечение с потенциални ползи при пациенти с рецидивиращ ДНЕК на маточна шийка.

Фаза II отворено клинично проучване с *pembrolizumab* е проведено от *Frumovitz et al.* при пациенти с различни злокачествени болести, от които 6 са с ДНЕК на маточна шийка.³ Средният брой предходни линии на лечение е 2 (1-3 линии). Получените резултати показват една СБ и 5 ПБ при медиана на ПБП от 2.1 месеца (0.8-3.3 месеца). Поносимостта е сравнително добра с преобладаване на нискостепенни нежелани лекарствени реакции. Изводите на изследователите са, че самостоятелно приложение на *pembrolizumab* е свързано с минимална активност и приемлива токсичност.

Paraghamian et al. публикуват клиничен случай на метастатичен PD-L1-негативен ДНЕК на маточна шийка, при която е постигнат ПО след лечение с *nivolumab*.⁴ Пациентката е провела радикално оперативно лечение и последващи 6 курса химиотерапия по схема *cisplatin + etoposide*. Един месец след приключване на химиотерапията е установена ПБ и е започната следваща линия по схема *paclitaxel + topotecan*. След 2 курса е отчетена отново ПБ с прогресиращ болков синдром и данни за обструктивна уропатия. Проведено е палиативно лъчелечение на малък таз и е започнато лечение с *nivolumab*. Пациентката е получила 6 апликации на *nivolumab* – 3 mg/kg през 3 седмици, но по повод персистираща *степен 3* офталмологична токсичност лечението е преустановено. Три седмици след последна доза *nivolumab* проведена ПЕТ/КТ демонстрира пълно обратно развитие на таргетните и нетаргетни лезии. Ефектът е потвърден при проследяване на пациентката след още 4 месеца. Изводът на авторите е, че имунни чекпойнт инхибитори могат да бъдат активни при ДНЕК на маточна шийка, с потенциал за постигане на драматични отговори при малка част от тях.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СЛАБА

PICO 1

При пациенти с рецидивна или метастатична болест от дребноклетъчен невроендокринен карцином на маточна шийка, прогресирал след начална лекарствена терапия, клиницистите биха могли да обсъждат втора и последваща линии химиотерапия (монотерапия или в комбинации) при добър пърформанс статус (ECOG 0-1) [много ниско качество на доказателства].



При пациенти с рецидивна или метастатична болест от дребноклетъчен невроендокринен карцином на маточната шийка, прогресирал след начална лекарствена терапия, втора и последващи линии би трябвало да се прилагат само при пациенти с добър пърформанс статус (ECOG 0-1).

ИЗТОЧНИЦИ

1. Frumovitz M, Munsell ME, Burzawa JK, et al. Combination therapy with topotecan, paclitaxel, and bevacizumab improves progression-free survival in recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 46-50. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.040. Epub 2016 Nov 4
2. Nakao Y, Tamauchi S, Yoshikawa N, et al. Complete response of recurrent small cell carcinoma of the uterine cervix to paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab combination therapy. *Case Rep Oncol* 2020; 13: 373-378. doi: 1159/000506446
3. 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. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.05.682. Epub 2020 Jun 11
4. 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 Practice* 2017; 2: 4: 3. doi: 10.1186/s40661-017-0038-9. eCollection 2017

7

Поведение при карцином на маточна шийка при бременни

7

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА ПРИ БРЕМЕННОСТИ

Димо МАНОВ

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

PICO 1. При бременни жени с карцином на маточна шийка (КМШ) провеждане на магнитнорезонансна томография (МРТ) без контраст, сравнена с конвенционално стадиране (трансвагинален/трансабдоминален ултразвук, рентгенови изследвания), демонстрира ли безвредно за плода предимство за локално/регионално стадиране, откриване на далечни метастази и терапевтични решения?

PICO 2. При бременни жени с ранен КМШ в стадий IA2-IB1 запазване на бременност с отлагане на дефинитивно лечение (изчаквателно поведение), сравнено с незабавно прекъсване на бременността и започване на лечение, демонстрира ли сравними фетални, неонатални и онкологични резултати (преживяемост, честота на рецидиви)?

PICO 3. При бременни жени с КМШ, диагностициран през втори или трети триместър и с желание за продължаване на бременността, приложение на неоадювантна платина-базирана химиотерапия, сравнено с отлагане на лечение до родоразрешение, демонстрира ли приемливи фетални, неонатални и онкологични резултати?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Липсва систематичен преглед/метаанализ. Магнитнорезонансната то-

мография (МРТ) се счита за безопасна за плода, особено във втори и трети триместър на бременността. Съществуват опасения относно безопасността

на МРТ през първи триместър поради възможност за затопяне на чувствителни тъкани от радиочестотни полета и излагането на силен акустичен шум. Диагностичната точност на МРТ се повишава с венозно приложение на гадолиний, но използването 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 повтарно погълнат от плода.

Ray et al. провеждат голямо популационно проучване в Онтарио, Канада, обхващащо над 1.4 милиона бременности.¹ Изводите на авторите са, че през първи триместър МРТ (без контраст) не е свързан със статистически значимо увеличение на риск 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 гадолиниев контраст е свързана с повишен риск от кожни/соединителнотъканни болести (HR 1.36; 95% CI 1.09-1.69) и неонатална смъртност (RR 3.70; 95% CI 1.55-8.85). В заключение, МРТ без контраст (до 1.5 тесла) изглежда безопасен диагностичен метод, включително и в първи триместър. Употребата на гадолиниев контраст трябва да се избягва, освен при абсолютна необходимост.

Han et al. докладват пилотно проучване сред 20 бременни с различни тумори.² Всички пациентки са провели цялостно МРТ изследване с ди-

фузия (WB-DWI MPT) без контраст и конвенционални образни изследвания. Авторите заключават, че WB-DWI MPT води до покачване на стадий в 40% от случаите (в сравнение с конвенционални образни изследвания) и до повишена чувствителност.

Peccatori et al. докладват ретроспективен анализ на 14 бременни жени с карцином на гърда, които са стадири с WB-DWI MPT без контраст след 13-а седмица.³ При 7 от пациентките WB-DWI MPT открива метастази в лимфни възли или кости. Не са регистрирани усложнения при майки или фетуси, които да се свържат с изследването.

PICO 2.

Доказателствата за безопасност на запазване на бременност при пациентки с КМШ в стадий IA2-IB1 се основава на три наблюдателни проучвания: мултицентрично ретроспективно⁴, ретроспективно с хирургична интервенция за селекция на пациентки⁵ и един систематичен преглед с метаанализ⁶. Тези източници разглеждат пряко сравнение между запазване и прекъсване на бременност, както и ефект 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.⁶ 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 същото заболяване (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.⁴ 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 SOP). Средната гестационна възраст при диагноза е значително по-ниска в група TOP (14.8 седмици) в сравнение с SOP (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 SOP 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 вродени аномалии. Това проучване показва, че запазването на бременност с отлагане на дефинитивно лечение може да бъде безопасно в добре избрани случаи.

Favero et al. публикуват серия от клинични случаи от Германия, включваща 18 бременни пациентки с КМШ в стадии IA1-IIA, при които е извършена лапароскопска тазова лимфна дисекция между 6-а и 23-та гестационна седмица.⁵ 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). Всички родени деца са здрави; при 5 пациентки е приложена неоадювантна химиотерапия по време на бременност (*cisplatin*), без да се наблюдават неблагоприятни ефекти върху плода. Това проучване потвърждава, че при липса на ангажирани лимфни възли запазването на бременност би могло да бъде онкологично безопасно.

PICO 3.

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.⁷ Резултатите показват, че 81% от новородените са напълно здрави, с нормален *Apgar* скор 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. Описани са редки фетални усложнения (глухота, левкемия, рабдомиосарком), без установена причинно-следствена връзка. Повечето неонатални ефекти са леки и преходни.

Bernardini et al. допълват данните с добри резултати при използване на *carboplatin ± paclitaxel*, като подчертават неговата ефективност и по-нисък ототоксичен потенциал.⁸ Авторите заключават, че неoadювантна химиотерапия може да осигури ефективен контрол на заболяването до раждане без сериозни вреди за плода.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	PICO 1 При бременни жени със съмнение за карцином на маточна шийка клиницистите трябва да обсъждат стадиране чрез магнитнорезонансна томография без контраст (вкл. целотелесна DWI-MRI) [ниско качество на доказателства].
СЛАБА	PICO 2 При бременни пациентки с ранен карцином на маточна шийка в стадий IA2-IB1 клиницистите биха могли да обмислят запазване на бременността с отложено дефинитивно лечение при стриктна селекция на базата на: размер на тумора ≤ 2-4 cm, липса на метастатични лимфни възли при хирургично стадиране и силно желание на пациентката за запазване на бременността [ниско качество на доказателства]. PICO 3 При бременни жени с карцином на маточна шийка, диагностициран през втори или трети триместър и при наличие на желание за запазване на бременността, клиницистите биха могли да обсъждат приложение на платина-съдържаща химиотерапия за контрол на болестта до раждане, с относителна безопасност за плода [ниско качество на доказателства].



- При бременни жени със съмнение за карцином на маточна шийка диагнозата трябва да се потвърди с биопсия, а стадият да се определи минимум чрез клиничен преглед и ултразвуково изследване.
- Употреба на гадолиниев контраст за магнитнорезонансна томография по време на бременност трябва да се избягва, освен при наложителни клинични обстоятелства, когато ползите ясно надвишават потенциалните рискове.
- Поведението при потвърдена диагноза зависи от гестационна възраст, стадий на болестта и желанието на пациентката за продължаване на бременността. Решението трябва да бъде взето от мултидисциплинарен екип с участието на пациентката.
- При бременни жени с карцином на маточна шийка в стадий по FIGO IA1 без лимфоваскуларна стромална инвазия (LVSI) като дефинитивно лечение са достатъчни конизация или широка ексцизия (пренебрежим риск от метастази в тазови лимфни възли).
- При бременни жени с карцином на маточна шийка в стадий по FIGO IA1 с лимфоваскуларна стромална инвазия (LVSI) или IA2-IB1 преди 20-22-ра гестационна седмица се препоръчва пелвична лимфна дисекция за хирургично стадиране. При наличие на позитивни лимфни възли (ПВВ по FIGO 2018) е препоръчително прекъсване на бременността. При липса на такива може да се обсъжда изчаквателно поведение с дефинитивно лечение след родоразрешение или дефинитивно хирургично лечение, например сепла трахелектомия. След 20-22-ра гестационна седмица е възможно изчаквателно поведение с дефинитивно лечение след родоразрешение или неоадювантна химиотерапия за контрол на болестта до достигане на фетална зрялост.
- При бременни жени с карцином на маточна шийка в стадий по FIGO IB2 преди 20-22-ра гестационна седмица се препоръчва пелвична лимфна дисекция за хирургично стадиране. При наличие на позитивни лимфни възли е препоръчително прекъсване на бременността. При липса на такива може да се обсъжда изчаквателно поведение с дефинитивно лечение след родоразрешение или неоадювантна химиотерапия за контрол на болестта до достигане на фетална зрялост.



- При бременни жени с карцином на маточна шийка в стадий FIGO $\geq$ IB3 преди 20-22-ра гестационна седмица възможностите включват прекъсване на бременността или неoadjuвантна химиотерапия за контрол на болестта до достигане на фетална зрялост. След 20-22-ра гестационна седмица възможностите включват неoadjuвантна химиотерапия за контрол на болестта до достигане на фетална зрялост или изчаквателно поведение според конкретната гестационна седмица.
- Химиотерапия следва да се преустанови поне 3 седмици преди планирано родоразрешение и не следва да се провежда след 34-та гестационна седмица.
- Родоразрешение най-често се извършва чрез секцио, последвано от дефинитивно хирургично или лъчехимиотерапевтично лечение според стадия.

ИЗТОЧНИЦИ

1. 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
2. Han SN, Amant F, Michielsens 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
3. 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
4. Li M, Zhao Y, Qie M, et al. Management of cervical cancer in pregnant women: A multicenter retrospective study in China. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 538815. Published 2020 Dec 7. doi: 10.3389/fmed.2020.538815
5. 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
6. 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. Published 2025 Mar 18. doi: 10.1186/s12885-025-13827-4
7. 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. Published 2018 Dec 19. doi: 10.2147/DDDT.S186966
8. 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. Published 2022 Aug 14. doi: 10.3390/curroncol29080450

8

Най-добри поддържащи грижи

8

НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ

8.1. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

Радослав МАНГАДЖИЕВ

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

PICO 1. При пациенти след тазово лъчелечение по повод карцином на маточна шийка (КМШ) терапия с естрогени, вагинопластика, *benzylamine*, вагинални дилататори, полов акт и хипербарна оксигенация демонстрира ли полза за овладяване на сексуална дисфункция?

PICO 2. При пациенти с вагинално кървене от авансирал КМШ терапия с *tranexamic acid*, емболизация или вагинална тампонада, сравнени с палиативно лъчелечение, демонстрират ли предимство за преживяемост и контрол на анемия?

PICO 3. За контрол на болка при пациенти с авансирал КМШ добавяне на интервенционално лечение към фармакологично демонстрира ли полза за качество на живот (КнЖ)?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

Систематичен преглед оценява доказателства за възможности за лечение, насочени към физическите компоненти на сексуалната дисфункция, произтичащи от тазово лъчелечение, като превенция или лечение на

остри или късни усложнения.¹ Използваните понятия включват синоними за лъчелечение и брахитерапия и синоними за спектъра на физическите аспекти на сексуалната дисфункция при жени. Претърсен е регистъра за контролирани процеси на Cochrane, Medline, Embase, Science Citation Index,

CINAHL, както и източници на сива литература. Претърсени са и съответни учебници и е осъществена връзка с експерти в областта. Разгледано е всяко проучване, описващо терапевтично изпитване на лечение за облекчаване на физическите аспекти на женската сексуална дисфункция, развила се след тазово лъчелечение. Качеството на всяко проучване е оценено от двама рецензенти, за да се определи неговата годност за включване в статистически анализ. Общо 32 референции отговарят на критериите за включване на търсенето, но само 4 са подходящи за статистически анализ. Резултатите показват най-силно доказателство за полза на локални естрогени (OR за поява на диспареуния в лекуваната група е 0.26 (95% CI 0.08-0.84) или 3.81 (95% CI 1.19-12.16) в плацебо групата. Вагиналният калибър е нормален два пъти по-често в групата, лекувана с естроген ($p < 0.01$) и нормален вагинален епител четири пъти по-често в групата, лекувана с естроген ($p < 0.05$), използвайки теста Chi-квадрат. По честота на използвани интервенции следва употреба на *benzylamine* за лечение на остри радиационни вагинални промени. Използване на вагинални дилататори за предотвратяване на вагинална стеноза се подкрепя от доказателства степен IIc. Стойността на хипербарна кислородна терапия и хирургична реконструкция се подкрепя с много по-слабо доказателство от степен IIIc под форма на серия от случаи. Авторите заключават, че изследванията за лечения (вагинални естрогени, *benzylamine*, душове, дилатори и полов акт) не са нито скоростни,

нито с добро качество, но този преглед одобрява настоящите препоръки за използване на дилатори и/или полов акт за предотвратяване на вагинално стесняване. Въпреки че някои проучвания препоръчват използване на вагинален естроген или *benzylamine*, те не са статистически значими и са необходими големи рандомизирани проучвания, за да се оцени тяхната ефективност.

Проведен е систематичен преглед на данни за ползи и вреди от терапията с вагинална дилатация, свързана с тазово лъчелечение за карцином.² Търсенето включва централния регистър на Cochrane, Medline, Embase и CINAHL и обхваща всички сравнителни рандомизирани контролирани проучвания (РКП) или данни от всякакъв вид, сравняващи дилатация на влагаище след тазово лъчелечение. Нито едно проучване не отговаря на критериите за включване. Дилатация по време или веднага след лъчелечение може в редки случаи да причини увреждане и няма убедителни доказателства, че предотвратява стеноза. Данните от едно рандомизирано контролирано проучване (РКП) не показва подобрение в сексуалните резултати при жени, които са насърчавани да практикуват дилатация. Две серии и едно сравнително проучване, използващо историческа контрола, предполагат, че дилатация може да бъде свързана с удължаване на вагината, но тези данни не доказват, че интервенцията е причинила промяна във влагаището. Рутинно разширяване по време или скоро след лечение може да



бъде вредно. Няма надеждни доказателства, които да показват, че редовно вагинално дилатиране по време или след лъчелечение предотвратява късни радиационни ефекти или подобрява качеството на живот. Нежно вагинално изследване може да предотврати слепване на вагиналните стени, а някои жени могат да се възползват от терапия за дилатация след стабилизиране на възпалението, но липсват добри сравнителни подкрепящи данни.

Друг систематичен преглед на данни и литература разглежда проучвания за вагинална дилатация и стеноза, дължаща се на лъчелечение.³ Две проучвания показват, че насърчаване за дилатация увеличава съответствието, но първото проучване не открива разлика за резултати от сексуална функция. Една сравнителна публикация не показва предимство от инстилиране на *mitomycin C*. Доклад за 5 жени предполага, че стенозата може да се лекува с дилатация много години след лъчелечение. Един неконтролиран наблюдателен доклад, включващ 89 жени, показва, че средната вагинална дължина 6-10 седмици след терапия е измерена на 6 cm, но жените понасят 9-сантиметрова мярка след 4-месечен опит за дилатация. Един ретроспективен доклад предполага, че разширяването намалява процентите на стеноза, но контролната група не е сравнима. Разширяване по време или веднага след лъчелечение може да причини увреждане и няма доказателства, че предотвратява стеноза. Дилатацията може да разтегне вагината, ако започне след възпалителна фаза. Авторите заключават, че дилатация

може да помогне за контрол на късни ефекти на лъчелечение, но не трябва да се приема, че това се отнася и за фазата на остра токсичност.

PICO 2.

Систематичен преглед си поставя за цел да анализира *tranexamic acid*, вагинална тампонада (със или без формалин), интервенционална рентгенология или други интервенции, сравнен с лъчелечение, за контрол на вагинално кървене при КМШ.⁴ Търсенията в база данни са актуализирани до март 2018 г. Не са открити рандомизирани контролирани проучвания за включване, нито сравнителни проучвания; нито едно не отговаря на критерии за включване и затова няма доказателства за достоверност. Много несравнителни наблюдателни проучвания съобщават за висока степен на успех при употреба на тези алтернативни палиативни интервенции вместо лъчетерапия. Авторите заключават за липса на доказателства, че *tranexamic acid*, вагинална тампонада (със или без формалин), интервенционални рентгенологични техники или други интервенции са толкова ефективни или безопасни, колкото лъчелечение, за палиативен контрол на влагалищно кървене. Налице е необходимост от рандомизирани контролирани проучвания или доброкачествени нерандомизирани сравнителни проучвания, за да се определи ефективност и безопасност на тези интервенции по отношение на контрол на симптоми, качество на живот и странични събития. Клиницистите трябва да обмислят локални мерки, като вагинална тампонада

и перорални хемостатични средства (напр. *tranexamic acid*), и трябва да се разглеждат преди или като алтернатива на по-интервенционални подходи, като лъчелечение или емболизация. Понастоящем липсват доказателства за рутинна употреба на вагинална тампонада (със или без формалдехид), *tranexamic acid*, интервенционална радиология или други интервенции в сравнение с лъчелечение за контрол на вагинално кървене при авансирал КМШ. Бъдещи проучвания трябва да разгледат алтернативи на лъчелечение, а не директно сравнение с него, тъй като са малко вероятни сравнителни рандомизирани контролирани проучвания. Въпреки това, често в спешни ситуации тези лечения остават възможност за алтернативно лечение.

РІСО 3.

Извършен е всеобхватен литературен преглед за съществуващи подходи за контрол на болка при КМШ.⁵ Издадени са съответни препоръки за фармакологично и интервенционално лечение на болка с цел подходът за управление на болката да бъде изчерпателен и индивидуализиран, като се има предвид навременна и подходяща употреба на фармакологично лечение и интервенционални процедури. Фармакологичното лечение включва: 1) използване на *acetaminophen*, за да започне лечение в случаи на лека болка; 2) употреба на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) за

започване на лечение при лека до умерена болка или възпалителен процес; 3) употреба на *acetaminophen* и слаби опиоиди при лека до умерена болка; 4) използване на *morphine* като първа възможност в случаи на умерена до силна болка; 5) обсъжда се употреба на друг значим опиоид, ако не е наличен *morphine*; титрирането на опиоиди трябва да се извършва на индивидуализирана основа; 6) в случай на пробивна болка се използва трансмукозен *fentanyl*; употребата му се препоръчва и в случаи на опиоиден толеранс; 7) използване на невромодулатори (габапентиноиди, трициклични антидепресанти, инхибитори на обратното захващане на серотонина и нореpineфрин, локални анестетици и *ketamine*) в случаи на невропатична или смесена болка; 8) обсъждане на профилактично лечение за гадене и навременно лечение в случай на други събития – нежелани ефекти, свързани с опиоиди. Интервенционалната терапия включва: 1) използване на ранни интервенционални подходи за контрол на болка – невролиза на *plexus hypogastricus inferior* и *ganglion azygos*; 2) използване на имплантируема терапия и невростимулатори. Към нефармакологичната терапия се включва интегративни терапии (ароматерапия, рефлексология, акупунктура, медитация), които могат да играят роля като адюванти за контрол на болка.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

При пациенти след тазово лъчелечение по повод карцином на маточна шийка клиницистите трябва да препоръчват вагинални дилататори и полов акт за облекчаване на сексуална дисфункция и стеноза, без достъпчно доказателства за естрогени и *benzylamine* [много ниско качество на доказателства].

PICO 2

При пациенти с вагинално кървене от авансирал карцином на маточна шийка клиницистите трябва да предпочитат лъчелечение пред други палиативни интервенции, като вагинална тампонада (със или без формалдехид), *tranexamic acid* и емболизация, за контрол на симптоми и намаляване на смъртност [много ниско качество на доказателства].

PICO 3

За контрол на болка при пациенти с авансирал и метастатичен карцином на маточна шийка клиницистите трябва да използват комбинация от фармакологични, интервенционални и интегративни методи [много ниско качество на доказателства].



За контрол на симптоми при пациенти с карцином на маточна шийка е необходим индивидуализиран план на грижи, съобразен със стадий, очаквания и качество на живот, и редовни срещи с пациента за адаптиране на симптоматичния контрол.

Необходими интервенции :

- *При вагинално кървене: оценка на тежест и причина (туморна васкуларизация, инфекция, лъчеиндуцирани промени); използване на tranexamic acid за краткосрочен хемостатичен ефект (включително венозно или перорално); вагинални тампони с формалин или адреналин при нужда – само от обучен медицински екип; бърза координация за лъчелечение при неконтролируемо кървене; мултидисциплинарен подход – гинеколог, онколог, интервенционален радиолог.*



- **При вагинално течение:** идентифициране на инфекциозен причинител чрез микробиологичен анализ; системно или локално антибиотично лечение (според антибиограма); антисептични промивки – с повишено внимание, ограничено използване, за да се избегне дразнене; избягване на вагинални продукти, които не са медицински препоръчани; редовна хигиена, поддържане на сухота и комфорт в интимната зона.
- **При сексуален дискомфорт:** открита комуникация с пациентката за сексуалното ѝ здраве; лубриканти и овлажнители, съвместими с онкологичното лечение (без хормони при активен карцином); участие на психосексуален терапевт – при преживян стрес, травма или депресия; физикална терапия (тазово дъно) – при анатомични промени или спазми; информиране на партньора и съвместна консултация, ако е подходящо.
- **При болка:** редовна оценка на болката (по визуална скала); съобразяване със стълбицата на Световната здравна организация за обезболяване; опиоиди с адювантни средства при силна болка или невропатичен компонент; рутинно проследяване за странични ефекти (запек, седация, гадене); психосоциална подкрепа и обучение на пациента относно обезболяването; ако е приложимо – лъчелечение или невролитични интервенции.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Denton AS, Maher J. Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2003 (1): CD003750. doi: 10.1002/14651858.CD003750
2. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014 (9): CD007291. doi: 10.1002/14651858.CD007291.pub3
3. Johnson N, Miles TP, Cornes P. Dilating the vagina to prevent damage from radiotherapy: Systematic review of the literature. *BJOG* 2010; 117 (5): 522-531. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02502.x
4. Eleje GU, Eke AC, Igberase GO, et al. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 3. doi: 10.1002/14651858.CD011000.pub3
5. Aguiar-Rosas S, Plancarte-Sanchez R, Hernandez-Porras BC, et al. Pain management in cervical cancer. *Front Oncol* 2024; 14: 1371779. doi: 10.3389/fonc.2024.1371779

9

МАРШРУТИ НА ПАЦИЕНТА И ИНДИКАТОРИ ЗА КАЧЕСТВО

Надя ДИМИТРОВА

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

PICO 1. Какви са стъпките в маршрута на пациент с карцином на маточна шийка (КМШ) и кои са съответните индикатори за качество на медицинските услуги?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1.

В рамките на проекта Comprehensive Cancer Infrastructures for EU (CCI4EU), чийто представител за България е Съвместна онкологична национална мрежа (COHM), група експерти от България и от International Agency for Research on Cancer (IARC) разработват маршрути за пациенти с КМШ. Тези маршрути включват дейностите по ранна диагностика/скрининг, стадиране, лечение, проследяване и поддържащи грижи. Маршрутите са базирани на ръководството на ESGO/ESTRO/ESP³ и са адаптирани в съответствие с препоръките на настоящото българско ръководство в хода на разработването му.

Разработването на маршрути на пациента е според метода, описан в iPAAC Patient Pathway Guide¹, където се предлага следното определение:

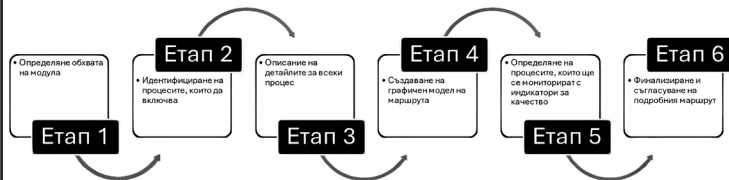
“Маршрут на пациента е инструмент, основан на доказателства, който подпомага планиране и управление на медицинските дейности при отделен пациент, който е част от група пациенти със сходни комплексни и продължителни здравни проблеми. Маршрутът представя в детайли етапите на медицинското обслужване, целите и очакваните резултати на всеки етап, подкрепя вземането на съответни решения от пациента и обслужващия го мултидисциплинарен екип, създавайки възможност за ко-

ординация и сътрудничество в рамките на комплексна мрежа от експерти от различни специалности.^{4,2}

За целите на настоящото ръководство маршрутите на пациентите с КМШ са разработени със следните цели:

- да представят образно процесите като непрекъснатост и приемственост в грижата;
- да опишат последователността и връзките между тях;
- да направляват информационния поток,
- да подпомагат мониторирането на индикатори за качество на медицинските услуги;
- да идентифицират експерти, които да си сътрудничат, за да предоставят комплексна онкологична грижа.

Етапите на разработване на маршрут на пациента е представен на Фиг. 1, адаптирана от *Richter and Schlieter, 2021*.⁵

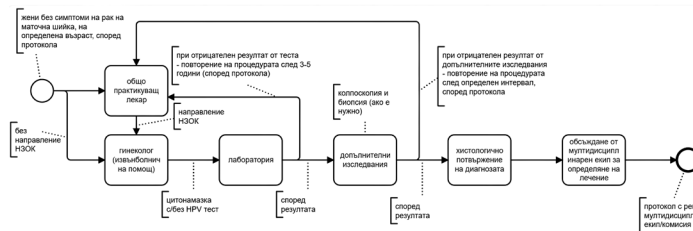


Фигура 1. Етапи в създаването на маршрут на пациента

Gynaecological Oncology (ESGO).⁴ Индикаторите за скрининг са формулирани в рамките на проекта CanScreen-ECIS.⁶ Те са приложени към адаптираните маршрути на пациента, представени по-долу:

Маршрут на участник в програма за скрининг/ранно откриване на карцином и/или предракови изменения на маточна шийка

Индикатори относно процесите в този маршрут



Относителен дял на пациенти с КМШ, които са обсъдени от мултидисциплинарен екип за определяне на лечение.

Относителен дял на подлежащите на скрининг от таргетната група, които са провели препоръчания тест, за определен период от време.

Относителен дял на проведените скрининговия тест според резултата

от теста (положителен, отрицателен, неясен).

Относителен дял на хората с положителен резултат от скрининговия тест, при които диагнозата (CIN 2+) е потвърдена след допълнителните изследвания.

Относителен дял на хората с положителен резултат от скрининговия тест, които са провели допълнителните изследвания, за които са били насочени.

Времето, измерено от датата на провеждане на скрининговия тест до съобщаването на резултата от него.

Времето, измерено от съобщаването на положителен резултат от скрининговия тест и диагностичното уточняване.

Маршрут на пациента при лечение на T1a КМШ

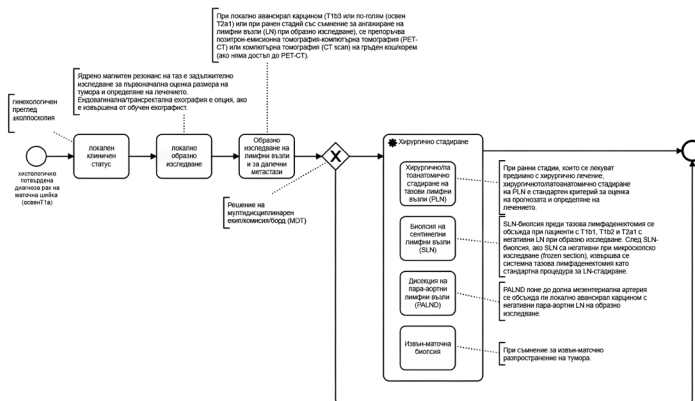
Индикатори относно процесите в този маршрут



Относителен дял на пациенти с биопсия на сентинелни лимфни възли (СЛВ), когато е показано.

Маршрут на пациента при определяне на стадий на КМШ

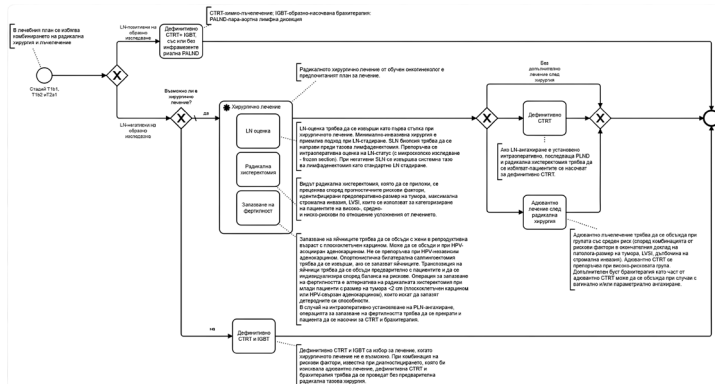
Индикатори относно процесите в този маршрут



Относителен дял на пациентите с предечебно стадиране според изискванията на ръководството.

Относителен дял на пациентите със СЛВ, когато е показано.

Индикатори относно процесите в този маршрут



Относителен дял на пациенти, които са консултирани относно запазване на фертилност, където е приложимо.

Относителен дял на пациенти, които са лекувани с брахитерапия, къ-

Относителен дял на пациенти, които са лекувани с лъчелечение, където е приложимо.

Относителен дял на пациенти, които са лекувани с лъчехимиолечение, където е приложимо.

Относителен дял на пациенти, при които цялостното лъчелечение е проведено в рамките на не повече от 50 дни.

Относителен дял на пациенти, при които са изпълнени минималните критерии за планиране на брахитерапия.

Относителен дял на пациенти с урологична фистула в рамките на 30 дни след първично хирургично лечение.

Относителен дял на пациенти с чисти резекционни линии след първично хирургично лечение.

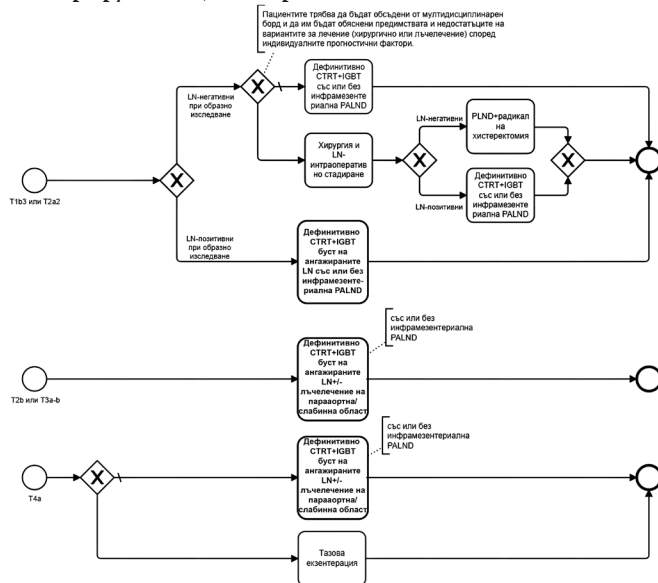
Относителен дял на пациенти, при които е проведено химиолъчелечение след хирургично лечение, когато е показано.

Относителен дял на пациенти с подробен хирургичен доклад, според изискванията на ръководството.

Относителен дял на пациенти с подробен патологичен доклад, според изискванията на ръководството.

Относителен дял на пациенти с доклад за следоперативни усложнения в рамките на 30 дни.

Маршрут на пациента при лечение на T1b3-4a КМШ



Индикатори относно процесите в този маршрут

Времето до започване на първично лъчелечение е по-малко от 6 седмици от датата, на която пациентът е насочен за това лечение.

Относителен дял на пациенти, които са консултирани относно запазване на фертилност, където е приложимо.

Относителен дял на пациенти, които са лекувани с брахитерапия, където е приложимо.

Относителен дял на пациенти, които са лекувани с лъчелечение, където е приложимо.

Относителен дял на пациенти, които са лекувани с лъчехимиолечение, където е приложимо.

Относителен дял на пациенти, при които цялостното лъчелечение е проведено в рамките на не повече от 50 дни.

Относителен дял на пациенти, при които са изпълнени минималните критерии за планиране на брахитерапия.

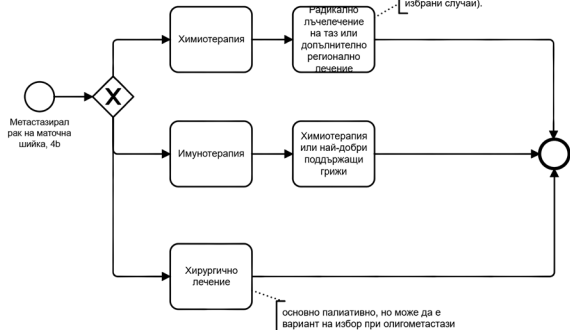
Относителен дял на пациенти с урологична фистула в рамките на 30 дни след първичното хирургично лечение.

Относителен дял на пациенти с чисти резекционни линии след първично хирургично лечение.

Относителен дял на пациенти, при които е проведено химиолъчелечение след хирургично лечение, когато е показано.

Относителен дял на пациенти с доклад за следоперативни усложнения в рамките на 30 дни.

Пациенти с далечни метастази при диагностициране, които са отговорили на системна химиотерапия, могат да бъдат обсъдени за допълнително радикално лечение на таза (включително образно-насочвана брахитерапия при избрани случаи).

[illegible]

Относителен дял на пациенти с КМШ, които са обсъдени от мултидисциплинарен екип за определяне на лечение.

Относителен дял на пациенти, за които е изготвен подробен план за проследяване

Относителен дял на пациенти с N0 pT1b1 и pT1b2 с рецидив в рамките на 2 години след първично хирургично лечение, независимо от адювантно лечение.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 1

Здравните институции/онкологични лечебни заведения трябва да разработват маршрут на пациента с карцином на маточна шийка с цел поетапно планиране и управление на комплексни медицински грижи чрез вземане на информирани решения, основани на доказателства, и мониториране на индикатори за качество на изпълнението им [много ниско качество на доказателства].



Разработването на маршрути на пациента е основано на научни доказателства и се използва като инструмент за управление и мониториране на качеството на медицинските дейности.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Richter P, Schlieter H. iPa2 Guide. The iPAAC Patient Pathway Guide. Innovative Partnership for Action Against Cancer (iPAAC) project, 2023. <https://www.ipaac.eu/res/file/outputs/wp10/patient-pathway-guide.pdf>.
2. Richter P, Hickmann E, Schlieter H. Validating the concept of patient pathways: A European survey on their characteristics, definition and state of practice (2021). *PACIS 2021 Proceedings*. 32. <https://aisel.aisnet.org/pacis2021/32>
3. 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. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429
4. Fotopoulou C, Eriksson AG, Planchamp F, et al. European Society of Gynaecological Oncology expanded quality indicators and accreditation for cervical cancer management. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 0: 1-11. doi: 10.1136/ijgc-2024-005293
5. Richter P, Schlieter H. Patient pathways for comprehensive care networks – A development method and lessons from its application in oncology care (2021). Proceedings of the 54th Hawaii International Conference on System Sciences. <https://www.ipaac.eu/res/file/outputs/wp10/patient-pathways-paper-04.pdf>.
6. Sheridan B, Irzaldy A, Heijnsdijk EAM, Dimitrova N, et al. Prioritizing performance and outcome indicators for quality assessment of cancer screening programs in the EU. *Public Health* 2025; 239: 185-192. doi: 10.1016/j.puhe.2024.12.010. Epub 2025 Jan 26. PMID: 39869999

© Ангел Йорданов, Ася Консулова, Валерия Хаджийска, Весела Иванова, Веселина Колева, Веселин Попов, Веселка Стойнова, Георги Пранджев, Григор Горчев, Димитър Димитров, Димитър Калев, Димо Манов, Доротея Иванова, Драга Тончева, Елена Пиперкова, Иван Иванов, Иглика Михайлова, Илия Карагъзов, Камен Недев, Красимир Койнов, Лидия Чавдарова, Любомир Балабански, Марин Пенков, Марчела Колева, Надежда Хинкова, Надя Димитрова, Петър Марков, Пламен Гецов, Радослав Мангалджиев, Свитлана Бачурска, Славчо Томов, София Недялкова, Стефан Ковачев, Таня Златанова, Татяна Хаджиева, Явор Корновски – *автори, 2025*

© Димитър КАЛЕВ – *редактор, 2025*

© Арт Трейсър ООД – *издател, 2025*

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

клинично ръководство, основано на доказателства

BJCN 2025 Practice Guidelines: Cervical Cancer

DOI: 10.69121/bjcn-mope-guide/cervicalcancer2025

Графично оформление: *Петър Желев*

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

Варна, 2025

ISBN 978-619-7094-81-7

ISBN: 978-619-7094-81-7



9 786197 094817



Сканирай, за да прочетеш
pdf. файл от сайта на СОНМ

