

BJCN
BULGARIAN
JOINT
CANCER
NETWORK



СОИМ
СЪВМЕСТНА
ОНКОЛОГИЧНА
НАЦИОНАЛНА
МРЕЖА

СОИМ-МОРЕ 2023

УЧЕБНА КНИГА 2023

текстове за
продължаващо
медицинско
обучение

**КЛИНИЧНО
ПОВЕДЕНИЕ
ПРИ КАРЦИНОМ
НА ХРАНОПРОВОД
И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА
ВРЪЗКА**

AMGEN[®]

 **NOVARTIS**

janssen 

MERCK

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ



СОИИ-МОРЕ 2023

УЧЕБНА КНИГА 2023

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО
МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

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



АРТ ТРЕЙСЪР

Варна, 2023



Версия на учебната книга може да бъде изтеглена от официалния сайт на конференция *СОНМ–МОРЕ*

© Александър Кацаров, Анастазия Петреска, Антон Ангелов, Ася Консулова, Васил Михайлов, Весела Иванова, Веселин Маринов, Веселка Стойнова, Галина Кирова, Георги Балаценко, Даниел Костов, Драга Тончева, Елена Пиперкова, Зорница Горчева, Иван Иванов, Иван Казмуков, Ивелина Панджарова, Ирена Костадинова, Калоян Йорданов, Камен Недев, Кирил Драганов, Лидия Чавдарова, Маргарита Генова, Марчела Колева, Мелек Мусин, Милка Георгиева, Наталия Младенова, Наталия Чилингирова, Никола Владов, Николай Белев, Николай Йорданов, Николай Кътев, Петко Карагъзов, Радослав Костадинов, Радослав Мангалджиев, Сара Тунчева, Свиглана Бачурска, Слави Бизьоков, Татяна Хаджиева, Феодор Оджаков, Цветан Йорданов, Цветан Минчев, Цветан Тривков, Цветелина Иванова, Юлия Калчева – автори, 2023

© Димитър Калев – съставител и редактор, 2023

© АРТ ТРЕЙСЪР – издател, 2023

ISBN 978-619-7094-69-5

<https://conference-more.bjcn.bg/> – официален сайт на СОНМ-МОРЕ 2023

ВЪВЕДЕНИЕ

Тази книга е част от работата на експертния борг за поведение при карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка *СОНМ-МОРЕ 2023*. Структурирана е като сборник от статии в стил State of the Art. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология, и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва 20 статии върху най-съвременните диагностични и терапевтични модели при карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка. Всички авторски текстове провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с дефинирани степени на препоръчителност. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюнктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен образователна, текстовете притежават и възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазване респект към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на Четиринадесетата национална конференция *СОНМ-МОРЕ 2023* е работена и се публикува паралелно с Националното ръководство за поведение при карцином на хранопровод и гастроезофагеална връзка и в известен смисъл обогатява неговото съдържание. И двата документа добавят към българската клинична онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

доц. д-р Димитър Калев

Председател на Организационен комитет СОНМ-МОРЕ 2023

**ГЕНЕТИЧНА АРХИТЕКТУРА
НА КАРЦИНОМ
НА ХРАНОПРОВОД**

акад. проф. д-р Драга Тончева, гбн

Българска академия на науките

ГЕНЕТИЧНА АРХИТЕКТУРА НА КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

акад. проф. д-р Драга Тончева, дбн

Българска академия на науките

ОБЗОР

Развитието и все по-голямата достъпност на ендоскопските терапевтични интервенции, като ендоскопска субмукозна дисекция, прави възможно излекуването на високостепенната дисплазия и стомашния карцином (СК) в ранен стадий. Това определя и необходимостта от разработване на ясни препоръки за скрининг и проследяване при пациенти с повишен риск от развитие на СК. Във връзка с увеличаващия се потенциал за ранна диагностика и миниинвазивно лечение е възможна редукция на честотата на поява на СК, както и промяна в свързаната с него смъртност.

Статията е обзор на епидемиологията на СК и анализира всички съвременни модели и инструменти за скрининг.

Увод

Карциномът на хранопровод (КХ), подобно на останалите тумори, се среща изключително рядко като фамилна (генетична/наследствена) форма в определени географски райони¹ или като спорадичен карцином. При фамилния тип КХ се допуска генетично определено наследствено предразположение. Генетичният риск се дължи на носителство на герминативна мутация/и в ген или гени, които водят до злокачествен процес при съчетание с други фактори като екологични или имунологични. Това са мутации в тумор-супресорни гени или онкогени, които засягат всички тъкани в организма,

предават се от родители на деца и повишават значително риска за наследствени ракови заболявания. Тумор супресорните гени (ТСГ) при нормална функция ограничават или спират растежа на клетките и предотвратяват развитието на рак. При мутации, елиминиращи активността на ТСГ, клетките излизат извън контрол, започват дива пролиферация и развитие на рак. Онкогените при мутация се активират и насърчават безконтролния клетъчен растеж.

При спорадичните форми на КХ генетичните промени в онкогени или ТСГ са придобити и не се наследяват. Самостоятелно те имат слаб фенотипен ефект, но в комбинация от няколко рискови варианта и

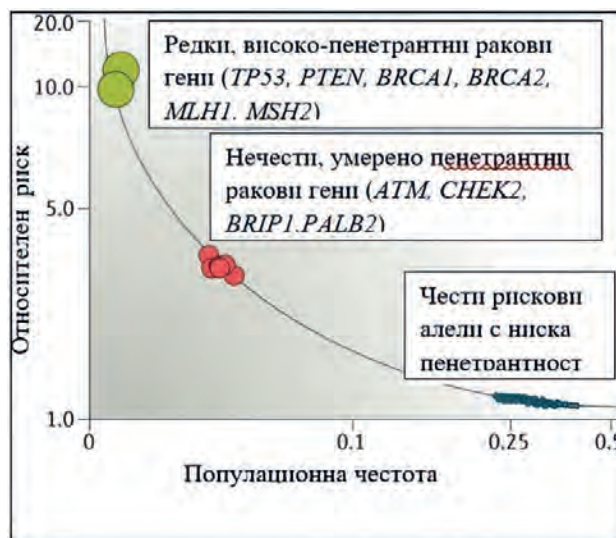
фактори на околната среда рискът за КХ се повишава значително.

Рисковите екзогенни фактори включват: тютюнопушене, алкохол (свързани с развитие на плоскоклетъчен карцином), Barrett-ов хранопровод (БХ), затлъстяване (свързани с развитие на аденокарцином), диетични фактори (като високо съдържание на нишесте, ниско съдържание на плодове и зеленчуци), както и често пиене на изключително горещи течности над 65°, които хронично увреждат хранопровода, също могат да увеличат риска от плоскоклетъчен карцином.

По правило КХ има специфични популяционни особености и варира значително по честота в целия свят. Плоскоклетъчният карцином (ПКХ) е по-чест в Източна Азия и Близкия изток и повече от половината случаи в световен мащаб се срещат в Китай, а аденокарциномът (АКХ) е разпространен по-често в Западна Европа, Северна Америка и Австралия. Той засяга предимно мъже и по-рядко жени (3:1). Мъжете от бялата раса развиват по-често АКХ в сравнение с мъжете от друга раса, а мъжете от афроамерикански произход имат по-висока честота на ПКХ.

Генетична архитектура на наследствен КХ

Генетичната архитектура на карциномите представлява важна цел на научни и клинични проучвания в човешката генетика. Тя се определя от спектъра на рискови алели, които са свързани с фенотипа на болестта.² Повечето рискови алели се намират в некодиращи региони на генома и влияят на генната експресия чрез различни механизми. Патологични варианти в ракови гени могат да се изявят с различна пенетрантност. Под пенетрантност на гена се разбира делът на индивидите, носители на патологичен вариант, които имат клинична симптоматика



Фигура 1. Рискови алели в ракови гени с различна пенетрантност²

сред всички носители на същия вариант. Някои ракови гени имат по-висока пенетрантност от други (Фиг. 1).

Носители на герминативни мутации в гени, свързани със следните наследствени заболявания, имат висок риск за развитие на карцином на хранопровода.

Тилоза (nonepidermolytic palmoplantar keratoderma, синдром на Howel-Evans). Това е рядък автозомно-доминантен синдром, характеризира се с палмоплантарна кератодермия, орални прекурсорни лезии и висок риск от ПКХ (40-92% на възраст до 65 години) (Фиг. 2). Заболяването е свързано с мутации в ген *RHBDF2* (Rhomboid family member 2) [c.557 T→C (p.Ile186Thr),



Фигура 2. Тилоза

ГЕНЕТИЧНА АРХИТЕКТУРА НА КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

c.566C→T (p.Pro189Leu) и c.562 G→A (p.Asp188Asn)]. Протеинът RHBDF2 играе важна роля в секрецията на тумор-некротис фактор алфа.³ Предлага се въвеждане на програма за скрининг, за да може да се подобри прогнозата за тези пациенти.³⁻⁵

Анемия на Fanconi (FA). Засяга много части на тялото. Характеризира се с костно-мозъчна недостатъчност: апластична анемия (силна умора), неутропения (чести инфекции), тромбоцитопения (проблеми със съсирването) и миелодиспластичен синдром (незрелите кръвни клетки). Повече от половината болни с анемия на *Fanconi* имат физически аномалии: хипопигментация (не-



Фигура 3. Анемия на *Fanconi* (*Maladie de Fanconi*, chamberofthrills.com)

равномерно оцветяване на кожата като необичайно светла кожа или плоски петна от типа на мляко с кафе), деформирани палци, груги скелетни проблеми, неправилно оформени или липсващи бъбреци, дефекти на пикочните пътища, стомашночревни аномалии, сърдечни дефект, очни аномалии (малки или необичайно оформени очи), деформирани уши и загуба на слуха, необичайни гениталии, аномалии на централната нервна система, хидроцефалия или микроцефалия (Фиг. 3).

Мутации в най-малко пет гена могат да причинят анемия на *Fanconi* (*BRCA2*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCG*, *BRIP1*, *FANCB*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCM*, *PALB2*, *RAD51C*, *SLX4*). Те произвеждат протеини, участващи в мрежа, известна като FA-път. Той се активира при увреждане на ДНК по време на ДНК-репликация и продукция на нови ДНК-копия. Един от трите *FANCF*-гени определя генетична предиспозиция в 80-90% от случаите с анемия на *Fanconi*. Герминативни мутации в тези гени се наследяват по автозомно-рецесивен модел или много рядко като X-свързан тип.

В Иран честотата на ПКХ е много висока, особено сред туркмени, които са половината от населението на този регион. Хетерозиготни мутации в гените *FANCD2* (p.Val1233del), *FANCE* (p.Val311SerfsX2) и *FANCL* (p.Thr367AsnfsX13) в трима пациенти с фамилен анамнез за ПКХ и хомозиготна мутация Lys3326X в *BRCA2* при 27 от 746 случая на ПКХ и в 16 от 1373 контроли (OR 3.38; 95%CI 1.97-6.91, $p = 0.0002$), предразполагащи към анемия на *Fanconi*, са свързани с повишен риск от ПКХ.⁶

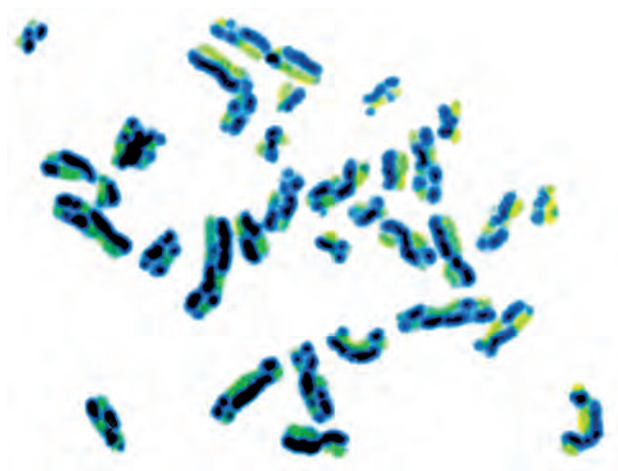
Синдром на Bloom (BS). Той е рядко автозомно-рецесивно заболяване. Основните клинични прояви са нисък ръст, еритематозен обрив по лицето (по бузи, нос, около устни, гръб на ръце и шия) при излагане на слънце, телеангиектазии, хипопигментирани и хиперпигментирани зони на кожа, пет-



Фигура 4. Синдром на Bloom (Atlas de Dermatology. Prof. M. Denguezli)

на с цвят на мляко с кафе, характерен вид на лицето (гълго и тясно), изпъкнал нос, бузи и уши, микрогнатизъм (маломерна челюст), предразположение към развитие на рак. Средната продължителност на живот е приблизително 27 години (Фиг. 4).

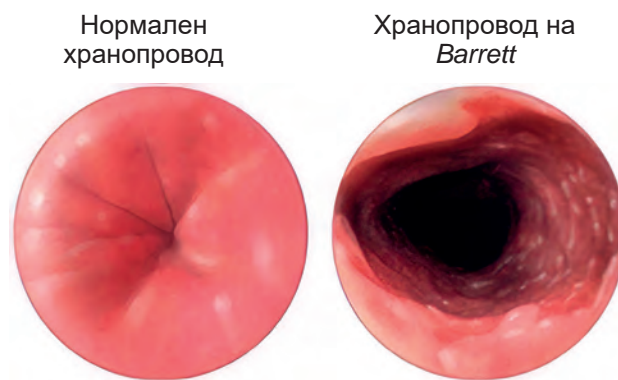
Синдромът се причинява от мутации в *BLM*-гена, който е член на семейството RecQ ДНК-хеликази.⁷ ДНК-хеликазите са ензими, които временно разплитат двояната спирала на ДНК-молекулата по време на репликация или реконструкция на ДНК-нарушения. *BLM*-хеликазата е член на протеинов комплекс или дисолвазома, известен като VTRR, образуван заедно с топоизомераза III алфа, RMI1 и RMI2.⁸ Мутации в *BLM*-гена създават нестабилност на VTRR-комплекса, причиняват нестабилност на генома и загуба на нормален клетъчен растеж. Човешките *BLM*-клетки са чувствителни към агенти, увреждащи ДНК, като ултравиолетови лъчи и метил-метансулфонат.⁹ Синдромът се характеризира с 10 пъти по-висока скорост на сестрински хроматидни обмени, хроматидни прекъсвания, асоциации



Фигура 5. Човешки хромозоми от лимфоцитни култури при пациент със синдром на Bloom, показваща повишена честота на сестрински хроматидни обмени (SCE). Тъмните зони маркират увеличаване на хромозомните счупвания и пренареждане (<https://www.sciencephoto.com/media/95181/view>)

на теломерите и фрагментирани хромозоми¹⁰ (Фиг. 5). Клинични фенотипи, подобни на Bloom, са свързани с мутации в гените на топоизомераза III алфа, RMI1 и RMI2.¹¹

Barrett-ов хранопровод (БХ). Между хранопровода и стомаха има критично важна клапа – голем езофагеален сфинктер (ДЕС). Дефект на ДЕС води до киселинно и химическо увреждане на хранопровода – гастроэзофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), съпроводено от симптоми като пирозис или регургитация (Фиг. 6).



Фигура 6. Barrett-ов хранопровод (MAYO Foundation for medical education, 2017, Last updated on Feb 8, 2023)

Факторите, които увеличават риска от БХ, включват: (1) фамилна история за БХ или КХ; (2) мъжки пол; (3) представител на бялата раса; белите хора са изложени на по-голям риск от заболяването, отколкото хората от други раси; (4) възраст; БХ може да се появи на всяка възраст, но е по-чест над 50 години; (5) хронични киселини и киселинен рефлукс; (6) тютюнопушене; (7) наднормено тегло. Засегнати гени при пациенти с БХ не са известни.

Barrett-овият хранопровод създава повишен риск от развитие на КХ. Систематично проучване на 16189 болни с БХ от публикации, включени в електронни бази Pubmed, Embase и Cochrane Library, доказва фамилна история при 8.84% (95%CI 5.54-13.82) от пациентите с БХ и при 4.37% (95%CI 2.15-8.69) от пациентите с АКХ. Здравни родственици от първа степен на болни имат висок риск за БХ и АКХ.¹² В друго проучване на случаи и контроли е установен почти удвоен риск за КХ при роднини от първа степен с положителна фамилна анамнеза за КХ (OR 1.85; 95%CI 1.42-2.41) и осемкратно повишен риск (95%CI 1.74-36.32) при двама болни родители.¹³

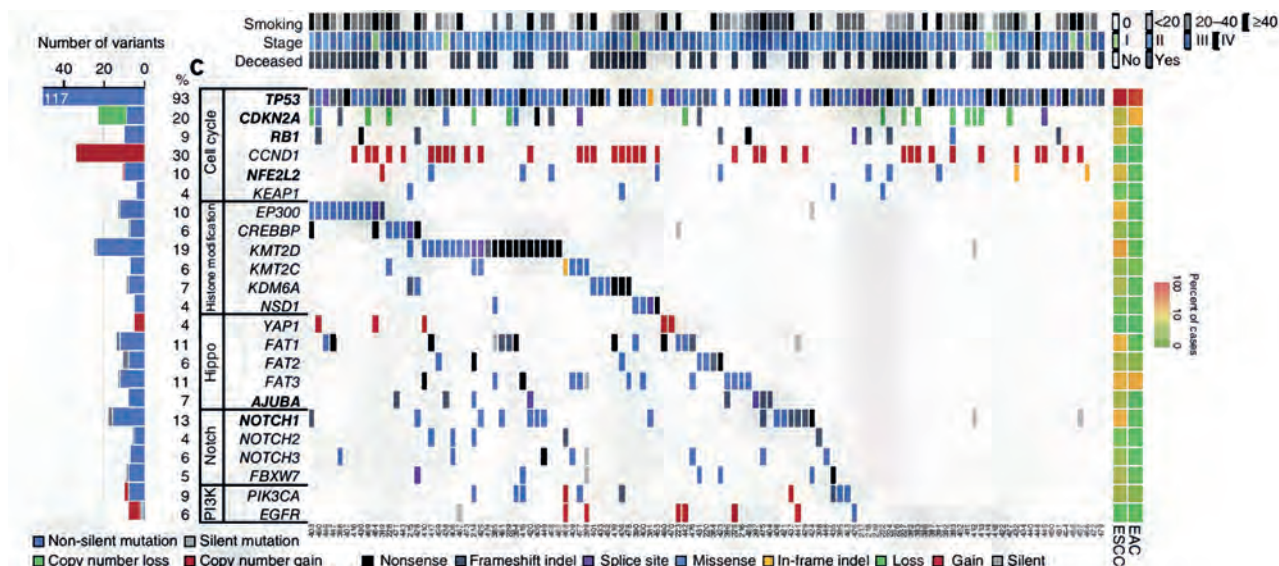
Геномно профилиране на ПКХ

Геномно профилиране на КХ се извършва чрез изследване с нови технологии за секвениране на целия геном (WGS на цяла ДНК-молекула, съставена от 3 милиарда нуклеотидни двойки) или на цял екзом (WES на всички екзони в 20000 кодиращи гени), който представлява 1.5% от генома. Целта на тези грандиозни изследвания в ерата на геномиката е да се характеризира цялостният мутационен пейзаж на туморите, за да се определят значими ракови гени и водещи мутации. На индивидуално ниво определянето на патологична вариация не винаги е от

значение за прогнозиране на риска, докато генетичната архитектура на заболяването съдържа много по-богата на информация.¹⁴ Резултатите от систематични и метаанализи на патологични генетични варианти обогатяват познанията за молекулната патогенеза на рака, прецизират генетична диагноза, определят по-точна прогноза и разкриват нови мишени за развитие на таргетни терапии.

Точното картографиране на клинично значими варианти за заболявания със силна наследствена компонента все още не може да бъде надеждно определена, тъй като зависи от размера на извадката, от фенотипните вариации или влияние на околната среда. Даже при мултицентрични проучвания съществуват разлики в геномните профили на разпространени болести.

Карциномът на хранопровода е осмият най-разпространен рак в света и повече от половината случаи в световен мащаб се срещат в Китай. Китайските учени са сред първите, които през 2014 г. проведоха екзомно секвениране на 113 двойки проби от тумори/нормални тъкани и определиха мутационния профил на ПКХ.¹⁵ Авторите доказват, че той има подобна геномна характеристика с плоскоклетъчен карцином с други тъканна локализация, но се различава по геномна архитектура от АКХ. Установява се, че соматичните мутации имат най-висока честота (99%) в гени, участващи в клетъчния цикъл и регулирането на апоптозата: *TP53* (93%), *CCND1* (33%), *CDKN2A* (20%), *NFE2L2* (10%) и *RBI* (9%). Мутационният пейзаж на ПКХ включва мутирани гени с функция на хистонов модификатори (*KMT2D*, *KMT2*, *KDM6A* – 7%, *EP300* – 10% и *CREBBP* – 6%), както и гени, нарушаващи регулацията на пътищата Hippo и Notch (*FAT1*, *FAT2*, *FAT3*, *FAT4* – 27%, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3* – 22% или *FBXW7* – 5%) (Фиг. 7).



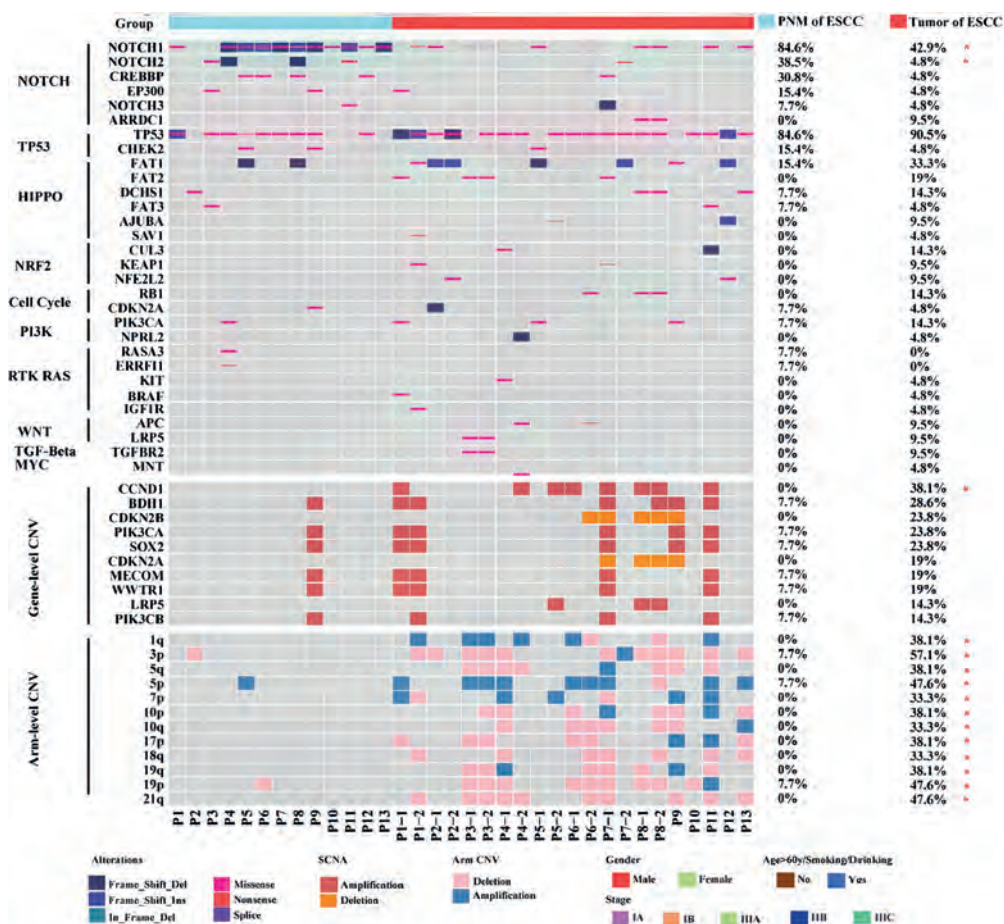
Фигура 7. Мутации в гени, аранжирани Вертикално по функционални групи и цвѳтова гама, според типа на мутация. Значимите мутантни гени са написани в bold. Пробите са подредени вертикално и са определени мутантни гени във всяка от тях. От ляво е отразен броят на соматични мутации във всеки ген и процентът на засегнатите индивиди¹⁵

Едно ново изследване на геномни профили на 118 китайски пациенти с ПКХ е извършено с дълбоко секвениране на 831 ракови гена.¹⁶ Данните потвърждават, че най-често мутиралите гени в ПКХ са: *TP53* (97%), *PIK3CA* (19%), *CDKN2A* (18%), *NOTCH1* (17%), *KMT2D* (15%), *LRP1B* (15%) *NOTCH3* (15%) *NFE2L2* (13%) и *EP300* (12%). Получените резултати са важни, тъй като 43% от пациенти са с активни генни мутации, предполагащи съответни опции за прецизирана терапия и възможност за участие в клинични проучвания с: (1) FGFR-инхибитор, самостоятелно или в комбинация с инхибитори на CDK4/6, при наличие на 11q13 ампликон в 17.8% от болните с ПКХ, със среден брой на копията 8.19 (съдържащ гените *CCND1*, *FGF3*, *FGF4* и *FGF19*); (2) глутаминазен инхибитор telaglenastat при мутации в гени *KEAP1* и *CUL3* в мястото на снаждане по пътя *NFE2L2/KEAP1/CUL3* в 17% (20/118) от пациентите с ПКХ; (3) анти-HER2 терапия при високо ниво на *ERBB2*-амплификация; (4) *PIK3CA*-инхибитор *alpelisib* при активиращи *PIK3CA*-мутации, включител-

но *N345K*, *E542K*, *E545K*, *M1043I* и *H1047R* в 12% от пациентите; (5) MEK-инхибитор и mTOR-инхибитор при пациенти с мутация, водеща до загуба на функция в *NF1*, *STK11* и *PTEN*.

Едно от последните геномни изследвания при пациенти от китайска популация със WES анализ на генетични вариации във физиологично нормална мукоза (PNM) и ПКХ доказва значителни разлики в честотите на мутации в гени *NOTCH1* и *NOTCH2*, във вариациите на броя на копията (CNV) на двата гена и свързани с рака HIPPO, WNT и NRF2 сигнални пътища¹⁷ (Фиг. 8).

За разлика от Китай, популацията на Индия е слабо проучена. Миналата година са публикувани мутационни спектри на ПКХ, анализирани чрез WES секвениране в две групи пациенти – дъвчещи тютюн (Chewer) и пушачи.¹⁸ Пациенти с ПКХ, дъвчащи тютюн, са с по-висока честота на трансверсии C:G > A:T и два пъти повече мутации в сравнение с пушачи и неупотребяващи тютюн. Гените с най-висока честота на мутации в индийската кохорта са *TP53*, *CSMD3*, *SYNE1*,

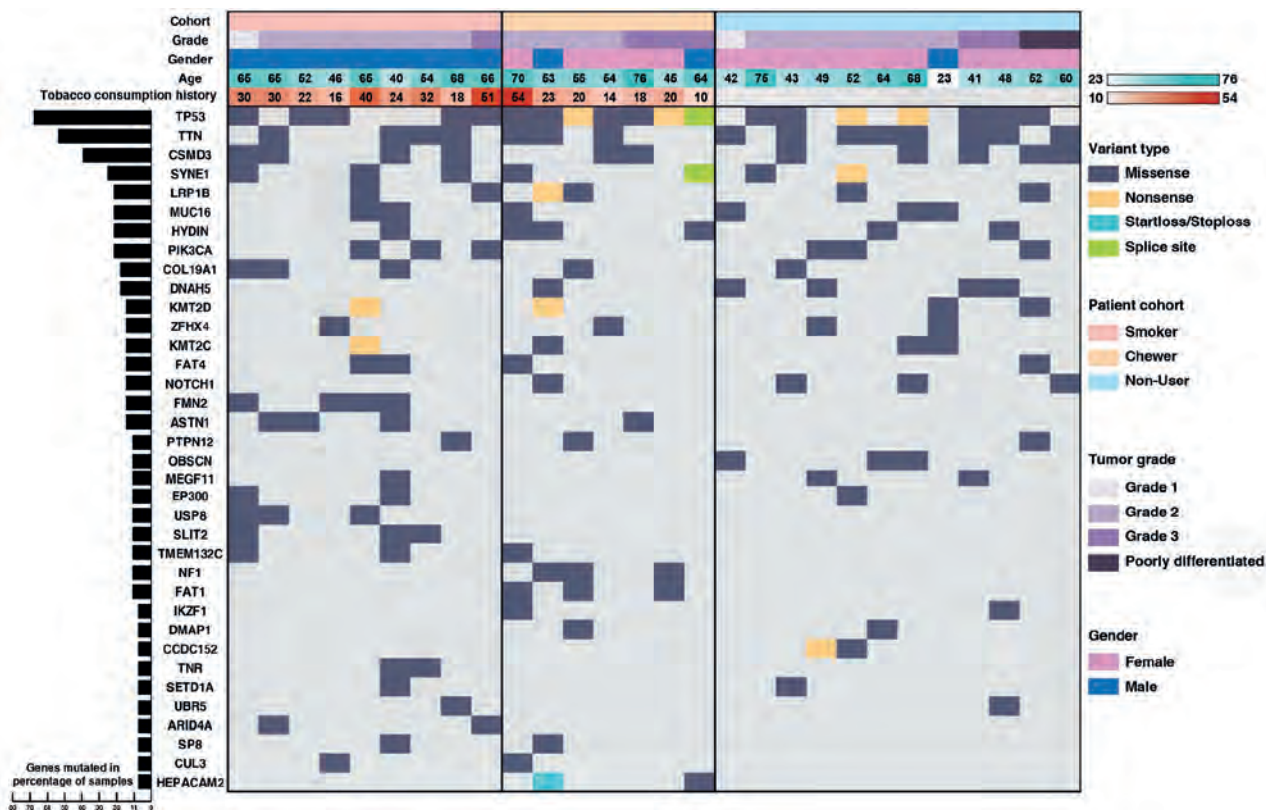


Фигура 8. Мутационна архитектура на PNM-ESCC и ПКХ чрез секвениране на цял екзом. Горният панел съдържа: тип на мутация, свързан сигнален път и честоти на патогенни варианти в PNM-ПКХ и ПКХ. Средният панел показва вариации на брой на генни копия и техни честоти в съответните вертикално разположени проби. Долният панел отразява вариации и честоти на брой на копия на ниво хромозомно рамо (*статистически значим резултат).

PIK3CA и *NOTCH1*. Повтарящи се амплификации са описани в 3q22-3q29, 11q13.3-q13.4, 7q22.1-q31.1 и 8q24 региони. Приблизително 53% от туморите са с мутантни варианти в *PIK3CA*-пътя, който се превръща в обещаващ кандидат за таргетна терапия (Фиг. 9).

Описаните геномни профили на ПКХ имат нужда от систематична оценка и метаанализи. *Naseri et al.*¹⁹ публикуват анализ на 56 статии с общ брой на проби 8114 от общо 1238 заглавия, включени в Medline (PubMed), Embase (Ovid), Scopus, Proquest, Web of Science и Google scholar до 2021 г. От тях 31 проучвания са проведени в Китай, 12 в Япония, а останалите са проведени в различни попула-

ции, включително Бразилия, Корея и Иран. Този геномен анализ е едно от най-мащабните проучвания на ПКХ, затова данните за честотите на мутациите в значими туморни гени в развитието на карцинома се приемат за по-достоверни: *TP53* (68.6%; 95%CI 61.6-74.9), *CCND1* (39.3%; 95%CI 26.2-54.1), *MDM2* (24.9%; 95%CI 9.5-51.0), *NOTCH1/2/3* (17.9%; 95%CI 15.0-21.2), *KMT2D* (17.4%; 95%CI 12.4-23.8), *CDKN2A* (15.0%; 95%CI 8.1-26.1), *PIK3CA* (13.8%; 95%CI 10.3-18.1), *FAT1* (13.3%; 95%CI 11.7-15.0) и *EGFR* (9.9%; 95%CI 5.6-17.0). Авторите обобщават, че 10% от пациентите с ПКХ имат промени в гени *TP53*, *CCND1*, *MDM2*, *NOTCH1/2/3*,



Фигура 9. Мутационен пейзаж на ПКХ в индийски пациенти. Горният панел изобразява група на пациенти, степен на тумора, пол, възраст. Всяка колона представлява проба и всеки ред изобразява ген. Типът на соматични мутации са отразени в цветни фигури на ниво на засегнат ген и левият панел изобразява процент на проби, които съдържат мутации

KMT2D, *CDKN2A*, *PIK3CA* и *FAT1*, което вероятно отразява тяхната роля в развитието на карцинома.

Геномно профилиране на аденокарцином на хранопровод (АКХ)

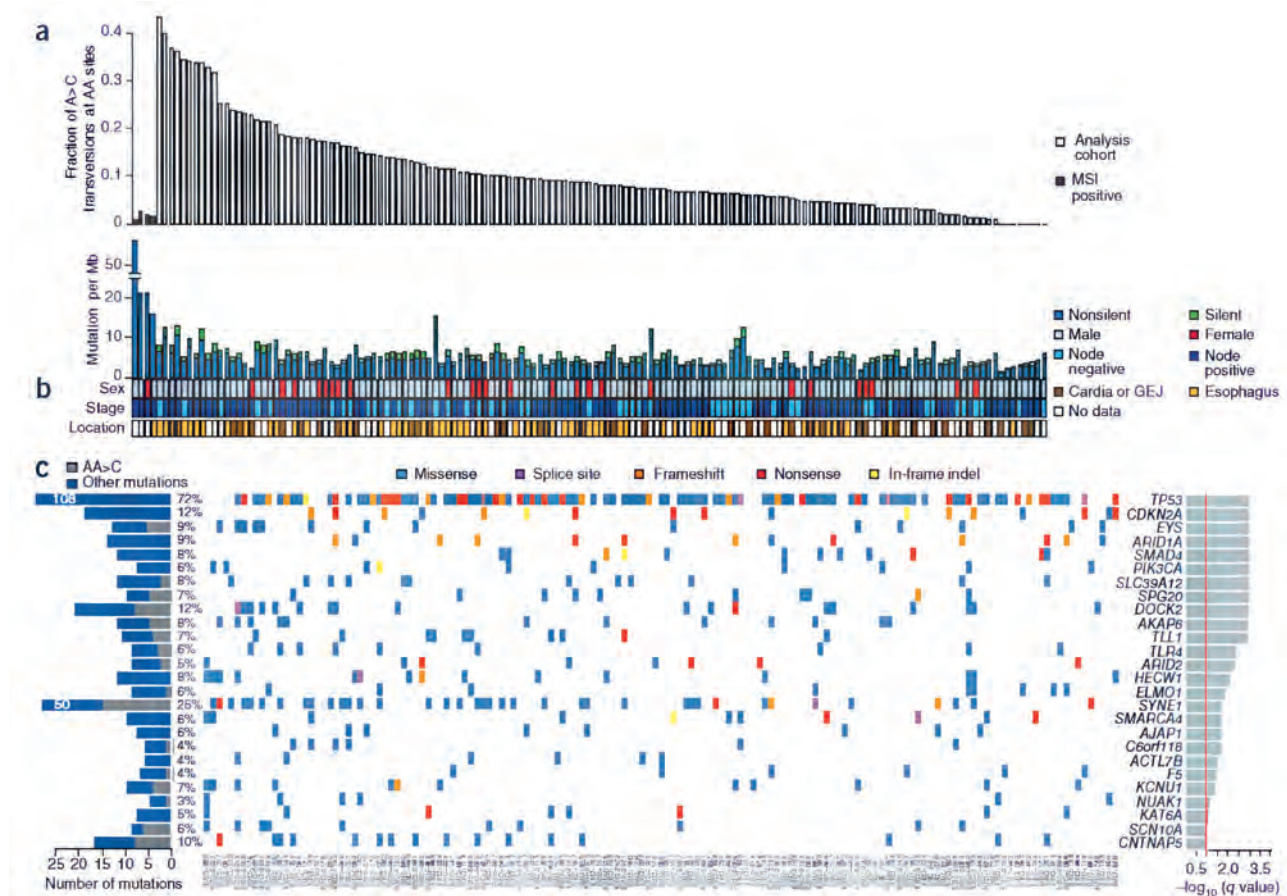
Честотата на АКХ е нараснала значително през последните 30 години в западните (кавказки) популации. Представява обект на множество изследвания с геномни технологии за идентифициране на водещи мутации и мутационен спектър.

Анализът на екзомни данни идентифицира 26 гени с функционални и структурни дефекти, от които пет са потвърдени от предишни изследвания (*TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4*, *ARID1A* и *PIK3CA*), свързани²⁰ (Фиг. 10).

Геномният спектър на АКХ е обогатен с наличие на копийни варианти в 24 региони с гобавен генетичен материал и 28 области със загуба. Тези области се характеризират както с амплификации на онкогени (*EGFR*, *MYC*, *KLF12*, *ERBB2*), които ги активират, така и с инактивиращи делеции на тумор – супресорни гени (*CDKN2A/B*, *PTPRD*, *FHIT*, *SMAD4*). Те са обогатени с мрежи, които са свързани с рака.²¹

Данни от цялостен геномен анализ на АКХ, свързан с БХ, установяват два причинно-следствени варианта в некодиращи региони с регулаторни функции: chr9q22.32/rs11789015 и chr19p13.11/rs10423674. Допълнителни анализи доказват, че вариантът rs10423674 корелира с експресия на два гена – *CRTC1* и *COMP*. Авторите предполагат, че променената активност на тези гени

ГЕНЕТИЧНА АРХИТЕКТУРА НА КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

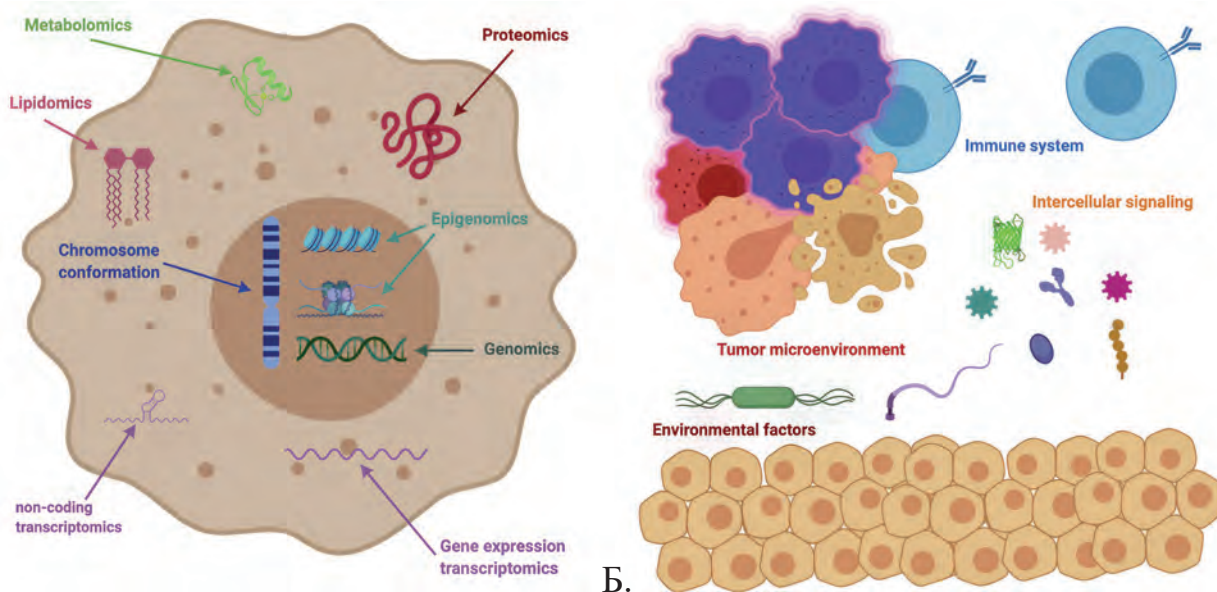


Фигура 10. Мутационен спектър на 149 случая с АКХ, Включващ 26 водещи гени с функционални и структурни дефекти: а) честотата на мутациите А>С В АА места; б) ключови клинични параметри; в) гени, съдържащи мутации²⁰

може да е в основата на рисковата асоциация между ВХ и АКХ.²²

По-точни резултати, описващи геномния профил на БХ/АКХ, са получени от мета-анализи на 16790 пациенти, проведени чрез цялостни геномни асоциативни изследвания, генетични корелационни анализи и полигенно моделиране на риска.²³ Определени са 27 БХ и/или АКХ рискови локуса, 11 са нови и са идентифицирани разлики в етиологията на БХ и АКХ. Допуска се, че гастроезофагеалният рефлукс допринася по-силно за метастатичната БХ трансформация, отколкото за развитието на АКХ.

Ракът е сложно комплексно заболяване.²⁴ Геномните технологии дават представа за генетичната архитектура на тумора, но не разкриват цялостната картина на молекулната биология на злокачествените клетки. Новите т.нар. „омикс“ технологии се развиват много бързо и освен геномика включват: епигеномика, хромозомна структура, протеомика, метаболомика, липидомика, некодираща транскриптомика, ген-експресирани транскриптоми. Така че днес сме в състояние да определим други елементи от биологичните процеси, които допринасят за появата и развитието на злокачествени заболявания (Фиг. 11).



А.

Б.

Фигура 11. Омикс технологии, използвани за изследване на рака. А. Различни нива на взаимодействия в ракова клетка, изследвани с „омикс“ технологии. Б. Междуклетъчни взаимодействия с участие на имунни отговори, микробни взаимодействия (метагеноми), междуклетъчни сигнални пътища, туморна микросреда и външни фактори²⁴

Заклучение

Геномните технологии навлизат бързо в онкологията за определяне на генетичната архитектура на карциномите и допринасят за експлозивно развитие на знанията за молекулните механизми на клетъчната злокачествена трансформация. Раковите болести имат комплексен характер и сложни фенотипи. Използването на „мултиомикс“ интегративен подход значително ще разшири представите за онкологичните събития и ще придвижи напред развитието на прецизираната медицина.

Литература

1. NORD. Esophageal cancer 2019. <https://rarediseases.org/rare-diseases/esophageal-cancer/#disease-overview-main>
2. Sud A, Kinnarsley B, Houlston R. Genome-wide association studies of cancer: current insights and future perspectives. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 692–704. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.82>
3. Blyden DC, Etheridge SL, Risk JM, et al. RHBDF2 mutations are associated with tylosis, a familial esophageal cancer syndrome. *Am J Hum Genet* 2012; 90 (2): 340-346. doi:10.1016/j.ajhg.2011.12.008
4. Ellis A, Risk JM, Maruthappu T, Kelsell DP. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 126. doi 10.1186/s13023-015-0346-2
5. Ellis A, Field JK, Field EA, et al. Tylosis associated with carcinoma of the oesophagus and oral leukoplakia in a large Liverpool family – A review of six generations. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B: 102-112
6. Akbari MR, Malekzadeh R, Lepage P, et al. Mutations in Fanconi anemia genes and the risk of esophageal cancer. *Hum Genet* 2011; 129 (5): 573-582. doi: 10.1007/s00439-011-0951-7
7. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, et al. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell* 1995; 83 (4): 655-666. doi:10.1016/0092-8674(95)90105-1
8. Bizard AH, Hickson ID. The dissolution of double Holliday junctions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2014; 6 (7): a016477. doi:10.1101/cshperspect.a016477

ГЕНЕТИЧНА АРХИТЕКТУРА НА КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

9. So S, Adachi N, Lieber MR, et al. Genetic interactions between BLM and DNA ligase IV in human cells. *J Biol Chem* 2004; 279 (53): 55433-55442. doi:10.1074/jbc.M409827200
10. German J. Bloom's syndrome. *Dermatol Clin* 1995; 13 (1): 7-18. doi:10.1016/S0733-8635(18)30101-3
11. Carol-Anne M, Sarlós K, Logan CV, et al. Mutations in TOP3A Cause a Bloom Syndrome-like Disorder. *Am J Hum Genet* 2018; 103 (2): 221-231. doi:10.1016/j.ajhg.2018.07.001
12. Peters Y, van Grinsven E, Siersema PD. Systematic review with meta-analysis: The effects of family history on the risk of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54: 868-879
13. Chen T, Cheng H, Chen X, et al. Family history of esophageal cancer increases the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 16038. doi: 10.1038/srep16038
14. Timpson N, Greenwood C, Soranzo N, et al. Genetic architecture: the shape of the genetic contribution to human traits and disease. *Nat Rev Genet* 2018; 19: 110-124. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.101>
15. Gao YB, Chen, ZL, Li JG, et al. Genetic landscape of esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet* 2014; 46: 1097-1102. <https://doi.org/10.1038/ng.3076>
16. Fang Liu, Xiaomo Li, Si Liu. Genomic profiling of esophageal squamous cell carcinoma to reveal actionable genetic alterations. *J Clin Oncol* 2021; 39 (15_suppl): e16042-e16042. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e16042
17. Liang J, Wang Y, Cai L, et al. Comparative genomic analysis reveals genetic variations in multiple primary esophageal squamous cell carcinoma of chinese population. *Front Oncol* 2022; 12: 868301. doi: 10.3389/fonc.2022.868301
18. Mangalaparathi KK, Patel K, Khan AA, et al. Mutational landscape of esophageal squamous cell carcinoma in an Indian cohort. *Front Oncol* 2020; 10: 1457. doi: 10.3389/fonc.2020.01457
19. Naseri A, Salehi-Pourmehr H, Majidazar R, et al. Systematic review and meta-analysis of the most common genetic mutations in esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2022; 53 (4): 1040-1049. doi: 10.1007/s12029-021-00721-y
20. Dulak AM, Stojanov P, Peng S, et al. Exome and whole-genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity. *Nat Genet* 2013; 45: 478-486
21. Frankel A, Armour N, Nancarrow D, et al. Genome-wide analysis of esophageal adenocarcinoma yields specific copy number aberrations that correlate with prognosis. *Genes Chroms Cancer* 2014; 53: 324-338
22. Chen J, Ali MW, Yan L, et al. Prioritization and functional analysis of GWAS risk loci for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Hum Mol Genet* 2022; 31 (3): 410-422
23. Schröder J, Chegwidden L, Maj C, et al. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma identifies 16 novel genetic risk loci and provides insights into disease aetiology beyond the single marker level. *Gut* 2023; 72 (4): 612-623. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326698
24. de Anda-Jáuregui G, Hernández-Lemus E. Computational oncology in the multi-omics era: State of the art. *Front Oncol* 2020; 10: 423. doi: 10.3389/fonc.2020.00423

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

**РОЛЯ НА МИКРОБИОМА ЗА РАЗВИТИЕ НА
КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД – КЛИНИЧНО
ЗНАЧЕНИЕ И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ВЪЗДЕЙСТВИЕ**

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

**д-р Марчела Колева¹
доц. Милка Георгиева, дбн²**

¹МБАЛ *Св. София* – София

²Българско дружество по патология

РОЛЯ НА МИКРОБИОМА ЗА РАЗВИТИЕ НА КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД – КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ВЪЗДЕЙСТВИЕ

г-р *Марчела Колева*¹
доц. *Милка Георгиева, дбн*²

¹МБАЛ *Св. София* – София

²Българско дружество по патология

ОБЗОР

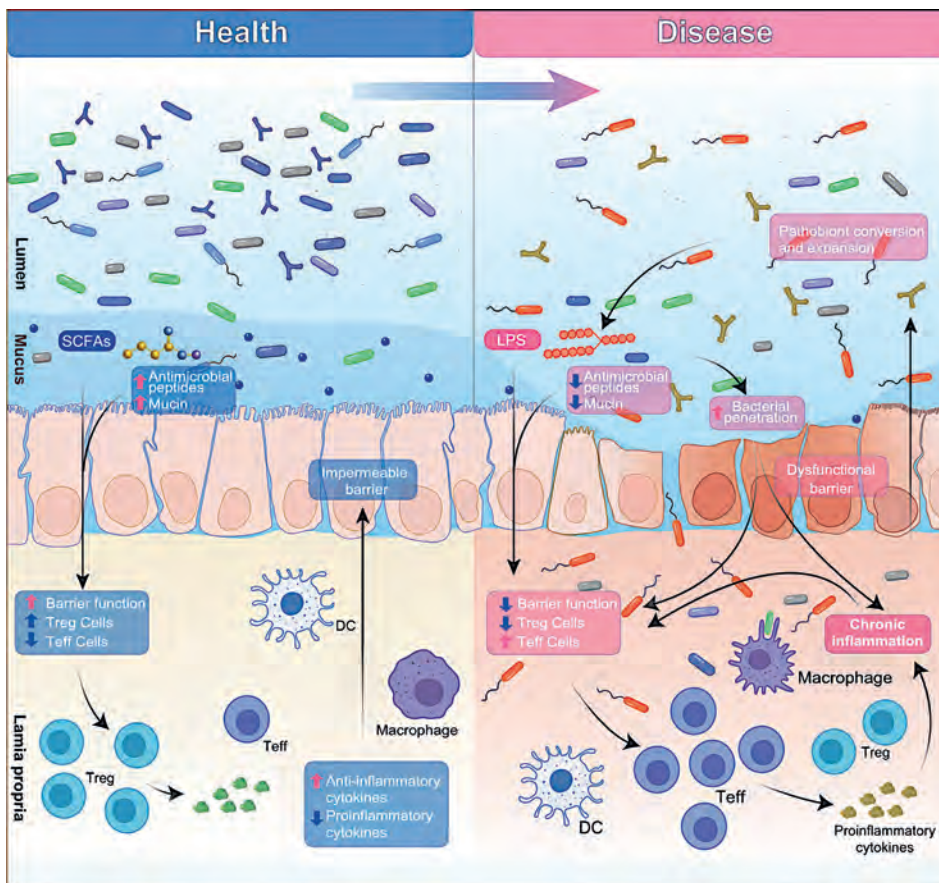
В статията са разгледани съвременни познания и възможности за повлияване на микробиома в човешкия организъм; посочени са известни за момента повлиявания на въздействието върху ефекта на цитостатично лечение от включване на бактериални култури. Обобщени са нови постижения и настоящият статус на проучванията, свързани с роля на микробиома в етиология на карцином на хранопровод (КХ), представена е оценка на риска за развитие на плоскоклетъчен и аденокарцином на хранопровод.

Увод

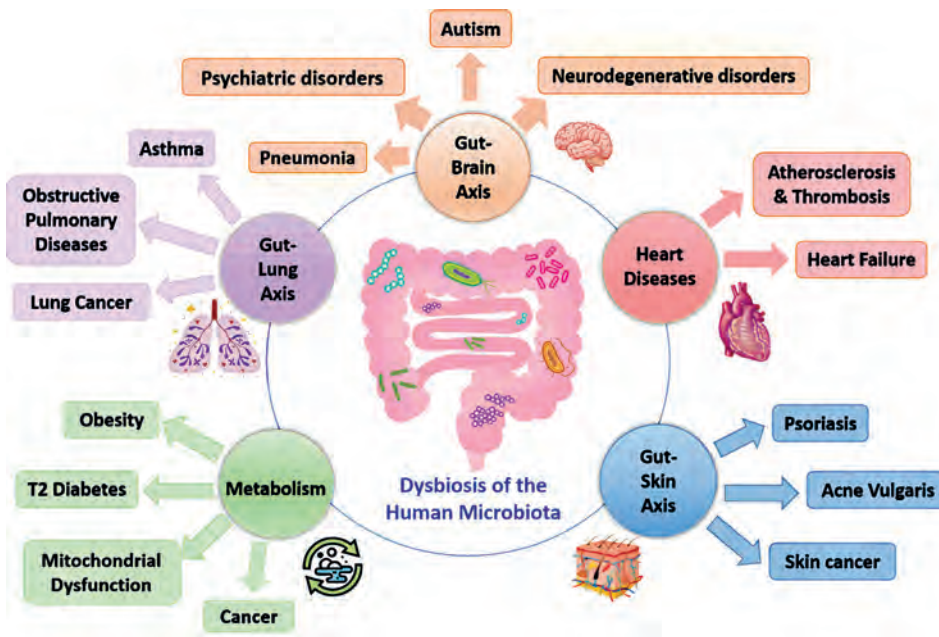
Карциномът на хранопровода (КХ) е седми в разпространението на туморите в световен мащаб.^{1, 33} Бактерии, вируси, гъби и протозои, живеещи във и върху човешкото тяло, се наричат микробиома, а съвкупността от техните гени се нарича микробиом.

Храносмилателния тракт започва от устната кухина и е важно поддържането на здрав микробиом в него. Статистически анализ за състава на микробиома показва, че основният фактор, определящ риска от злокачествено израждане на предракови лезии, освен техният брой, е и присъст-

виеето на сулфат-редуциращи бактерии. *Fusobacterium nucleatum* е преобладаващият *Fusobacterium* сред стоиците групи видове плакови бактерии.^{15, 16} Заедно с *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra* съставляват „оранжевия“ периодонтален микробен комплекс. *Fusobacteriales* проникват дълбоко в ендотелни, имунни и туморни клетки, където се адаптират и размножават.¹⁷ Ето защо авторите на изследвания препоръчват лекарите да осигурят на пациентите възможност за скрининг на орални бактерии и молекулярно типизиране на тумори, за да диагностицират подобни състояния навреме. Освен това, продължителна употреба на



Фигура 1. Схематично представяне на промени в микробиома (адаптирано от de Vos WM, et al. Gut 2022; 71: 1020-1032. doi:10.1136/gutjnl-2021-326789)



Фигура 2. Промени в микробиома и връзка с хронични заболявания (адаптирано от Gebrayel P, et al. J Trans Med 2022. doi: 10.1186/s12967-022-03296-9)

РОЛЯ НА МИКРОБИОМА ЗА РАЗВИТИЕ НА КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД ...

антибиотици води до чревна дисбактериоза, която може да повлияе на развитието и изхода на заболяването.^{2, 3, 18}

Микробиом и карцином на хранопровод

Микробиомът в устна кухина и гастроинтестинален тракт има важна роля за етиологията на ЕК. *Fusobacterium nucleatum* в устна кухина чрез активиране на хемокини е важен фактор в езофагеалната канцерогенеза, повлиява и прогнозата. Промяна в баланса от Грам-позитивни към липиполизахарид-продуциращи Грам-негативни организми е открит при езофагеален рефлукс и Barrett-ов хранопровод (БХ). *Samrulobacter* увеличава експресията на IL-18 в колонизирани тъкани и това води до прогресия на КХ (Табл. 1).^{9, 10} Променена микробиота в слюнка е свързана с риск от плоскоклетъчен КХ (ПКХ). *Porphyromonas gingivalis*, открит само при пациенти с ПКХ, корелира с увеличена злокачественост на болестта и лош лечебен резултат^{15, 16} (Фиг. 1). Напоследък се увеличават доказателствата, че съставът на флората на епителните бариери влияе върху системните функции на тялото – метаболизъм, енергиен баланс, функциониране на централна нервна система, включително на когнитивните функции, сърдечносъдова система, хранене, циркадни ритми, възпаление, вроден и придобит имунитет (Фиг. 2).

Таблица 1. Микробиом и туморогенеза^{9, 10}

Тумор	<i>P. gingivalis</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>T. forsythia</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. fragilis</i>	Индуцирано хронично възпаление и продукция на онкометаболити: NF-κB, JAK1/STAT3, PI3K, Wnt/β-catenin сигнални пътища
-------	---	--

Микроорганизмите обитават целия стомашночревен тракт. Максималната популация е разположена в дебело черво и е представена от около 1013-1014 вида бактерии.⁸ Нобеловият лауреат Мечников пише: „Многобройните въздействия на микроби, обитаващи червата, до голяма степен опре-

делят духовното и физическо здраве на човека“. Голяма част от тези микроорганизми се предават на децата чрез майчиното мляко и продължават да колонизират тялото до зряла възраст. Приблизително между 100 и 400 трилиона микроорганизми живеят в червата на възрастния човек.

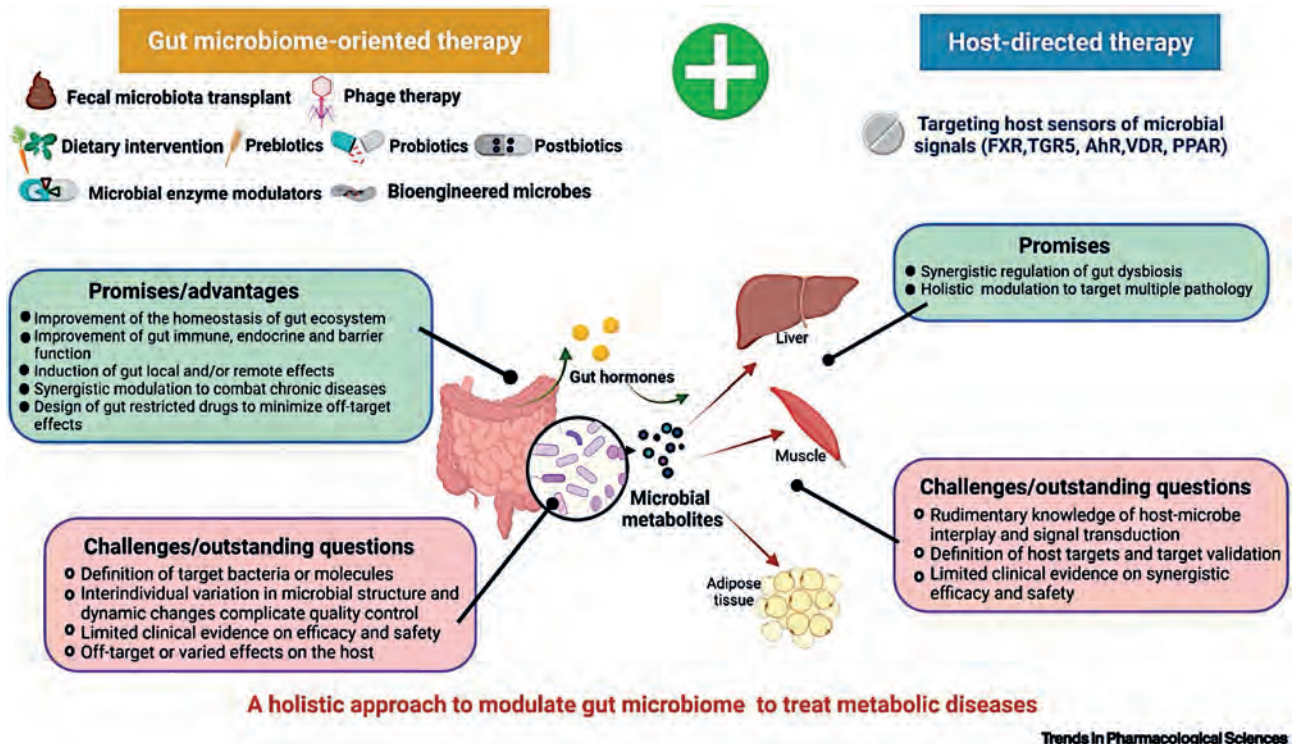
Чревният микробиом изпълнява различни функции:

- предпазва от чревни инфекции, включително чрез участие в имунния отговор;
- произвежда витамини;
- участва в усвояване на минерали;
- активира ензими в тънко и дебело черво;
- регулира перисталтиката и ритъма на дефекация.

Чревните бактерии са истинска „фабрика“ за производство на много важни за организма вещества, като мастни киселини и неврохормони, медиатори на предаване на нервните импулси. Има доказана пряка и двупосочна връзка между черва и мозък, наречена ос мозък-черва. Микробиомът произвежда същите неврохормони, които се продуцират в мозъка. Сред тях са гама-аминомаслена киселина (ГАВА), която предпазва мозъка от превъзбуждане; норепинефрин – регулатор на дишането и кръвното налягане; допамин – контролира движения и памет; мелатонин – хормон на съня и серотонин.

В червата на здравия човек има три групи микроорганизми:

- Постоянни обитатели (90%) – тази група включва бактерии, които предпочитат анаеробни условия, като бифидобактерии, бактериоиди, непатогенни клостридии; съставът на постоянните



Фигура 3. Холистичен метод за модулиране на микробиома при лечение на метаболитни заболявания (адаптирано от McCoubrey LE, et al. Trends Pharmacol Sci 2022, 43 (4): 281-292)

бактерии може да се различава при хора, които живеят в различни условия на околната среда, и се влияят от диетата.

- Интермитентни (10%) – допълнителна група бактерии, включваща лактобацили, *E. coli*, ентерококи и др.
- Остатъчни, или „случайни“ (по-малко от 1%) – тези микроорганизми са агресивни, включват различни стафилококи, кластридии и други патогени; не се задържат дълго в червата, при условие че съставът на микробиома е нормален и здрав.

Терапевтични въздействия върху микробиома

Здрав микробиом се поддържа с прием на про- и пребиотици и балансирана диета. Пробиотиците са живи бактерии, които колонизират червата и подобряват здравето на гостоприемника. Те се включват в храна, хранителни добавки или се приемат като

лекарства. Повечето пробиотични добавки са базирани на лактобацили и бифидобактерии. Пребиотиците са вещества, които се усвояват лошо от храносмилателните ензими, но „хранят“ различни групи полезни бактерии. За разлика от пробиотиците, повечето пребиотици са хранителни добавки, намиращи се в зърнени храни, шоколад, паста, тестени изделия и млечни продукти.

Повлияване на увреден микробиом с внос на здрав изглежда доста примамлива идея, но има някои особености. Първият проблем е, че все още не е възможно да се намери идеален донор за трансплантация; необходима е точна идентификация на щама, който да повишава ефективността на имуно-терапевтичния ефект. За съжаление, в момента няма достатъчно сигурни данни за ролята на малки популации от микроорганизми и само малка част от вече идентифицираните бактериални щамове могат да бъдат култивирани с помощта на стандартни ме-

тоди. Към днешна дата няколко вида са идентифицирани в миши модели, по-специално *Bifidobacteria spp.*, *Akkermansia muciniphilia*, *E. hirae* и *Bacteroides spp.* Друг фундаментален подход за целенасочена модификация на микробиома е въздействието върху средата за колонизация и количествено увеличаване на необходимия погвиг микроорганизми (Фиг. 3). На Табл. 1 са представени най-често срещани патогенни представители с изяснение механизми на въздействие върху епитела на гастроинтестиналния тракт.

През последните години се проявяват все повече доказателства, че чревните бактерии са тясно свързани с фармакологичното действие на химиотерапевтични лекарства, като *fluorouracil* (5-FU), *cyclophosphamide*, *irinotecan*, *oxaliplatin* и *gemcitabine*, и че чревната микробиота може да повлияе на антитуморните им ефекти чрез промяна на бионаличност и реметаболизиране. *Cyclophosphamide* повишава пропускливостта на чревната лигавица, което позволява на чревната микробиота да се „премести“ от червата към мезентериалните лимфни възли. Тези „ектопични“ бактерии могат да стимулират диференциация на CD4-позитивни Т-клетки в Th-17 Т-клетки на паметта и да стимулират секрецията на IL-17 и IFN- γ , като по този начин причиняват имуногенна смърт на туморни клетки. Установено е, че Грам-отрицателните бактерии повлияват антитуморния ефект на *cyclophosphamide* чрез увеличаване на инфилтрация с Т-клетки в ракови лезии.

Няколко проучвания върху животни показват, че наличие на *Enterobacteriaceae* се увеличава след лечение с 5-FU и че мишки, третирани с 5-FU, проявяват дисрегулация на чревната микробиота. Друго проучване показва, че лечението с 5-FU води до значително увеличение на относителното разпространение на *Microtrichophyceae*, *Bacteroides*, *Odorobacteria*, *Mu-cispirillum* и

Blauti в червата в сравнение с контроли и причинява значителни промени в биоразнообразието и състава на общността (Yuan et al., 2018). Третиране с 5-FU може значително да намали актиномицетите и да промени присъствието на *Enterobacter Hormaeche* и *Edwards*, *Lachnospiraceae*, *Escherichia coli*, *Bacteroidaceae* и *Lactobacillus*. За разлика от резултати от предишни проучвания, всички тези данни предполагат, че чревната микробиота има влияние върху антитуморната ефективност на 5-FU. Систематично изследване на механизма на реакцията на чревната микробиота към 5-FU с помощта на *Caenorhabditis elegans* показва, че бактериите регулират реакцията на организма към химиотерапевтика чрез активен метаболитен механизъм (García-González et al., 2017).

Установено е, че *E. coli* може да намали ефективността на *gemcitabine* (Lehouritis et al., 2015). По този начин синергично противотуморно лечение с *gemcitabine* и антибактериални лекарства може да помогне за повишаване на ефективността.

Известно е, че *cisplatin* има антибиотичен ефект както върху Грам-отрицателни, така и върху Грам-положителни щамове като *Bacillus* и *E. coli*. Чревната микробиота също влияе върху противотуморната активност на *cisplatin*. Намален противотуморен ефект на платиновите соли е наблюдаван при животни, третирани с анти-Грам-положителни антибиотици. Тези ефекти са свързани с транслокация на Грам-положителни бактерии в условия на мукозит с последваща индукция на цитотоксични ROS (реактивни кислородни радикали) и инфилтрация на тумора с патогенни Th-17 клетки. През 2016 г. Pflug et al. съобщават за потенциален отрицателен ефект на антибиотиците срещу Грам-положителни бактерии върху антитуморната активност на *cisplatin*. Iida et al. установяват, че пробиотици като *Lactobacillus acidophilus* могат да стимулират секреция

Таблица 1. Ефекти на микробиома върху действието на някои цитостатици (адаптирано от: B Yin, et al. Front Microbiol 2022; 13)

Цитостатик	Роля за цитостатичен противотуморен ефект	Роля за нежелани странични реакции от цитостатици
<i>Cyclophosphamide</i>	Ектопичният микробиом индуцира туморна клетъчна смърт и повишава терапевтичния ефект на <i>cyclophosphamide</i>	Не е коментирано
<i>5-Fluorouracil (5-FU)</i>	Количеството на <i>Enterobacteriaceae</i> (факултативни Грам-негативни бактерии) се увеличава след лечение с 5-FU; <i>Fusobacterium nucleatum</i> подпомага резистентност към 5-FU чрез увеличаване експресия на VIRC3 при колоректален карцином	5-FU причинява дисбаланс на микробиома, което може да доведе до мукозит, бактериемия или сепсис. Използване на антибиотично лечение снижава антитуморната активност на 5-FU при мишки, както и пробиотици след 5-FU не подобряват значимо ефективността на цитостатика
<i>Gemcitabine</i>	<i>cdt giv</i> тип <i>Escherichia coli</i> се асоциира с резистентност към <i>gemcitabine</i> ; <i>γ-amastigotes</i> може да предизвика резистентност към <i>gemcitabine</i> ; комбинирано прилагане с антибиотик може да подобри активност на <i>gemcitabine</i>	Не е коментирано
Платина	Микробиомът на гастроинтестиналния тракт стимулира секреция на ROS и повишава противотуморния ефект на платина; употреба на антибиотици, насочени към Грам-позитивни микроорганизми, се асоциира с намален ефект от платина в животински модели	Здрав микробиом на гастроинтестиналния тракт се свързва с регулиране на нежелани странични ефекти от <i>cisplatin</i> като ототоксичност, мукозит, загуба на тегло; орален прием на <i>D-methionine</i> има протективен ефект за мукозит, предизвикан от <i>cisplatin</i>

на ROS от имунни клетки, което може да увеличи увреждането на ДНК, да блокира възстановяването и транскрипцията на ДНК и да доведе до клетъчна смърт, повишавайки ефективността на *cisplatin*; в същото време секрецията на ROS намалява, когато мишките са с дефицит на чревни пробиотици. По подобен начин при мишки, лекувани с антибиотици, пробиотици като *Lactobacillus acidophilus* могат да възстановят антитуморните ефекти на *cisplatin*.

Чревната микробиота стимулира производството на ROS в тумор-инфилтриращи миелоидни клетки. Високите нива на ROS водят до оксидативен стрес, който, от своя страна, води до генотоксичност на *oxaliplatin* и убива туморни клетки. Предполага се, че сигналният път TLR4-MYD88 е

включен в този процес.⁵⁻⁷

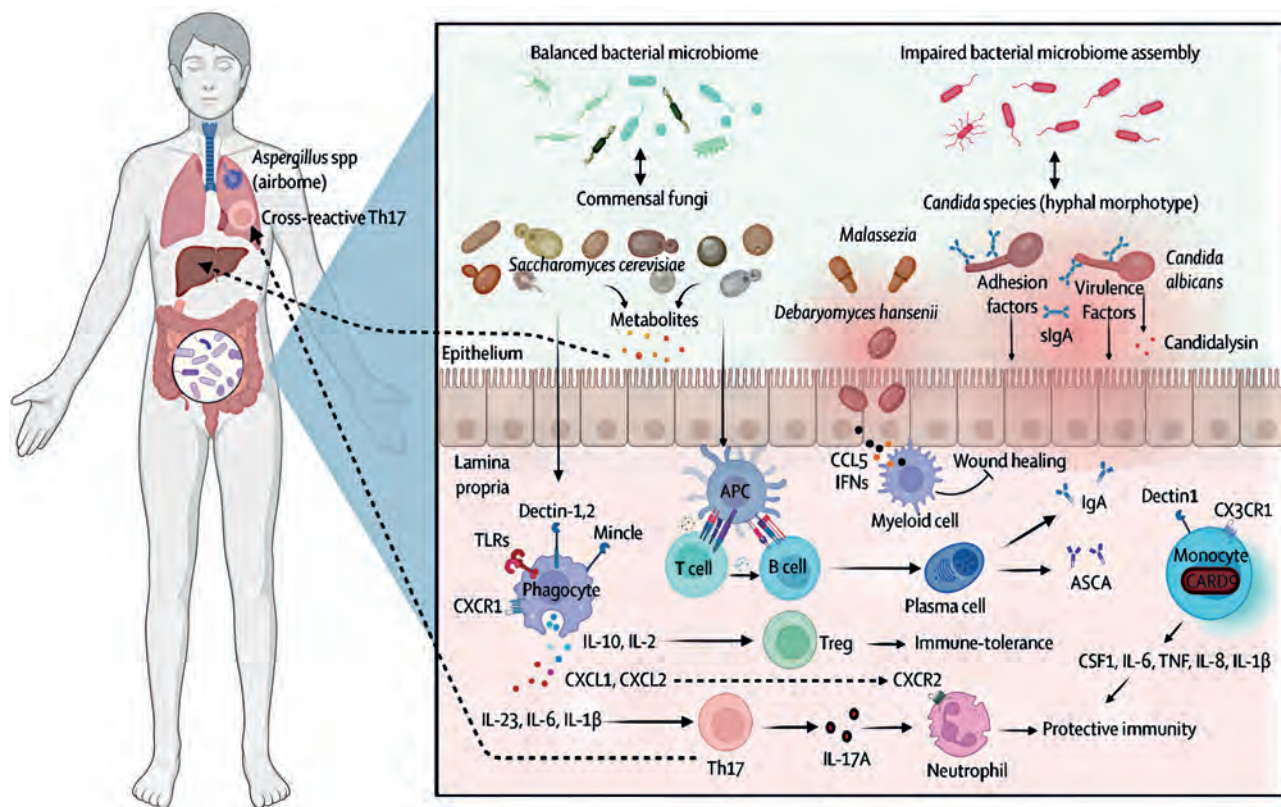
През 2019 г. *Wu et al.* демонстрират, че D-метионинът не само предпазва от платинова токсичност чрез антиоксидантни и противовъзпалителни свойства, но също така регулира индуцирания от *cisplatin* дисбаланс на чревната микробиота чрез насърчаване на растеж на полезни бактерии (*Lachnospiraceae* и *Lactobacillus*). В допълнение, друго проучване (*Zhao et al., 2018*) допуска, че промени в чревната микробиота, по-специално намаляване на дебелостенни бактерии и *Lactobacillus*, може да са механизъм, отговорен за страничните ефекти от загуба на тегло и сърдечна дисфункция, причинени от *cisplatin*. Орален прием на лактобацили може да предотврати загубата на тегло и да възстанови сърдечната функция.

Установено е, че *irinotecan* може да увеличи своята токсичност чрез увеличаване на чревна колонизация с видове, произвеждащи β -глюкуронидаза, като *E. coli*, *Staphylococcus*, *Clostridium cluster XI* и *Enterobacteriaceae*. На тази база са разработени алтернативни стратегии за предотвратяване на дозолIMITИРАЩАТА диария, предизвикана от лечението с *irinotecan*. *Irinotecan* в комбинация с бактериални инхибитори на β -глюкуронидаза предпазва мишки от диария, свързана с цитостатика. Тези данни подкрепят хипотезата, че инхибиране на β -глюкуронидаза предотвратява стомашночревната токсичност на метаболитите на *irinotecan*. На Табл. 2 са представени ефекти на микробиома върху действие на някои цитостатици.

Антитуморна терапия чрез микробиомно модулиране

Отговорът за предотвратяване и лечение на злокачествени заболявания вероятно може да бъде открит в модулиране на микробиома както с пре- и пробиотици, така и с трансплантация на здрава фекална микробиота (Фиг. 4).

Съществуват редица неясноти и ограничения относно безопасността от прилагане на микробиомна трансплантация при хора. Първо, механизмът, чрез който микробиота допринася за имунния отговор, остава неясен. Двойната роля на чревния микробиом по отношение на туморите потвърждава сложността на оста бактери-



Фигура 4. Схематично представяне на разпознати процеси при дисбаланс в микробиома (адаптирано от Human Microbiota in Health and Disease From Pathogenesis to Therapy 1st Edition – May 25, 2018, Bryan Tunland, Paperback ISBN: 9780128146491)

имунитет-тумор. Не е ясно кой състав на чревния микробиом може най-добре да помогне за антитуморен и имунен отговор. Второ, антитуморната ефикасност на бактериите е изследвана само за няколко вида тумори и лекарства, липсват клинични изпитвания за повечето видове тумори и одобрени лекарства.

На Европейския конгрес за тумори на храносмилателната система 2023 са представени изследвания за влияние на микробиома върху канцерогенезата на колоректален карцином. Изследвани са влияние на бактериални липополизахариди върху: геномна интеграция, генотоксичност, възпаление, имуногенност и клетъчен метаболизъм. Повлияването на тези процеси се свързва с намаляване на функциите на НК-клетките и на цитотоксичността на Т-клетките, както и на увеличаване на апоптоза на имунни клетки.¹⁹ Отбелязва се позитивно влияние на липополизахариди за адхезия на туморните клетки, протуморно възпаление на епителни и миелоидни клетки, усилване на туморна пролиферация и растеж, повлияване на химиорезистентност, положителен ефект към гедиференциация на туморните клетки и позитивно повлияване на отговор към имунотерапия. Например *Vetizou M, et al.* изследват *Bacteroides fragilis* и описват повишаване на антитуморен ефект на CTLA-4-инхибитори не само при мишки, но и при пациенти със солидни тумори.¹³ *Sullivan A, et al.* установяват позитивно въздействие на *Bifidobacterium* върху активация и качество на дендритни клетки и CD8⁺ Т-клетки по време прилагане на PD-L-инхибитори.¹⁴

Заклучение

Въпреки все още ранните етапи на изследванията на микробиома и КХ, данните показват потенциална роля на оралния и езофагеалния микробиом за оценка на риск от ПКХ и аденокарцином на хранопровод (АКХ).

Няколко изследвания определят оралния или езофагеалния микробиом по отношение на ПКХ, езофагеална плоскоклетъчна дисплазия (прекурсорна лезия на ПКХ), АКХ или Barrett-ов хранопровод (прекурсорна лезия на АКХ). Данни от тези изследвания показват, че съставът на оралните бактериални съобщества (например присъствие на видове от *Prevotella*) и езофагеални бактериални съобщества (например наличие на видове от *Fusobacterium* и *Clostridiales*) и намаляването на оралното и езофагеално микробиално разнообразие вероятно е свързано с плоскоклетъчна дисплазия и ПКХ, докато промени в съотношението на Грам-негативни езофагеални бактерии (главно *Streptococcus* и *Prevotella*) може да е свързано с Barrett-ов хранопровод. Засега не е наблюдавана ясна и съвместима схема при проучванията за КХ. Необходими са проспективни проучвания, тъй като оралните и езофагеалните микробиом на пациентите с ПКХ вероятно са критично променени поради основния и остър симптом на дисфагия.

Литература

1. Anipindi M, Bitetto D. Diagnostic and therapeutic uses of the microbiome in the field of oncology. *Cureus* 2022; 14 (5): e24890. doi: 10.7759/cureus.24890
2. Gori S, Inno A, Belluomini L, et al. Gut microbiota and cancer: How gut microbiota modulates activity, efficacy and toxicity of antitumoral therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 143: 139-147
3. Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, et al. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science* 2018; 359 (6382): 1366-1370. doi: 10.1126/science.aar6918
4. Coker OO, Dai Z, Nie Y, et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut* 2018; 67 (6): 1024-1032
5. Sheikh M, Roshandel G, McCormack, et al. Current status and future prospects for esophageal cancer. *Cancers* 2023; 15: 765. <https://doi.org/10.3390/cancers15030765>

6. Zhong Y, Yang C, Wang N, et al. Hot tea drinking and the risk of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer* 2022; 74: 2384-2391. doi: 10.1080/01635581.2021.2007963
7. Rajendra S, Pavey D, McKay O, et al. Human papillomavirus infection in esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma: A concise review. *Ann N Y Acad Sci* 2020; 1482: 36-48. doi: 10.1111/nyas.14509
8. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013; 342: 967-970
9. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013; 342: 971-976
10. Lokody I. Bacterial balance affects cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2014; 14, 11.
11. Garcia-Gonzales AP, Ritter AD, Shreshta S, et al. Bacterial metabolism affects the *C. elegans* response to cancer chemotherapeutics. *Cell* 2017; 169 (3): 431-441 doi: 10.1016/j.cell.2017.03.046
12. Lee SH, Cho SY, Yoon Y, et al. *Bifidobacterium bifidum* strains synergize with immune checkpoint inhibitors to reduce tumour burden in mice. *Nat Microbiol* 2021; 6: 277-288
13. Vetizou M, Pitt JM, Daillere R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079-1084. doi: 10.1126/science.aad1329
14. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-1089. doi: 10.1126/science.aac4255
15. Baba Y, Iwatsuki M, Yoshida N, et al. Review of the gut microbiome and esophageal cancer: pathogenesis and potential clinical implications. *Ann Gastroenterol Surg* 2017; 1: 99-104. 10.1002/ags3.12014
16. Yamamura K, Baba Y, Nakagawa S, et al.: Human microbiome *Fusobacterium nucleatum* in esophageal cancer tissue is associated with prognosis. *Clin Cancer Res*. 2016, 22:5574-81. 10.1158/1078-0432.CCR-16-1786
17. Yang L, Francois F, Pei Z. Molecular pathways: Pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2138-2144. 10.1158/1078-0432.CCR-11-0934
18. Gao S, Li S, Ma Z, et al. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. *Infect Agent Cancer* 2016; 11: 3. doi: 10.1186/s13027-016-0049-x
19. Sheikh M, Roshandel G, McCormack V, et al. Current status and future prospects for esophageal cancer. *Cancers* 2023; 15: 765. <https://doi.org/10.3390/cancers15030765>
20. Chen X, Winckler B, Lu M, et al. Oral microbiota and risk for esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk area of China. *PLoS ONE* 2015; 10: e0143603
21. Wang Q, Rao Y, Guo X, et al. Oral microbiome in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2019; 9: 19055
22. Zhao Q, Yang T, Yan Y, et al. Alterations of oral microbiota in chinese patients with esophageal cancer. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 541144
23. Liu F, Liu M, Liu Y, et al. Oral microbiome and risk of malignant esophageal lesions in a high-risk area of China: A nested case-control study. *Chin J Cancer Res* 2020; 32: 742-754
24. Shao D, Vogtmann E, Liu A, et al. Microbial characterization of esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardia adenocarcinoma from a high-risk region of China. *Cancer* 2019; 125: 3993-4002
25. Li D, He R, Hou G, et al. Characterization of the esophageal microbiota and prediction of the metabolic pathways involved in esophageal cancer. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 268
26. Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R, Ploner A, et al. Variations of gastric corpus microbiota are associated with early esophageal squamous cell carcinoma and squamous dysplasia. *Sci Rep* 2015; 5: 8820
27. Yu G, Gail MH, Shi J, et al. Association between upper digestive tract microbiota and cancer-predisposing states in the esophagus and stomach. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2014; 23: 735-741
28. Snider EJ, Compres G, Freedberg DE, et al. Barrett's esophagus is associated with a distinct oral microbiome. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 135
29. Peters BA, Wu J, Pei Z, et al. Oral microbiome composition reflects prospective risk for esophageal cancers. *Cancer Res* 2017; 77: 6777-6787

30. Elliott DRF, Walker AW, O'Donovan M, et al. A non-endoscopic device to sample the oesophageal microbiota: A case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 32-42
31. Blackett KL, Siddhi SS, Cleary S, et al. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1084-1092
32. Lopetuso LR, Severgnini M, Pecere S, et al. Esophageal microbiome signature in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *PLoS ONE* 2020; 15: e0231789
33. Abnet CC, Arnold M, Wei W-Q. Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 360-373

**МОЛЕКУЛЯРНИ И КЛЕТЪЧНИ АКТИВАТОРИ
ПРИ *BARRETT*-ОВ ХРАНОПРОВОД
И АДЕНОКАРЦИНОМ**

**д-р Феодор Оджаков, дм
д-р Цветелина Иванова
доц. д-р Свиглана Бачурска, дм**

УСБАЛО – София

МОЛЕКУЛЯРНИ И КЛЕТЪЧНИ АКТИВАТОРИ ПРИ *BARRETT*-ОВ ХРАНОПРОВОД И АДЕНОКАРЦИНОМ

д-р Феодор Оджаков, дм
д-р Цветелина Иванова
доц. д-р Свитлана Бачурска, дм

УСБАЛО – София

ОБЗОР

Barrett-овият хранопровод (БХ) се дефинира като метапластично превръщане на плоскоклетъчния епител на хранопровода в интестинален. Като премалигнена лезия на аденокарцинома на хранопровода (АКХ) той се развива в резултат на хронична гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ). Този обзор обобщава последните резултати относно включването на сквамозни транскрипционни фактори, чревни транскрипционни фактори, сигнални пътища, стромални фактори, микро-РНК и други фактори в развитието на БХ и АКХ.

Увод

Карциномът на хранопровода (КХ) е осмото по честота онкологично заболяване в света, което се характеризира с висока малигненост и често неблагоприятна прогноза.¹ Според проучаване на Международната агенция за изследване на рака (IARC), озаглавено GLOBOCAN 2020, броят на новодиагностицираните случаи в световен мащаб през 2020 г. се равнява на 0.6 млн., от които 0.54 млн. са смъртни случаи.²

Съществуват два основни хистологични типа КХ – плоскоклетъчен (ПКХ) и аденокарцином (АКХ). По правило ПКХ възник-

ва в клетките на плоскоклетъчния епител, които покриват хранопровода, и обикновено се появява в горната и средната му част. Известно е, че ПКХ се развива в резултат на експозиция на канцерогени в патологична последователност от хиперплазия, дисплазия и карцином. Аденокарциномът се локализира в дисталната трета на хранопровода като основните рискови фактори за развитието му са гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) и свързаната с нея интестинална метаплазия – т.нар. *Barrett*-ов хранопровод (БХ).^{3, 4} В условията на хронично възпаление превръщането на многослойния плосък епител в цилиндричен (метаплазия)

има защитно приспособителен характер, но с времето става предпоставка за цитологични и архитектурни промени (дисплазия), стоящи в основата на онкогенеза.⁵

Хистопатологично дисплазията се разделя на ниско- и високостепенна.⁶ Макар че все още се водят спорове относно това дали за развитието на АК винаги е необходим БХ, последни проучвания показват, че повечето, ако не всички, аденокарциноми се развиват от съществуващ БХ.⁷ Годишният риск за развитие на АК при недиспластичен БХ е приблизително 0.5% на човек годишно^{8, 9} и по-голямата част от лицата с това състояние никога не прогресират до АК. Въпреки това при малцинството, което прогресира до рак, АК има лоша прогноза с петгодишна преживяемост под 15%.¹⁰⁻¹²

Патогенеза на БХ

Теоретично БХ (метапластично превръщане на плоскоклетъчния епител на хранопровода в интестинален) може да се развие по два различни механизма.¹³ Едната възможност е директна конверсия на диференцирани клетки – процес, наречен трансдиференциация. От друга страна, той може да се развие в резултат на променена диференциация на стволови клетки. Като цяло, теорията за стволовите клетки е предпочитана от повечето изследователи, въпреки че няма еднозначни експериментални доказателства, които да изключват възможността за трансдиференциация.

Съществуват четири потенциални клетъчни произхода на БХ в човешкия хранопровод, всеки от които се подкрепя от експериментални данни^{14, 15}: (1) стволовите клетки на плоскоклетъчния епител в базалния клетъчен слой могат да претърпят *de novo* метаплазия; в резултат на метапластичната промяна се получават стволови клетки за бъдещ БХ; (2) клетките на гастроэзофагеалната връзка (ГЕВ) или преход-

ната зона могат да колонизират епител на стомашната кардия или на дисталния хранопровод в отговор на увреждащо съдържимо; (3) стволовите клетки в шийката на хранопроводния субмукозен жлезист канал могат да колонизират хранопровода при увреждане на лигавицата на плоскоклетъчния епител; (4) стволовите клетки, получени от костен мозък, могат да колонизират хранопровода, когато има възпаление или увреждане, и да претърпят метаплазия¹⁶⁻¹⁸.

На клетъчно ниво в БХ има четири основни клетъчни линии – цилиндрични епителни клетки, клетки на *Paneth*, ентероендокринни клетки и gobлетови клетки. Всяка отделна клетъчна линия има уникална програма за диференциация. Предполага се, че тези клетки взаимодействат помежду си и с други клетки в стромата, като възпалителни клетки и фибробласти. Смята се, че на молекулярно ниво метаплазията се осъществява чрез активиране или инактивиране на транскрипционни фактори.¹⁹ Следователно транскрипционните фактори, които регулират експресията на таргетни гени, специфични за определени клетъчни функции, могат да се разглеждат като „драйвери“, а гените, участващи в други функции, като клетъчни структури, метаболизъм и защита, вероятно са „пътници“. Чрез анализ на данните за гена експресия могат да бъдат открити някои от тези двигатели и пътища. Основното предизвикателство е да се диференцират истинските драйвери.²⁰

Плоскоклетъчни транскрипционни фактори: р63, SOX2 и PAX9

Факторът р63 е инициатор на епителната стратификация и ключов регулатор на клетъчната адхезия при прогениторните клетки в плоскоклетъчния епител.²¹⁻²⁴ В миши хранопровод, когато базалните клетки

се диференцират, р63 се регулира в обратна посока и в крайна сметка се изключва в терминално диференцираните повърхностни клетки.^{25,26} При дефицит на р63, CDX2, CDX1, SOX2 и PAX9 мишият ембрионален езофагеален епител изглежда интестинален, съдържащ както ресничести, така и гоблетови клетки.²⁷ В човешкия хранопровод р63 се експресира в базалния, супрабазалния клетъчен слой и субмукозните жлези на езофагеалния плоскоклетъчен епител.^{25,28} Когато плоскоклетъчните епителни клетки на хранопровода са изложени на въздействие на жлъчно съдържимо и киселина, р63, CDX2, CDX1, SOX2 и PAX9 търпят обратна регулация²⁹, което обяснява защо не се установяват при БХ³⁰.

SOX2 е член на семейството на Sry-подобните протеини с домейн на групата с висока подвижност. Той се експресира във фаринкс, хранопровод и стомах на пилешкото черво, но не и в долната част на стомашночревния тракт, където се установяват CDX1 и CDX2.^{31,32} Мутациите на SOX2 са свързани с атрезия на хранопровода при синдром на анофталмия и хранопровод.³³ SOX2 е амплифициран онкоген при белодробен и езофагеален плоскоклетъчен карцином.³⁴ Намалената му регулация се свързва с чревна метаплазия в стомах.^{35,36} При мишки с хипоморфен SOX2 се развиват клетки, произвеждащи слюз в хранопровода, и има по-малко клетки, експресиращи р63. Интересно е, че хранопроводът с хипоморфен SOX2 експресира гени, които обикновено се експресират в жлезите на стомах и черва (*TTF 1*, *TFF 1*, *TFF 2*, *Agr2* и др.).³⁷ Всъщност тези гени, които се регулират негативно от SOX2, са установени като свърхекспресирани при БХ при хората. Тези данни предполагат потенциална роля на загубата на SOX2 в развитието на БХ. Всъщност SOX2 не се експресира в човешки БХ или в модел на плъх.³⁰ Въпреки че по време на развитието е установено репресивно взаимодействие между CDX2 и

SOX2 на бъдещата граница между стомах и черва³⁸, експресията на SOX2 е повишена в метапластичната лигавица на червата на CDX2-трансгенни мишки.³⁹

PAX9 принадлежи към група от девет транскрипционни фактора, които се характеризират с наличието на ДНК-свързващ „сдвоен“ домейн. Той е от решаващо значение за развитието на тимус, парацитовидни жлези, крайници, небце, зъби и гръбначен стълб при мишки. При възрастни мишки експресията му е ограничена до език, хранопровод, слюнчени жлези и тимус.⁴⁰⁻⁴² Липсата на PAX9 нарушава терминалната диференциация на плоскоклетъчните епителни клетки на езика на мишка.⁴⁰ При хората PAX9 е значително намален при дисплазия и ПКХ, което предполага ролята му в нормалния процес на диференциация на плоскоклетъчния епител на хранопровода.⁴³ При хора експресията на PAX9 е значително намалена²⁰, но не е ясно как понижената регулация на PAX9 може да допринесе за БХ.

Чревни транскрипционни фактори

Caudal-related homeobox гени (CDX1 и CDX2). Като членове на семейството на хомеобокс гените, CDX1 и CDX2 са от решаващо значение за развитието на интестиналния тракт. Те имат предимно припокриващи се, но и някои различни функции в развитието му.^{44,45} CDX2 може да играе основна роля в регулиране на диференциацията на чревните клетки.⁴⁶ Въпреки това CDX1 и CDX2 могат да регулират изявата взаимно.⁴⁷ CDX2 играе важна регулаторна роля в развитието на чревна метаплазия в горна част на стомашночревния тракт и в развитието на карцином на дебелото черво.^{44,48} Две независими проучвания показват, че стомашно-специфичната трансгенна свърхекспресия на CDX2 предизвиква чрев-

на метаплазия в стомах на мишка в рамките на седмици след раждането.^{49, 50} Хомозиготната форма на *CDX2* е смъртоносно за ембриона, а хетерозиготната води до поява на колониални хамартоми с плоскоклетъчен епител в дебело черво.⁵¹ Тези изследвания показват, че *CDX2* може да бъде ключов фактор за превключване между чревния епител и плоскоклетъчния епител в стомашночревния тракт.

В нормалния чревен епител *CDX2* се експресира в повечето клетъчни линии, като клетките на *Paneth* имат по-ниско ниво на експресия от другите клетки.⁴⁴ Плоските епителни клетки на нормалния човешки хранопровод не експресират *CDX2*, докато субмукозните жлези слабо го експресират в цитоплазмата. В човешки БХ *CDX2* се експресира както в гоблетови, така и в негоблетови клетки.⁵² Дисплазията и аденокарциномът могат да имат намалени нива на *CDX2* или дори да загубят експресията. При АКХ високото ниво на експресия обикновено се свързва с добре или умерено диференцирани тумори.⁵²⁻⁵⁸ Ниско ниво на *CDX2* микро-РНК (mRNA) се открива чрез техника на RT-PCR в биопсични проби от плоскоклетъчен епител на пациенти с ГЕРБ, дори преди поява на *CDX*-протеин, други маркерни гени или хистологична метаплазия.^{53, 58} Известно е, че много „маркерни“ гени на БХ, като *вилн*, *GCC*, *SI*, се регулират транскрипционно от *CDX2*.⁵⁹⁻⁶³ Наличие на гоблетови клетки е диагностично за човешки БХ и *CDX2* регулира експресия на критични за диференциацията на гоблетовите клетки гени, като *MUC2* и *TFF 3*.^{64, 65} Още по-важно е, че *CDX2* регулира експресия на много транскрипционни фактори от съществено значение за интестиналното развитие, като *CDX1*, *CDX2*, *Math1*, *Hox*-гени, *KLF 4*, *HNF 1 β*, *HNF 3β*, *HNF 4α*, *GATA 5*, *GATA 6* и *Hes1*.⁶⁶ Например *Math1* (наричан също *Atoh1* или *Hath1*) е транскрипционно обвързан с *CDX2*⁶⁵ и играе решаваща роля в раз-

витието на гоблетовите клетки^{64, 67}.

Третирането на езофагеални плоски епителни клетки на хора и опитни животни с киселина или жлъчни киселини, което имитира гастроезофагеален рефлукс, предизвиква експресия на *CDX2*.^{64, 68-71} Трансгенна свръхекспресия на *CDX2* в хранопровод на мишка пречи на диференциацията на нормални плоскоклетъчни епителни клетки на хранопровод и индуцира потенциално преходен клетъчен тип между плоскоклетъчни и интестинални епителни клетки.⁷² Част от *CDX2* – *CDX1* също участва в развитието на БХ^{73, 74}, въпреки че експресията на *CDX2* предхожда тази на *CDX1*⁷⁵. Подобно на *CDX2*, трансгенна свръхекспресия на *CDX1* предизвиква чревна метаплазия в стомаха. Въпреки това фенотипът на *CDX1* не е точно същият като този на *CDX2*.⁷⁶ *CDX1*, мРНК и протеинът са експресирани в БХ, но не и в нормалния езофагеален плоскоклетъчен епител. Тази тъканно-специфична експресия се дължи на състоянието на метилиране на промотора *CDX1*.^{73, 74} Експресията на *CDX1* и *CDX2* се регулира от промоторно метилиране и единични нуклеотидни полиморфизми (SNP). Метилирането на промотора е добре познат механизъм за спиране или активиране на гените. Промоторът на кератин 8 в ембрионален хранопровод на мишка е метилиран, когато интестинален епител се трансдиференцира в плоскоклетъчен по време на ембриогенеза.⁷⁷

Много гени от сигналните пътища *TGFβ* и *WNT* често са хипер- или хипометилирани при БХ. *CDX1* и *CDX2*, както и *GATA4*, *GATA6*, *MUC2*, всички те се регулират от промоторно метилиране. Когато човешките езофагеални епителни клетки са изложени на киселинно и/или жлъчно третиране, активирането на генната експресия обикновено се свързва с намалено ниво на промоторно метилиране.^{64, 74} Интересно е, че загубата на промоторно метилиране и активирането

на пътя на NFκB синергизират индуцирането на CDX1 в човешките епителни клетки на хранопровода, когато те са изложени на въздействие на жлъчка и провъзпалителни цитокини.⁷⁴ Единичните нуклеотидни полиморфизми на гените *CDX1* и *CDX2* все още не са добре характеризирани. Две отделни проучвания не успяват да свържат няколко SNP на *CDX2* с карцином на дебело черво.^{78, 79} Тези SNP (*IVS 1+1020*, *IVS 1+1476*, *IVS 1-1575*, *IVS 11042*, *IVS 1-34*, *IVS 1-33*, *IVS 2-429*, *Exon3+877* и *3'UTR+10*) са разположени предимно в къс некодиращ регион. Известно е обаче, че приблизително 9.5-kb 5'фланкиращ регион от човешкия ген *CDX2* съдържа ключови цис-елементи за регулиране на транскрипцията в клетките на карцином на дебело черво.⁸⁰ Wong *et al.* секвенират 400-бр регион преди екзон 1 и всичките три екзона на *CDX1* в 37 клетъчни линии на карцином на дебело черво; идентифицирани са три SNPs, по един в промотора, 5'UTR и кодиращата област на екзон 1; нито един от тях не е свързан с експресията на *CDX1* в тези клетки.⁸¹ Всъщност основният регулаторен регион на човешкия ген *CDX1* е далеч нагоре по веригата. Трансгенната експресия на нуклеотидите от -15.601 до +68 на ген *CDX1* се ограничава до чревния епител, което е идентично с ендогенната му експресия. Тестовете за свръхчувствителност към DNase I допълнително стесняват двата активни хроматинови региона в приблизително -5.8 и -6.8 kb съответно нагоре по веригата от ген *CDX1*.^{82, 83}

Хепатоцитни ядрени фактори (HNFs).

Това са обогатени с хомеодомени транскрипционни фактори, които регулират много гени в черен дроб, панкреас и черва.⁸⁴⁻⁸⁸ *HNF1α* и *Iβ* контролират терминалната диференциация и ангажирането на клетъчната съдба в червата.⁸⁹ Доказано е, че *GATA4*, *HNF1α* и *CDX2* играят съвместна роля в регулирането на експресията на маркерни гени в чревен епител и БХ при човек.^{60, 87, 90, 91} Излагането

на езофагеални епителни клетки на жлъчно съдържимо предизвиква експресия на MUC4 чрез *HNF1α*.⁹² *HNF1α* регулира експресията на маркери за диференциация на чревни епителни клетки, като FABP1 и лактаза-флоризин хидролаза.⁹³⁻⁹⁶ Известно е, че *HNF3α* е амплифициран и свръхекспресиран в човешкия АКХ⁹⁷, а *HNF3β* играе критична роля в развитието на белия дроб⁹⁸. Липсата на *HNF3β* в белия дроб потиска алвеоларизацията и предизвиква хиперплазия на gobлетови клетки.⁹⁹ В червата *HNF3α* и *HNF3β* регулира експресията на *Agr2* и MUC2, маркери на gobлетовите клетки.¹⁰⁰⁻¹⁰² *HNF4α* е от съществено значение за ембрионалното развитие, както и за хомеостазата и функцията на червата при възрастни.¹⁰³⁻¹⁰⁵ *HNF4α* се регулира от *HNF1α/β* и *GATA6*.¹⁰⁶ В замяна на това експресията на *HNF1α* се активира от *HNF4α* и *HNF4β*, което може да опосредства стимулиращите ефекти на пътя TGFβ.^{107, 10}

***GATA4* и *GATA6*.** Принадлежат към подсемейство на семейството на транскрипционните фактори *GATA*, които участват в диференциацията на мезодерма и ендодерма. Те се експресират в стомах и тънки черва, но не и в хранопровод.^{109, 110} *GATA4* и *GATA6* регулират експресията на чревни диференциални маркери, самостоятелно или съвместно с други транскрипционни фактори, като *HNFs*, *CDX2*, *TTF1*.^{94, 111-116} *GATA4* регулира експресията на *HNF4* и се регулира реципрочно от пътя на TGFβ.^{117, 118} *GATA4* и сигналният път TGFβ си сътрудничат в регулиране на генната експресия на чревния епител¹¹⁹, а *GATA4/GATA6* активират BMP4 на транскрипционно ниво в ранните етапи на ембриогенеза¹²⁰. Нормалният хранопровод не експресира *GATA4* и *GATA6*.¹²¹ Въпреки това и двете са експресирани при БХ и в модел на плъх.^{20, 30} При БХ е докладвано за метилиране на промотора и генна амплификация на *GATA4* и *GATA6*.¹²²⁻¹²⁴

Сигнални пътища

TGF β и BMP сигнален път. Важно скорошно откритие е повишената експресия на BMP4 и активирането на неговия сигнален път при БХ и ГЕРБ. Третирането на първични плоски епителни клетки с BMP4 предизвиква плоскоклетъчна гедиференциация и интестинална диференциация.^{125, 126} В нормалния хранопровод на възрастен човек BMP4 не се експресира. Когато са стимулирани от рефлукс, стромалните клетки могат да произвеждат индуктивни фактори като BMP4, които оказват влияние върху развитието и хомеостазата на покриващия епител. Тази хипотеза потвърждава ролята на сигналния път на BMP в развитието на червата и хранопровода.¹²⁷⁻¹²⁹ Доказано е, че 70% от хомозиготните мишки с нокдаун на този път развиват атрезия на хранопровода. Интересно е, че намаляването на генната доза на BMP4 с 50% спасява нулевия фенотип на BMP4.¹³⁰ Това проучване предполага, че фината настройка на експресията на BMP4 има критична роля за морфогенезата на хранопровода. Когато сигнализирането на BMP4 се инхибира в черва на мишка чрез трансгенна свръхекспресия на *Noggin*, морфогенезата на вилите се потиска в тънките черва, а криптите стават силно пролиферативни. Независимо от това гоблетовите клетки, ентероендокринните клетки и клетките на *Paneth* се диференцират нормално.¹³¹ Въпреки че при АКХ има тенденция към намаляване на нивата на TGF β RII, SMAD2 и SMAD4 чрез промоторно метилиране^{132, 133}, това може да не е така на етапа на ВЕ. Установено е, че CDX2 взаимодейства със SMAD3 независимо от SMAD4, което води до стимулиране на транскрипционна активност на SMAD3. CDX1 също взаимодейства с SMAD3, като инхибира SMAD3/SMAD4-зависима транскрипция.¹³⁴

WNT сигнален път. Добре известен е с критичната си роля в развитието на стомашночревния тракт и рака.¹³⁵⁻¹³⁷ Много проучвания ясно показват, че WNT сигналният път и неговият ключов компонент β -катенин участват в развитието на АКХ, а таргетирането му може да има терапевтичен ефект.¹³⁸ Въпреки че мутациите на APC и β -катенин са редки при АКХ, хиперметиране на промотора (*APC*, *SFRP1*), понижаване на E-кадхерин, ядрена транслокация на β -catenin и свръхекспресия на WNT 2 се наблюдават често.¹³⁹⁻¹⁴¹ CDX1 и CDX2 са низходящи ефектори на активирания WNT път, които медуират чревна метаблазия. CDX1 се регулира транскрипционно от пътя WNT.^{142, 143} В стомаха *CagA* взаимодейства физически с E-кадхерин и нарушава образуването на комплекс между E-кадхерин и β -катенин, което води до цитоплазмено и ядрено натрупване на β -катенин. В резултат на това се активират CDX1 и маркерът на гоблетовите клетки (*MUC2*).¹⁴⁴ При клетъчни линии на ендометриален карцином свръхекспресията на активна форма на β -катенин води до значително увеличаване на ендогенната експресия на CDX2, независимо от TCF4. Свръхекспресията на екзогенен CDX2 може да инхибира транскрипционното активиране на таргетни гени, медуирано от β -катенин/TCF4, вероятно чрез непреки механизми.¹⁴⁵ В белия дроб трансгенната свръхекспресия на β -катенин нарушава нормалното развитие и предизвиква силна експресия на *CDX1*, *Math1* и други гени, характерни за чревните клетки на *Paneth*, гоблетовите клетки и небелогробните клетъчни типове.¹⁴⁶ Като цел на долу по веригата на WNT сигналния път SOX9 оказва отрицателна обратна връзка върху пътя WNT и CDX2.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

Известно е, че SOX9 се експресира в чревен епител и по-специално в стволите клетки и клетките на *Paneth*. Нокаутът на

SOX9 засяга диференциацията в целия чревен епител и с изчезване на *Paneth* клетките. Други клетъчни линии (гоблетови, ентероендокринни, интестинални) са засегнати в по-голяма или по-малка степен.^{147, 150} Експресията на SOX9 се модулира и от пътя на TGF β ¹⁵¹, пътя на NF κ B¹⁵² и комплекса GATA4/FOG2¹⁵³. Едно скорошно проучване показва потенциалната роля на SOX9 в развитието на БХ.¹⁵⁴ Съдържащият *SAM*-гомеин *Ets* транскрипционен фактор (*Spdef*) е фактор, реагиращ на WNT-сигнали, за който е установено, че регулират диференциацията на гоблетовите клетки в дихателните пътища.^{155, 156} Неотдавнашно проучване върху мишки показва участие на *Spdef* в съзряването на гоблетови и *Paneth* клетки в черва.¹⁵⁷ Тези данни предполагат, че WNT-сигнали играят потенциално критична роля в развитието на БХ чрез ефектори надолу по веригата, много от които са транскрипционни фактори.

Сигнален път на NF κ B. В съответствие с повишените нива на IL 8 и IL 1 β се наблюдава поетапно повишаване на активността на NF κ B при човешки ГЕРБ, БХ, дисплазия и АКХ.¹⁵⁸ Вследствие на това много гени надолу по веригата могат да се активират и да допринесат за БХ.^{159, 160} Известно е, че ГЕРБ активира пътя NF κ B и индуцира провъзпалителни цитокини в епителните клетки на хранопровода.¹⁶¹ Намрунването на доказателства показва, че активиран NF κ B повишава експресията на *Cdx1* и *Cdx2*. Две независими проучвания показват, че индуциране на експресия на *Cdx2* в езофагеални епителни клетки се медира от местата за свързване на NF κ B в проксималния промотор.^{71, 84, 162} Не само CDX2, но и CDX1 се регулира по подобен начин от NF κ B-пътя в епителни клетки на хранопровод, когато се стимулира от гастроезофагеален рефлукс.⁷⁴ Подобно на регулацията в хранопровода, бактериалните компоненти могат да регу-

лират експресия на CDX2 и MUC2 в жлъчни епителни клетки на плъхове чрез Toll-подобни рецептори и NF κ B-пътя. Този механизъм може да допринесе за индуциране на чревна метаплазия в жлъчни пътища чрез бактериална инфекция.¹⁶³

Сигнален път на Hedgehog. Първоначално е установено, че той играе решаваща роля в развитието на горната част на гастроиентестиналния тракт^{164, 165}, а след това е установено, че участва в развитието на рак в тази част^{166, 167}. Едно проучване показва, че експресия на Hedgehog-лиганда може да бъде индуцирана от излагане на киселина или жлъчка в епител на БХ. Трансгенна експресия на Sonic hedgehog в езофагеален епител на мишка предизвиква експресия на стромален BMP4, епителен SOX9 и интестинални цитокератини.¹⁵⁴ Независимо проучване потвърждава връзката между Sonic hedgehog, BMP4 и CDX2 в тъканите на БХ.¹⁶⁸

Сигнален път на Notch. Известно е, че играе важна роля в развитието на червата. Генетично прекъсване на Notch-сигнализация води до увеличаване на броя на гоблетовите клетки в тънките черва на мишки.^{68, 169} По същия начин блокирането му с инхибитори на γ -секретаза засилва развитието на гоблетови клетки в червата.^{170, 171} Този ефект зависи от наличието на *Math1*.¹⁷² Ектопична Notch-сигнализация при възрастни чревни прогениторни клетки води до отклонение от секреторната съдба.¹⁷³ В хранопровод Notch1 и Notch3 координират плоскоклетъчна диференциация.¹⁷⁴ Взаимодействието му с рб3 предполага, че пътят на Notch-сигнализиране може да подтиква диференциация на плоските епителни клетки, докато рб3 поддържа популацията на прогениторни клетки.¹⁷⁵ Третирането на модел на БХ, предизвикан от рефлукс, с инхибитор на γ -секретаза превръща пролиферативните епителни клетки в терминално диференцирани гоблетови

клетки, докато плоскоклетъчният епител остава непроменен.^{176, 177} Тези данни предполагат, че инхибиране на Notch-сигналните пътища благоприятства диференциацията на гоблетните клетки и потенциално насърчава БХ.

Стромални фактори

Епително-мезенхимните взаимодействия играят решаваща роля в диференциацията на епителни клетки, респективно в развитието на БХ^{178, 179} и АК¹⁸⁰. Един от най-добре проучените аспекти е връзката между възпаление и БХ.^{181, 182} Провъзпалителните цитокини се свързват с развитието на БХ.^{158, 183, 184} Проучване върху хирургичен модел на плъх показва, че възпалителните промени предхождат хистопатологията на уврежданията при рефлуксен езофагит. Хемокини като IL8 и IL1 β се секретират от клетките на плоския епител на хранопровода, за да медируют езофагита.¹⁸⁵ Това наблюдение е в съответствие с проучване, което показва, че трансгена свръхекспресия на IL1 β в сквамозен епител на миши хранопровод причинява спонтанно възпаление и чревна метаплазия в гастроезофагеланта връзка. Чревната метаплазия се характеризира с експресия на TFF2 и CDX2 и се стимулира от излагане на жлъчна киселина.¹⁸⁶ Екстрацелуларният матрикс оказва значително влияние върху диференциацията на епителните клетки на хранопровода. Култивирани върху съединителна тъкан от кожа, те не показват очаквания модел на диференциация.¹⁸⁷ Освен това е доказано, че превръщането на ембрионални стволови клетки в интестинален или плоскоклетъчен епител зависи от компоненти на извънклетъчния матрикс.¹⁸⁸ Експресията на CDX2 в клетки на карцином на дебело черво е адаптивна и силно зависи от заобикалящия ги извънклетъчен матрикс.^{189, 190}

Микро-РНК

Публикувани са няколко проучвания, които показват промени в профила на микро-РНК при БХ и АКХ.¹⁹¹⁻¹⁹⁹ Въпреки че основна цел на тези проучвания е да се идентифицират биомаркерите и механизмът на аденокарцином, някои данни показват участието на микро-РНК в развитието на БХ. Известно е, че някои микро-РНК (напр. miR-203) модулират експресията на критични гени, свързани с БХ (напр. p63). От друга страна, известно е, че транскрипционни фактори, включително p63, модулират обработката на микро-РНК, като miR-21.^{200, 201} Би било интересно да се определи дали микро-РНК са двигатели или пътници в развитието на БХ.

Еволюция от БХ до АКХ

Еволюцията на БХ до АКХ, преминаваща през последователността метаплазия-дисплазия-карцином, представлява сложен молекулярно-генетичен процес.¹⁰ Акумулирането на серия от генетични и епигенетични алтерации отключва основните белези на неопластичната клетъчна популация, описани от *D. Hanahan* и *R. Weinberg* през 2000 г. – автономна пролиферация, избягване на супресорни сигнали, инвазивен и метастатичен потенциал, неограничена репликация, неоангиогенеза и клетъчно безсмъртие.^{11, 12} Разделите по-году се фокусират върху основните генетични промени, които водят до придобиване на всеки от отличителните белези на БХ и АКХ.^{11, 12}

Автономна клетъчна пролиферация. Мутациите в протоонкогени, регулиращи клетъчния цикъл на репликация, водят до генериране на онкогени, които позволяват автономна неограничена пролиферация.²⁰² Примери за такива онкогени са циклин D1, B1, A и E. В диспластичен БХ е открита свръхекспресия на посочените циклини като нивата на циклин A и E се повишават с про-

гресията на дисплазията към аденокарцином.^{8, 203} Промени във факторите на растеж, техните рецептори или сигнални пътища, които медуират, също могат да позволят на клетките да пролиферират без екзогенен стимул. Амплификация на гена за епидермален растежен фактор (EGFR) се открива в 30-60% от АКХ и е свързана с ранна лимфогенна дисеминация и лоша прогноза.⁹ Повишена експресия на трансформиращ растежен фактор-алфа (TGF- α) корелира с бърза прогресия на карцинома и инициране на неоангиогенеза посредством активиране на васкуларния ендотелен растежен фактор (VEGF).^{9, 204} Ролята на онкогенната форма на фактор *erbB-2/HER2* при АКХ не е напълно изяснена, но според данни от проучвания свърхекспресията му е свързана с повишен риск от локални и далечни метастази, както и от рецидив на болестта.^{8, 9, 205}

Устойчивост на инхибиращи растежа сигнали. Инактивиране на тумор-супресорни гени чрез мутации, загуба на хетерозиготност и метилиране на промотори е заложено в прогресията на БХ в аденокарцином. В 50-90% от случаите се засяга ген *p53*.⁸ Най-ранните соматични мутации в патогенезата на АКХ засягат тумор-супресорния ген *p16* и се откриват в диспластични лезии от БХ.²⁰⁶ По правило *p53* и *p16* изпълняват ролята на „пазител“ на клетъчния геном и са отговорни за спиране на цикъла на репликация при възникнали увреди в ДНК. Нарушаването на функцията им осигурява неограничена пролиферация на неопластично репрограмирани клетки.^{206, 207} Пример за друг тумор-супресорен ген, отговорен за еволюцията на дисплазията в карцином, е *APC*-генът, който е инактивиран чрез делеция или метилиране в 92% от случаите с високостепенна дисплазия и АКХ.^{8, 9}

Избягване на апоптоза. Програмиранията клетъчна смърт (апоптоза) има за цел обезвреждането на клетки с възникнали

генетични промени с онкогенен потенциал. Освен като тумор-супресорен ген, *p53* играе роля и на инициатор на апоптоза в случаи на необратимо клетъчно увреждане. Неговото инактивиране осигурява нарастването на малигнени клетъчни клонове.⁸ Трансмембраният протеин Fas, който участва във вътреклетъчната сигнализация за активиране на апоптозата, е с понижена експресия в клетки от АКХ, докато неговият лиганд (FasL) е свърхекспресирани. В допълнение на това е открито, че FasL се свързва със съответни рецептори по повърхността на Т-лимфоцити, атакуващи ракови клетки, като по този начин се възпрепятства имуномедираната им деструкция.^{205, 207}

Друг механизъм, гарантиращ оцеляването на репрограмирани клетки, е синтеза на биомолекули, които блокират апоптозата. Такава субстанция, произвеждана от клетки на АКХ, е циклооксигеназа-2 (COX-2) и нейните нива са свързани с повишена вероятност за далечни метастази и локални рецидиви.^{9, 205, 208}

Избягване на клетъчно стареене. В резултат от клетъчното делене крайните ДНК-последователности на хромозомите, наречени теломери, се скъсяват прогресивно. При достигане на критична дължина клетката престава да се дели. Теломеразата е ензим, отговорен за тяхната синтеза, и продукцията му е увеличена в диспластични и малигнени клетки от АКХ, което позволява неограниченото им делене.^{8, 205}

Неоангиогенеза. Метаболизмът и растежът на туморите е пряко зависим от кръвоснабдяването. Неоваскуларизацията е ранен феномен, настъпващ при прехода от метаплазия към аденокарцином, и е стимулиран от производството на васкуларни ендотелни растежни фактори (VEGFs).^{209, 210} Ендоглинът е мембранен гликопротеин, който активира ендотелните клетки към пролиферация. Експресията му в клетки

от АКХ корелира с риск от лимфоваскуларна инвазия, нодални метастази и клинична прогноза.²⁰⁹

Инвазия и метастази. Клетъчната кохезия е важно условие за поддържане на интегритета на тъканите в човешкото тяло. Основна роля в този процес имат повърхностните мембранни протеини с главен представител Е-кадхерин.²¹¹ В малигнени клетки на АКХ експресията на този протеин намалява, а паралелно с това се увеличава синтеза на ензими, разграждащи екстрацелуларното вещество – матриксни металопроотеинази.^{7,9} По този механизъм неопластичният процес авансира с проява на своя метастатичен и инвазивен характер.²¹²

Заклучение

Развитието на БХ е сложен процес на молекулярно ниво. Включва плоскоклетъчни транскрипционни фактори, чревни транскрипционни фактори, сигнални пътища, микро-РНК, SNP, епигенетика и много други фактори. Предизвикателство е да се разграничат активиращите и последващите механизми („водачи“ от „пътници“) и въпреки че започва да се очертава молекулярна мрежа, все още не се разбира напълно как гастро-езофагеалният рефлукс може да индуцира чревна метаплазия в хранопровода.

Изучаването на патогенезата на БХ и АКХ на клетъчно и молекулярно ниво, както и познаването на преканцерозните състояния създава основи за нови диагностични и терапевтични подходи и възможност за намаляване на смъртността, свързана с тези заболявания.

Литература

1. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Esophageal cancer: Genomic and molecular characterization, stem cell compartment and clonal evolution. *Medicine* 2017; 4 (3): 67.
2. Liu C-Q, Ma Y-L, Qin Q, et al. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thoracic Cancer* 2023; 14 (1): 3-1.
3. Talukdar FR, di Pietro M, Secrier M, et al. Molecular landscape of esophageal cancer: Implications for early detection and personalized therapy. *Ann New York Acad Science* 2018; 1434 (1): 342-359.
4. H, Wrobel K, Bojarski C, et al. Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (2): 200-207.
5. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Human Pathology* 1988; 19 (2): 166-178.
6. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111 (1): 30-50.
7. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T. Is intestinal metaplasia a necessary precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia? *Dis Esophagus* 2007; 20: 36-41.
8. Spechler SJ. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 2002; 86: 1423-1445.
9. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000; 119: 333-338.
10. Wang DH, Souza RF. Biology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastrointest Endoscop Clin North America* 2011; 21 (1): 25-38.
11. Zhang HY, Spechler SJ, Souza RF. Esophageal adenocarcinoma arising in Barrett esophagus. *Cancer Letters* 2009; 275 (2): 170-177.
12. Lagarde SM, Kate FJW, Richel DJ, et al. Molecular prognostic factors in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (2): 977-991.
13. Fitzgerald RC. Molecular basis of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2006; 55: 1810-1820.
14. Shaheen NJ. Advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1554-1566.
15. Jankowski JA, Harrison RF, Perry I, et al. Barrett's metaplasia. *Lancet* 2000; 356: 2079-2085.

16. Hutchinson L, Stenstrom B, Chen D, et al. Human Barrett's adenocarcinoma of the esophagus, associated myofibroblasts, and endothelium can arise from bone marrow-derived cells after allogeneic stem cell transplant. *Stem Cells Dev* 2010; 20: 11-17.
17. Sarosi G, Brown G, Jaiswal K, et al. Bone marrow progenitor cells contribute to esophageal regeneration and metaplasia in a rat model of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2008; 21: 43-50.
18. Li Y, Wo JM, Ellis S, et al. Morphological transformation in esophageal submucosa by bone marrow cells: Esophageal implantation under external esophageal perfusion. *Stem Cells Dev* 2006; 15: 697-705.
19. Slack JM, Tosh D. Transdifferentiation and metaplasia-switching cell types. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 581-586.
20. Wang J, Qin R, Ma Y, et al. Differential gene expression in normal esophagus and Barrett's esophagus. *J Gastroenterol* 2009; 44 (9): doi: 10.1007/s00535-009-0082-2
21. Chen X, Yang CS. Barrett's esophagus: Preclinical Models for Investigation. In: Jobe BA, Thomas CR, Hunter JG, editors. *Esophageal Cancer Principles and Practice*. New York: Demos Medical; 2009; 61-68.
22. Koster MI, Kim S, Mills AA, et al. p63 is the molecular switch for initiation of an epithelial stratification program. *Genes Dev* 2004; 18: 126-131.
23. Carroll DK, Carroll JS, Leong CO, et al. p63 regulates an adhesion programme and cell survival in epithelial cells. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 551-561.
24. Koster MI, Kim S, Roop DR. P63 deficiency: A failure of lineage commitment or stem cell maintenance? *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005; 10: 118-123.
25. Glickman JN, Yang A, Shahsafaei A, McKeon F, Odze RD. Expression of p53-related protein p63 in the gastrointestinal tract and in esophageal metaplastic and neoplastic disorders. *Hum Pathol* 2001; 32: 1157-1165.
26. Daniely Y, Liao G, Dixon D, et al. Critical role of p63 in the development of a normal esophageal and tracheobronchial epithelium. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: C171-181.
27. Yang A, Schweitzer R, Sun D, et al. p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature* 1999; 398: 714-718.
28. Geddert H, Kiel S, Heep HJ, et al. The role of p63 and deltaNp63 (p40) protein expression and gene amplification in esophageal carcinogenesis. *Hum Pathol* 2003; 34: 850-856.
29. Roman S, Petre A, Thepot A, et al. Downregulation of p63 upon exposure to bile salts and acid in normal and cancer esophageal cells in culture. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G45-53.
30. Chen X, Qin R, Liu B, et al. Multilayered epithelium in a rat model and human Barrett's esophagus: Expression patterns of transcription factors and differentiation markers. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 1.

Останалите референции са достъпни от ръкописа на авторите.

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ПАТОЛОГИЧНИЯ ОТГОВОР ОТ НЕОАДЮВАНТНА ТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА

доц. д-р Иван Иванов, дм

УМБАЛ Д-р Г. Странски, Плевен

ОБЗОР

Известно е, че при пациенти с локално авансирал карцином на хранопровод (КХ), използването на неоадювантна терапия (НАТ) преди извършване на езофагектомия показва по-добри резултати спрямо прилагане само на хирургично лечение. Хистологичната оценка на материалите от езофагектомия изисква (най-често) цялостна оценка на туморното ложе. Тя включва описание и интерпретация на промените след НАТ, наблюдавани в туморните клетки, в стромата/стромната реакция и промени в околните (перитуморни) тъкани.

На база на промените и туморната регресия се интерпретира степента на отговор към терапия. В практиката съществуват редица системи на градиране, като последните могат условно да бъдат разделени на такива, които не включват в оценката на терапевтичния отговор статус на лимфни възли (по *Mandard AM, et al.*, по *Ryan R, et al.*, по *Chirieac LR, et al.*, по *Swisher SG, et al.*, по *Rizk NP, et al.*, по *Barbour AP, et al.* и по *Donington JS, et al.*) и такива, които включват статус на лимфни възли (по *Donahue JM, et al.*, по *Kim MK, et al.*, системата за градиране на патологичния отговор, предложена от Японската общност по заболявания на хранопровода, по *Schneider PM, et al.*, системата за градиране на патологичния отговор, предложена от Delphi consensus survey, и по *Meredith KL, et al.*).

От практическа гледна точка е важно, освен туморната регресия, хистологичният отговор да съдържа оценка на всички останали прогностични и предиктивни фактори при КХ и гастроезофагеална връзка (КГЕВ).

Увод

При пациенти с локално авансирал карцином на хранопровод (КХ) използването на неоадювантна терапия (химио и лъчетерапия) преди извършване на езофагектомия показва по-добри резултати (по-добра пре-

живяемост за агено- и плоскоклетъчните карциноми) спрямо прилагане на самостоятелно хирургично лечение. В ход са проучвания за неоадювантна таргетна и имунотерапия, които към момента нямат рутинно приложение.¹⁻³

Според резултати от систематичен обзор, проведен от *van den Ende T, et al.* върху публикации, отнасящи се до плоскоклетъчен (ПКХ) и аденокарцином (АКХ) на хранопровода в контекста на проведена неоадювантна терапия (НАТ), с прогностична роля за преживяемостта са: хистологичният вариант, стадият, Т-категорията, размерите на тумора, N-стадият (позитивен, съпоставен с негативен), туморната степен на злокачественост (G) (високо и умерено диференциран срещу ниско диференциран), локализацията на тумора, статусът на резекционните линии и засягането на лимфните възли.⁴ При проучване върху 84 пациенти с ПКХ, по повод на който е проведена НАТ, последвана от хирургично лечение, е установено, че $урТ \geq 3$, $урN \geq 1$, $урM1$ и наличието на лимфносъдова инвазия са независими фактори, прогностични за преживяемост без рецидив.⁵ Според обзор на *Thies S and Langer R* за горните отдели на гастроинтестиналния тракт съществуват убедителни доказателства за връзка на степен на регресия след НАТ и изхода от заболяването.⁶ От цитираните данни става ясна и необходимостта от прецизно определяне на степента на терапевтичен отговор към проведена НАТ и промените в тъканите, които я съпътстват.

Промените, свързани с провеждането на НАТ при КХ, се проявяват както в основната туморна маса (паренхим и строма), така и в околните нетуморни тъкани.⁷ Рецидивни обзори представят съвременни варианти на класификация/степенуване на патологичния отговор при КХ и гастроезофагеална връзка (КГЕВ).⁷⁻¹⁰ В голямата си част те се припокриват, като в някои от тях съществуват малки различия.

Цел на настоящия литературен обзор е да представи морфологичните промени, свързани с провеждане на НАТ при КХ и КГЕВ и някои ключови аспекти и подходи при определяне на степента на патологичен отговор.

Общи характеристики на терапевтичния ефект

Промените в тъканите (туморни и нетуморни) са свързани с ефекти от химио- и лъчетерапията на клетъчно и тъканно ниво (индуциране на апоптоза, „митотични катастрофи“, изпадане на клетките в арест на клетъчния цикъл, ускорено клетъчно старене, както и индукция на възпаление и фиброза) и техния цялостен морфологичен облик към момента на взимане на биоптата.¹¹

Макроскопска оценка. Известно е, че химио- (ХТ) и химиолъчелечението (ХЛЛ), проведени в неоадювантен план, водят до структурни отклонения, част от които са забележими и отчетливо оценими макроскопски. При оценка на макроскопския препарат от резекция на КХ след проведена НАТ туморът може да се определи като наличен, без белези на повлияване, с макроскопски видими белези на частично повлияване или с белези на пълно повлияване. Туморите без макроскопски видимо повлияване са със запазена структура и обем, без отчетливи макроскопски белези, т.е. изглеждат непроменени спрямо клиничното описание и образни данни от преди провеждане на НАТ.⁷ От друга страна, при карциноми, показващи частична регресия, се наблюдава частично запазен туморен обем (изглеждат променени, с по-малки размери спрямо клиничното описание преди провеждане на НАТ) на фона на фиброза (доловима зрително и тактилно като уплътнени, белезникави плаки). При липса на макроскопски отчетлив остатъчен тумор на мястото на тумора се попада на цикатрициална тъкан, без отчетлива туморна компонента.^{6,7} Разбира се, липсата на макроскопски видим тумор не изключва наличие на остатъчен тумор под форма на микроскопски фокуси. Това естествено налага допълнително хистологично изследване на остатъчния тумор, което според пове-

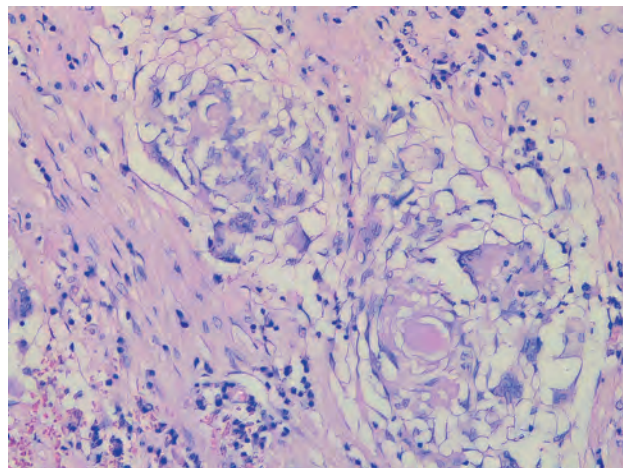
КЛАСИФИКАЦИЯ НА ПАТОЛОГИЧНИЯ ОТГОВОР ОТ НЕОАДЮВАНТНА...

чето системи за оценка, изисква цялостно изследване на тумора/туморното ложе, „полусерийно изследване“ (на стъпки) или изследване на „репрезентативна част“ от туморното ложе.⁷

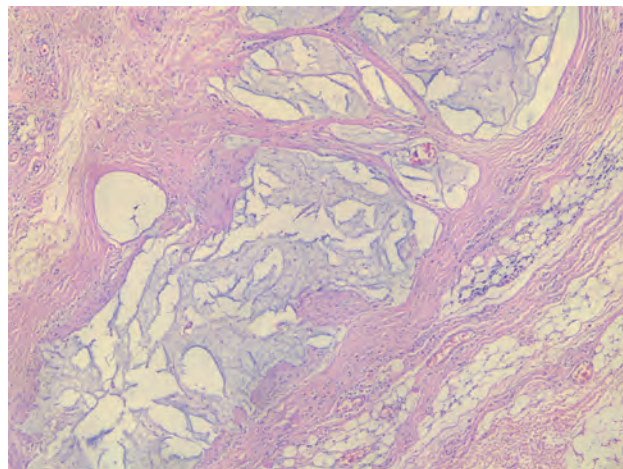
Хистологична оценка. Хистологичната находка при туморна регресия варира значително, като зависи от времето между края на терапията и последващата оперативна интервенция. Като цяло, може да се обобщава, че туморната регресия се съпътства от хроничен или хроничен обострен, неспецифичен продуктивен възпалителен процес в различна фаза на „съзряване“. Често туморната регресия настъпва неравномерно и оценката на промените в туморното ложе и околните тъкани трябва да бъде максимално пълна.^{6, 7} Интересно е да се отбележи, че радиационният езофагит, индуциран от лъчелечение (ЛЛ) на съседни структури, се характеризира с остри и хронични промени в здравите езофагеални тъкани, които са много сходни с тези при регресирали тумори.¹²

При хистологична оценка на вида на тумора е важно да е известен морфологичният вариант. При слузопродуциращи тумори, например, сред фиброзната тъкан на туморното ложе и лимфните възли може да се открият само слузни материи (които сами по себе си не са остатъчен тумор), слузни материи и единични туморни клетки. В други случаи при ПКХ може да се попадне на кератинови маси и прилежаща гигантоклетъчна реакция (което също само по себе си не е остатъчен тумор). Често туморните клетки и клетъчни гнезда могат да са оскъдно представени и едва забележими.^{7,13, 14} По долу са представени примери за остатъчни кератинови маси и гигантоклетъчни грануломи (Фиг. 1) и ацелуларни слузни материи (Фиг. 2).

Морфологичните промени, свързани с провеждане на НАТ при КХ на тъканно и



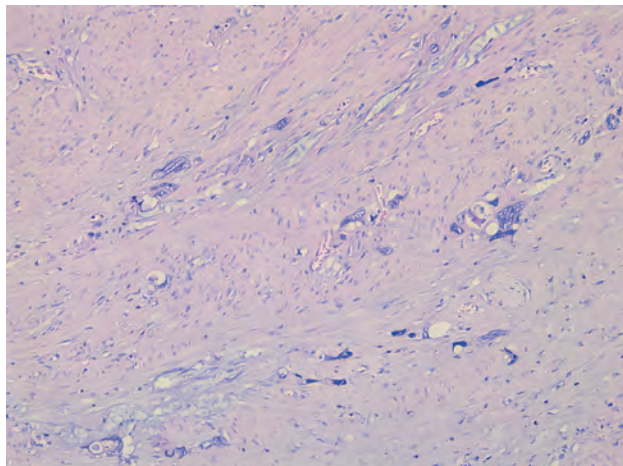
Фигура 1. На фона на смесени, предимно лимфо-плазматични възпалителни инфилтрати се попада на изразена гигантоклетъчна реакция около кератинови маси. Не се попада на отчетливи витални туморни клетки (плоскоклетъчен кератинизиращ карцином); HE, 200x



Фигура 2. Ацелуларни муцинови пулове на фона на умерена фиброза и слабо изразени кръглоклетъчни инфилтрати (случай на аденокарцином на хранопровод, при който след неoadjuvant терапия липсват витални туморни клетки); HE, 40x

клетъчно ниво могат да бъдат обобщени по следния начин.

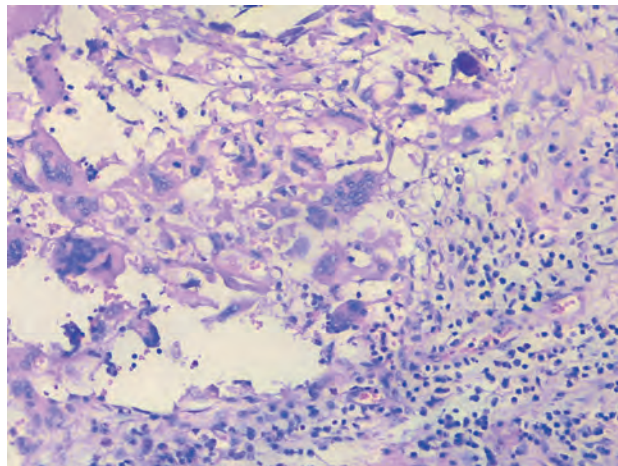
Промени в клетките след НАТ. Туморните клетки могат да са с различно изявен клетъчен атипизъм, като е възможно наличие на многоядрени и монструозни клетки, както и онкоцитоподобни клетки. Цитоплазмата на туморните клетки може да бъде обилна, вакуолизирана, зърниста, ео-



Фигура 3. На фона на фибромиксоидна строма се попада на разпръснати клетки, някои от които монструозни, с подчертано плеоморфни, хиперхромни ядра и необилна, не добре личаща, светла еозинofilна цитоплазма. Морфологичният вариант на тумора е труден за еднозначна преценка върху показаната находка; HE, 200x

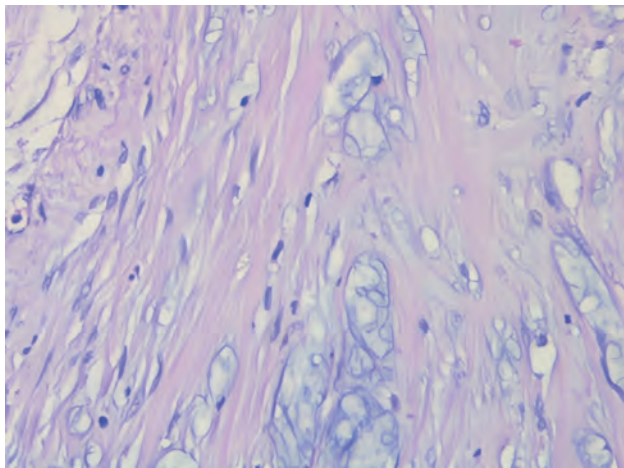
зинофилна или плътна и хомогенна. Ядрата на туморните клетки могат да варират в значителни граници, като могат да бъдат хиперхромни, със или без видими нуклеоли, с кондензиран и латерализиран хроматин или пикнотични. Могат да се наблюдават различен брой митотични фигури и апоптотични телца.^{6, 7, 13} Пример за алтерации в клетъчната морфология в следствие на неоадювантни ХТ и ЛЛ при КХ са представени на Фиг. 3.

Промени в стромата/стромна реакция след НАТ. Наличието на фиброза не означава непременно туморна регресия вследствие на терапия, тъй като може да се касае за фиброза в нетуморни тъкани вследствие на терапията или туморна некроза несвързани с терапевтичен отговор. Често при туморна регресия се наблюдава изобилие от хистиоцити, пенести макрофаги (смятани за ключов белег за туморна регресия) и сидерофаги.^{6, 7, 13, 14} Наличието на смесен възпалителен инфилтрат, съдържащ пенести хистиоцити, е представено на Фиг. 4.



Фигура 4. Тъкани с изразена гигантоклетъчна реакция, лимфоплазматичен инфилтрат, единични хистиоцити със светла цитоплазма, единичен микрокалцификат; HE, 200x

Промени в околните тъкани след НАТ. Проведената неоадювантна ЛХТ води до различно изявиени ятрогенни промени в незагатаните от тумора езофагеални тъкани. В лигавицата се попада на ерозивно-язвени дефекти, реактивни промени (включително реактивна атипия, фовеоларна хиперплазия в жлези и метапластични промени) и различно изразен хроничен (смесен) възпалителен инфилтрат в мукоза, субмукоза и подлежащи тъкани, сред които се наблюдават оточни промени и фибробласти с белези на полиморфизъм. Може да се попадне на съдове с тромбоза и организация, интимални пролиферации и телеангиектазия.^{6, 7} Промени в околните тъкани (перитуморно) след проведена неоадювантни ХТ и ЛЛ при КХ са представени на Фиг. 5. Наличието на атипични фибробласти води до затруднение в разграничаването им от дегенеративни туморни клетки, като при определени условия гигантските фибробласти са отграничени от туморни клетки дори само върху препарати, оцветени с HE.^{12, 15}



Фигура 5. Миксоидно променена строма, сред която се попада на фибробласти с окръглени хиперхромни ядра. Промените са от граничната зона на остатъчна фиброза и интактни езофагеални тъкани; HE, 200x

Системи за градиране на патологичния отговор

Използваните в практиката системи за степенуване на отговор към НАТ не взимат под внимание нейния тип (ХЛЛ или самостоятелно ЛЛ), макар и морфологичните изяви на терапевтичното въздействие да показват някои особености.⁷ Обособяват се две групи системи за оценка на ефекта от НАТ при КХ. Едната включва оценка на характеристиките на основния тумор и неговата строма, а другата оценява в допълнение статуса на лимфните възли. Последните, като беше отбелязано, са силен прогностичен фактор за преживяемост, независим от ефекта на НАТ.^{4,5}

Системи за класификация/степенуване на патологичния отговор, невключващи нодалния статус. Към тези системите се отнасят:

- Система за градиране на патологичния отговор, предложена от Mandard AM, et al. Първата предложена и широко приета система за градиране е изготвена

през 1994 г. (Mandard система). Тя е използвана за оценка на туморната регресия при ПКХ след приложение на неоадювантно ЛЛ и ХТ с *cisplatin*. Извършва се „полусерийно“ изследване на туморната площ, като оценката на остатъчния тумор е полуколичествена. Като недостатък може да се приеме фактът, че туморното ложе се изследва частично. Състоянието на лимфните възли не се взема под внимание. Методиката показва добра репродуктивност. Обособени са пет категории. Като степен на туморна регресия 1 (пълна регресия) се определя наличие на фиброза без видима туморна тъкан. Степен на туморна регресия 2 се приема, когато сред фиброзата се попада на разпръснати туморни клетки. Степен на туморна регресия 3 се приема, когато е налична фиброза, примесена с туморни клетки, като фиброзата е преобладаваща. Като степен на туморна регресия 4 се приемат случаи, когато е налице фиброза, примесена с туморни клетки, като туморните клетки са преобладаващи. Степен на туморна регресия 5 се приема, когато не се откриват данни за регресия. От практическа гледна точка е важно определянето на съотношението туморен паренхим/строма.^{6-8, 16}

Според Knight WRC et al. при пациенти с пълен отговор към ХТ, наблюдаван в лимфните възли, се наблюдава по-благоприятен изход от заболяването, въпреки отчетена лоша степен по Mandard. По този начин се смята, че при пациенти със снижение на нодалния стадий (след неоадювантна ХТ) може да има полза от ХТ в адювантен план.¹⁷ Според Zanoni A et al. при пациенти с негативен нодален статус преживяемостта, свързана със заболяването, намалява с нарастване на степента на туморна

регресия по Mandard, като същевременно позитивният нодален статус определя лоша преживяемост, независимо от степенята на туморна регресия.¹⁸

- Система за градиране на патологичния отговор, предложена от Ryan R, et al. В своя първоначален вид тя намира приложение при тумори на ректум и при КХ с оглед на добра репродуктивност, с която метода се откроява. Тя представлява опростена модификация на метода на Mandard и обобщава промените в три степени. Като степен на туморна регресия 1 се приема липса на витални туморни клетки или наличие на единични клетки и малки групи от туморни клетки. Степен на туморна регресия 2 се определя като остатъчен тумор сред (преобладаваща) разраснала се фиброза. Степен на туморна регресия 3 се определя като остатъчен тумор, доминиращ сред разраснала се фиброза, или изразена остатъчна туморна компонента при липса на фиброза.^{7, 13, 19} Системата, предложена от Ryan R et al., се използва в бланките за хистологична оценка на College of American Pathologists.¹³
- Система за градиране на патологичния отговор, предложена от Chirieac LR, et al. Предложена е през 2005 г. като друг вариант на оценка на терапевтичния ефект, базиран на изследване на цялата отличима макроскопски резидуална лезия на тумора, включително разязвяване и фиброза, като не взема под внимание нодалния статус. Взаимност от степенята на повлияване на първичния тумор от проведената неоадювантно ЛЛ се обособяват четири групи. В група А попадат случаи без остатъчен тумор, откриваем при хистологично изследване на фона на реактивни лъчеви промене

ни в тъканите и фиброза в стената на хранопровода. В категория В попадат тумори с остатъчен туморен обем между 1% и 10% (спрямо клинично описани размери преди провеждане на НАТ) и хистологично се наблюдават единични туморни клетки сред фиброзна тъкан. Категория С включва случаи с остатъчен тумор между 11% и 50%, като се попада на микроскопски отличими туморни фокуси в туморното ложе (могат да не са добре отличими макроскопски). Категория D се отнася до тумори с над 50% остатъчен карцином; значителна част от тумора персистира витален (макар и да са налице белези на цитопатичен ефект и промени в стромата). При унивариационен анализ преживяемостта без болест (ПББ) и общата преживяемост (ОП) се предсказват от обема на остатъчния тумор (както и стадия след проведена терапия, статуса на резекционните линии и снижението на стадия), но при мултивариационен анализ независим предсказващ фактор се оказва само посттерапевтичният патологичен стадий (ур).^{7, 20}

- Система за градиране на патологичния отговор, предложена от Swisher SG, et al. Това градиране се извършва след изследване на цялата отличима макроскопски резидуална лезия на тумора, включително разязвяване и фиброза. По своята същност то е модификация на степенуването по Chirieac, като са обединени категориите за резидуален тумор от 1% до 10% и от 11% до 50% (поради липсата на значими разлики в ОП и ПББ) (Chirieac et al. и Swisher et al.). По този начин се оформят три основни степени (категории), които предсказват по-добре ОП: pP0 – 0-0% остатъчен тумор, pP1 – между 1% и 50% остатъчен тумор и pP2 – повече

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ПАТОЛОГИЧНИЯ ОТГОВОР ОТ НЕОАДЮВАНТНА...

от 50% остатъчен тумор. Съществува и предложение тази система да се използва заедно с модифицирана pTNM система за подобряване на предсказването на дългосрочната преживяемост. Системата *Swisher* показва добра репродуктивност.^{7, 21} Мултивариационен анализ на ПББ откроява патологичния стадий след терапия като предиктор, а степента на остатъчния тумор е с граничен предсказващ ефект.²⁰

- Система за градиране на патологичния отговор, предложена от Rizk NP, et al. Въведена е през 2007 г. и се базира на хистологична оценка на тумора, като при тумори ≤ 5 cm се изследва цялата макроскопски отличима резидуална лезия на тумора, включително разязвяване и фиброза, докато при тумори > 5 cm се изследва „репрезентативна“ част от тумора. Съгласно тази схема патологичният отговор се представя като процент, определен като „количество“ остатъчен тумор спрямо площ на фиброзна строма или строма и възпалителна стромна реакция (във видимия тумор). Патологичен отговор 100% се отнася до случаи, при които е налице фиброза със или без възпалителна реакция, без данни за остатъчен тумор, като наличието на муцинов пул не се възприема за метастаза. Липсата на терапевтичен ефект, означена като терапевтичен ефект 0%, се приема в случаи, когато туморът е изцяло витален и липса фиброза и възпалителна реакция. Туморите се разделят на следните пет групи: витални туморни клетки от 0% до 20%, витални туморни клетки между 20% и 50%, витални туморни клетки между 50% и 80%, витални туморни клетки между 80% и 90%, витални туморни клетки между 90% и 99% и витални туморни клетки 100%. Систе-

мата за оценка на степента на отговор не включва нодален статус.^{7, 22}

На база на резултати от проучване е установено, че наличие на пълен патологичен отговор води до по-добра преживяемост спрямо наличие на остатъчен тумор. Допълнително авторите демонстрират, че засягане на лимфни възли и наличие на метастази са сред най-добрите предиктори за преживяемост, като в по-малка степен предиктивна е и дълбочината на ивазия и степента на отговор към терапия.²²

- Система за градиране на патологичния отговор, предложена от Barbour AP, et al. Тази система е бинарна (значителен отговор и резидуален витален тумор), като случаите се разделят на такива с наличие на (значителен отговор) при $< 10\%$ витален остатъчен тумор и резидуален витален тумор при наличие на $> 10\%$ витален резидуален тумор. Авторите изследват случаи, третиранни с АХЛ и стандартно стадирано по AJCC.^{8, 23}

Мултивариационен анализ на преживяемостта показва, че възрастта на пациентите, дължината на тумора > 6 cm преди започването на терапия, наличието на позитивни лимфни възли и значителен терапевтичен отговор след НАТ са независими прогностични фактори.²³

- Система за градиране на патологичния отговор, предложена от Donington JS, et al. И тази система е бинарна (пълен и непълен отговор), като случаите се разделят на такива с наличие на витален остатъчен тумор/ туморни клетки (какъвто и да било обем) и случаи без данни за витален тумор. Авторите не споменават изрично каква част от туморното ложе са изследвали. Случаите са стандартно стадирано по AJCC.^{8, 24}

Според проучване наличието на пълен патологичен отговор след индукционно ЛХЛ е свързано с повишена ПББ и ОП след езофагектомия поради агенокарцином на дистална част на хранопровода.²⁴

Системи за класификация/степенуване на патологичния отговор, включващи нодалния статус. Към тези системите се отнасят:

- Система за градиране на патологичния отговор, предложена от *Donahee JM, et al.* Тази система е тристепенна и в нея се включва статус на лимфните възли. В категорията пълен (патологичен) отговор попадат случаи, при които хистологично не се открива тумор. Като „почти пълен отговор“ се приемат случаи, в които на фона на некротични промени се попада на микроскопски фокуси на витален тумор, при липса на (остатъчен) тумор в хирургично отстранените лимфни възли. Като липса на терапевтичен отговор, или „частичен отговор“, се приема макроскопски видим остатъчен тумор в първичното огнище или наличие на метастатични лимфни възли. Авторите не споменават изрично каква част от туморното ложе са анализирали, но изследването е макроскопски и хистологично, като макроскопското е върху целия препарат.⁸
²⁵ При пълен патологичен отговор се наблюдава значимо по-добра дългосрочна преживяемост срещу пациенти с почти пълен и частичен отговор.²⁵
- Система за градиране на патологичния отговор, предложена от *Kim MK, et al.* Тази система е тристепенна, като в съображение влиза статусът на регионални лимфни възли. Първата група е на случаи без резидуален тумор. Във втората група попадат случаи с остатъчен тумор < 1 cm (най-голям размер),

ограничен в мукоза и субмукоза, при които няма засягане на лимфни възли, или първични и микроскопски откриваеми туморни клетки фокално в лимфен възел (микроскопски остатъчна болест). Като липса на терапевтичен отговор се смятат всички останали случаи, освен изброените.^{8, 26} Клиничният стадий преди провеждане на НАТ е важен прогностичен фактор за рецидиви и преживяемост. Пациенти с микроскопски остатъчна болест имат повишен риск от рецидиви, но сходна преживяемост срещу пациенти с пълен патологичен отговор.²⁶

- Система за градиране на патологичния отговор, предложена от *Японската асоциация по заболявания на хранопровода (JSED)*. Издадена е през 2017 г. и включва препоръки за оценка на ефекта от неоадювантно ЛХЛ. При тази система се взема под внимание нодалният статус: степен 0 – неефективна (без забележим цитологичен/хистологичен терапевтичен ефект; степен 1 – слабо ефективна (забележими жизнени туморни клетки с цитопатичен ефект, като вакуолерни ядра, еозинофилна цитоплазма, обхващащи една трета и повече от туморната маса, но с наличие на дегенеративни промени в тумора; степен 1a – жизнените туморни клетки обхващат две трети или повече от туморната маса; степен 1b – жизнените туморни клетки обхващат една трета или повече, но по-малко от две трети от туморната маса; степен 2 – умерено ефективна, като жизнените туморни клетки обхващат до една трета от туморната маса, а останалите туморни клетки са с изразен цитопатичен ефект и некробиотични/некротични промени; степен 3 – изразен ефект, където липсват витални клетки; зони на повторна ту-

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ПАТОЛОГИЧНИЯ ОТГОВОР ОТ НЕОАДЮВАНТНА...

морна пролиферация след НАТ трябва да се отбелязват като такива, а лимфни възли без витални метастази се приемат за негативни (pN0).²⁷ Пациенти, не показващи терапевтичен ефект по описаната система за градиране, имат по-често локорегионални рецидиви и по-ранни далечни и локорегионални метастази.²⁸

- Система за градиране на патологичния отговор, предложена от *Schneider PM, et al.* Базира се на изследване на цялата макроскопски отличима резидуална лезия на тумора, включително разязвяване и фиброза, като в съображение влиза и нодалният статус. Като клас I се определят тумори, съдържащи над 50% витален остатъчен тумор. Клас II включва случаи с остатъчен витален тумор между 10% и 50% (определени като частичен отговор към терапията). В клас III попадат лезии с остатъчен тумор до 10% (означавани като почти пълен терапевтичен отговор), а клас IV включва случаи с пълен патологичен отговор (урT0). Поради липса на разлики в преживяемостта между класове I и II и класове III и IV те са обединени. Базирайки се на степен на регресия и нодален статус, авторите разделят случаите на два основни класа с по две подкатегории. Към клас I се отнасят случаи от степен I и II, като подкатегория клас IA се отнася до случаи с нодални метастази, а клас IB – до случаи без нодални метастази. Към клас II се отнасят случаи от степен на регресия III и IV, като подкатегорията на клас IIA се отнася до случаи с нодални метастази, а клас IIB – до случаи без нодални метастази.^{7, 29} Хистоморфологичната регресия на туморите и нодалният статус след НАТ (урN) са значими прогностични параметри при пациенти с пълна регресия.²⁹

- Система за градиране на патологичния отговор, предложена от *Delphi Consensus Survey*. Съдържа четири степени за оценка на регресия на първичния тумор: като степен 1 се определя липсата на остатъчен тумор; като степен 2 се определя наличие на по-малко от 10% остатъчен тумор (почти пълна хистопатологична регресия); в степен 3 попадат случаи с остатъчен тумор между 10% и 50%, което се приема за частична регресия; степен 4 включва случаи с остатъчен тумор повече от 50% (липса на регресия или минимална регресия). Същевременно се препоръчва тристепенна система на степенуване на терапевтичния ефект в метастатичните лимфни възли: като степен A се приема липса на остатъчен тумор (пълна регресия на туморната метастаза); има се предвид наличие на белези на регресия, включително възпалителна реакция и фиброза; като степен B се приема частична регресия (с наличие на витални туморни клетки и белези на цитопатичен ефект в туморната метастаза), а на степен C съответства на липса на туморна регресия (липса на терапевтичен отговор).³⁰
- Система за градиране на патологичния отговор, предложена от *Meredith KL, et al.* Тя предлага три степени за оценка на регресия на първичния тумор: като пълна регресия се приема липса на макроскопски и хистологично отличима неоплазма в резектат от хранопровод (включително единични туморни клетки сред туморното ложе); частичен отговор се изразява в промяна на T и N стадия (спрямо прероперативния/терапевтичния) или повече от 50% редукция на тумора (при съпоставка на размерите преди/постоперативно (преди и след НАТ); за липса на отговор се приема лип-

са на промяна на T и N стадия (спрямо прероперативния/терапевтичния). Важно е да се отбележи, че преценката за пълен патологичен отговор се базира на наблюдение върху препарати, оцветени с HE, а не на имунооцветяване.^{7, 31} Според авторите при пациенти, при които е установен пълен патологичен отговор, по-често се постига R0-резекция и петгодишни ОП и ПББ.^{7, 31}

Параметри на хистологичния отговор при НАТ

Хистологичният отговор при НАТ при КХ и гастроезофагеална връзка е уместно да съдържа следните компоненти: хистологичен вариант на инвазивния тумор (АКХ или ПКХ), максимална дълбочина на инвазия, както и кой слой от езофагеалната стена е достигнат от туморната инвазия, надлъжни (проксимална и дистална) и циркуферентна резекционни линии, степен на диференциация, наличие на лимфносъдова инвазия, ангажиране на лимфни възли (трябва да бъдат оценени достатъчен брой лимфни възли), наличие на далечни метастази, резултат от перитонеална цитология, оценка на туморната регресия (съгласно една от съществуващите схеми, като се отбележат ясно цитопатичните промени и съпътстващата находка).^{6, 14, 32, 33}

Допълнително за практиката са важни и препоръки, предложени от *Thies S* и *Langer R*. От съществена важност е документиране на вид и размери на тумора (в триизмерен план) преди началото на терапията (с цел адекватно сравнение и клинично стадирание). Необходимо е да е налична първичната диагностична биопсия с цел сравнение на тумора преди и след терапия. Важно е да се изследва туморното ложе, като при тумори над 8 cm се изследват най-големите лонги-

тудинален и вертикален размер, а в случай, че се попадне на цялостна или значителна регресия, се изследват останалите тъкани от туморното ложе. Препоръчително е да се има предвид и използване на хистохимични оцветявания (като *Van Gieson*, PAS и имунохистохимично оцветяване), които да подпомогнат оценката на промените в туморното ложе и идентифицирането на остатъчни туморни клетки. Използването на хистохимични и имунохистохимични оцветявания не се препоръчва в някои системи за оценка. Ако върху първите препарати не се открие остатъчен тумор, то пълната туморна регресия следва да се потвърди върху серийно изследване на три стъпки. Уместно е статусът на лимфните възли да се верифицира с имунохистохимично изследване за панкератин (СКАЕ1/АЕ3).⁶

Заклучение

Очитането на патологичния отговор от НАТ при КХ и КГЕВ има прогностична роля и следва да присъства като част от рутинния хистопатологичен резултат, заедно с всички останали предиктивни и прогностични маркери. Адекватното определяне на патологичния отговор от НАТ изисква предоставяне на информация за размерите и изображенията, показващи вида на първичния тумор (по възможност и нодалния статус) преди началото на терапията.

Изборът на конкретен метод или негова модификация се определя до голяма степен от неговата репродуцируемост и прогностична роля. Липсва единодушие относно един единствен метод за оценка на патологичния отговор от НАТ. Съществено е изборният метод да бъде отбелязан в документацията редом с конкретната отчетена степен на регресия на тумора, като са описани промените в туморните клетки и строма, както и динамиката спрямо първичния тумор и нодалния статус преди начало-

то на терапията. Подробното описание на промените трябва да бъде достатъчно детайлно и да позволява приравняване на отговора към друга съществуваща система за градиране на патологичния отговор (доколкото това е практически възможно).

Литература

1. Bolger JC, Donohoe CL, Lowery M, et al. Advances in the curative management of oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2022; 126: 706–717. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01485-9>
2. Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ, et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol* 2020; 38: 4502
3. Li Q, Liu T, Ding Z. Neoadjuvant immunotherapy for resectable esophageal cancer: A review. *Front Immunol* 2022; 13: 1051841. doi: 10.3389/fimmu.2022.1051841. PMID: 36569908; PMCID: PMC9773255
4. van den Ende T, ter Veer E, Mali RMA, et al. Prognostic and predictive factors for the curative treatment of esophageal and gastric cancer in randomized controlled trials: A systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2019; 11 (4): 530. doi: 10.3390/cancers11040530
5. Kitasaki N, Hamai Y, Emi M, et al. Prognostic factors for patients with esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. *In Vivo* 2022; 36 (6): 2852–2860; doi: <https://doi.org/10.21873/invivo.13025>
6. Thies S, Langer R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Front Oncol* 2013; 3: 262. doi: 10.3389/fonc.2013.00262. PMID: 24109590; PMCID: PMC3791673
7. Fanelli GN, Loupakis F, Smyth E, et al. Pathological tumor regression grade classifications in gastrointestinal cancers: Role on patients' prognosis. *International J Surg Pathol* 2019; 27 (8): 816–835. doi:10.1177/1066896919869477
8. O'Sullivan KE, Hurley ET, Hurley JP. Understanding complete pathologic response in oesophageal cancer: Implications for management and survival. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 518281. doi: 10.1155/2015/518281. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26246803; PMCID: PMC4515501
9. Zhu Y, Sun Y, Hu S, et al. Comparison of five tumor regression grading systems for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy: A retrospective study of 192 cases from National Cancer Center in China. *BMC Gastroenterol* 2017; 17 (1): 41. doi: 10.1186/s12876-017-0598-5. PMID: 28292272; PMCID: PMC5351213
10. Liu D, Langer R. Grading der tumorregression gastrointestinaler Karzinome nach neoadjuvanter Therapie. *Pathologe* 2022; 43: 51–56. <https://doi.org/10.1007/s00292-021-01041-5>
11. Gao Q, Zhou G, Lin SJ, et al. How chemotherapy and radiotherapy damage the tissue: Comparative biology lessons from feather and hair models. *Exp Dermatol* 2019; 28 (4): 413–418. doi: 10.1111/exd.13846. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30457678
12. Murro D, Jakate S. Radiation esophagitis. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (6): 827–830. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0111-RS>
13. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6 (2): 119–130. doi: 10.21037/acs.2017.03.14. PMID: 28447000; PMCID: PMC5387145
14. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of oesophageal and gastric carcinoma. Available at: <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>
15. Dunne B, Reynolds J V, Mulligan E, et al. A pathological study of tumour regression in oesophageal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Pathol* 2001; 54: 841–845
16. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994; 73 (11): 2680–2686. doi: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::AID-CNCR2820731105>3.0.CO;2-C

17. Knight WRC, Baker CR, Griffin N, et al. Does a high Mandard score really define a poor response to chemotherapy in oesophageal adenocarcinoma? *Br J Cancer* 2021; 124: 1653-1660. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01290-4>.
18. Zanoni A, Verlatoa G, Minicozzi A, et al. Significato prognostico della classificazione TRG di Mandard dopo terapia induttiva nel carcinoma di esofago e cardias [Prognostic significance of the Mandard TRG classification after induction therapy in carcinoma of the oesophagus and cardia]. *Chir Ital* 2009; 61 (4): 419-425. PMID: 19845263
19. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005; 47: 141-146. [10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x)
20. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer* 2005; 103 (7): 1347-1355. doi: 10.1002/cncr.20916
21. Swisher SG, Hofstetter W, Wu TT, et al. Proposed revision of the esophageal cancer staging system to accommodate pathologic response (pP) following preoperative chemoradiation (CRT). *Ann Surg* 2005; 241: 810-820.
22. Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, et al. American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 507-512.
23. Barbour AP, Jones M, Gonen M, et al. Refining esophageal cancer staging after neoadjuvant therapy: importance of treatment response. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (10): 2894-2902. doi: 10.1245/s10434-008-0084-y
24. Donington JS, Miller DL, Allen MS, et al. Tumor response to induction chemoradiation: Influence on survival after esophagectomy. *Eur J Cardio-Thor Surg* 2003; 24 (4): 631-637. doi: 10.1016/s1010-7940(03)00397-x
25. Donahue JM, Nichols FC, Li Z, et al. Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. *Ann Thor Surg* 2009; 87 (2): 392-399. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.11.001
26. Kim MK, Cho K-J, Park S-I, et al. Initial stage affects survival even after complete pathologic remission is achieved in locally advanced esophageal cancer: analysis of 70 patients with pathologic major response after preoperative chemoradiotherapy. *Intern J Rad Oncol Biol Physics* 2009; 75 (1): 115-121. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.074
27. Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. *Esophagus* 2017; 14 (1): 1-36. doi: 10.1007/s10388-016-0551-7. Epub 2016 Nov 10. PMID: 28111535; PMCID: PMC5222932
28. Nagaki Y, Motoyama S, Sato Y, et al. Patterns and timing of recurrence in esophageal squamous cell carcinoma patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy plus esophagectomy. *BMC Cancer* 2021; 21 (1): 1192. doi: 10.1186/s12885-021-08918-x. PMID: 34753448; PMCID: PMC8576899
29. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg* 2005; 242 (5): 684-692
30. Saliba G, Detlefsen S, Carneiro F, et al. Tumor regression grading after neoadjuvant treatment of esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma: results of an international Delphi consensus survey. *Human Pathology* 2021; 108: 60-67
31. Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, et al. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncology* 2010; 17 (4): 1159-1167. doi: 10.1245/s10434-009-0862-1
32. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer 2017
33. Available at: <https://voices.uchicago.edu/grosspathology/gi-liver/esophagus-neoplastic/>

**ДЕТЕКЦИЯ НА РЕЗИДУАЛНА БОЛЕСТ ПРИ
НЕОАДЮВАНТНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ
НА КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД И
ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА**

доц. д-р Весела Иванова, дм

Катедра по обща и клинична патология, Медицински факултет,
Медицински университет – София
Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ *Александровска* – София

ДЕТЕКЦИЯ НА РЕЗИДУАЛНА БОЛЕСТ ПРИ НЕОАДЮВАНТНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ НА КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА

доц. д-р Весела Иванова, дм

Катедра по обща и клинична патология, Медицински факултет, Медицински университет – София

Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ *Александровска* – София

ОБЗОР

Неоадювантното лъчехимиолечение (нЛХЛ), последвано от хирургия, е стандарт за поведение при локално авансирал, резектабилен карцином на хранопровод (КХ) и гастроезофагеална връзка (КГЕВ) в много страни. Около една трета от пациентите демонстрират пълен патологичен отговор (pathological complete response - pCR) в материалите от езофагектомия след неоадювантна терапия. Това представлява етичен императив за преоценка необходимостта от хирургична интервенция при всички операбилни пациенти. Органосъхраняващата стратегия за активно наблюдение изисква приложение на различни диагностични модалности за повишаване на предиктивната сила по отношение на pCR. Настоящият обзор поставя акцент върху хистоморфологичното изследване за търсене на резидуална болест в хирургични и ендоскопски биопсични материали на пациенти с КХ и КГЕВ след провеждане на нЛХЛ.

Увод

Езофагектомията все още се счита за решаваща стъпка в лечението на локално авансирал карцином на хранопровод (КХ) и гастроезофагеална връзка (КГЕВ). Едно от първите проучвания на преживяемостта на пациенти след езофагектомия по повод карцином, направено за периода 1953-1978 г., посочва 12% 5-годишна преживяемост

и 29% постоперативна смъртност.^{1, 2} От 1980-1988 г. 5-годишната преживяемост се увеличава на 20%, а болничната смъртност достига 13%.³ Въпреки че селекцията на пациенти, подходящи за оперативно лечение, и подобрените грижи в периоперативния период увеличават преживяемостта, постигането на свободни от тумор резекционни линии остава проблем. С цел намаляване броя на нерадикални резекции започва активно

проучване на ефекта на неоагловантни химио и/или лъчетерапевтични (нХЛ/нЛХЛ) режими. Резултатите от първото рандомизирано контролирано проучване, сравняващо примодално лечение (химио- + лъчелечение + езофагектомия) със самостоятелна хирургия са публикувани през 1996 г. и показват подобряване на 3-годишната преживяемост на пациенти с КХ от 6% на 32% след добавяне на нЛХЛ към хирургичната резекция.⁴ Решаваща роля за промяна на лечебната стратегия изиграва проведеното в Нидерландия мултицентрово рандомизирано, контролирано проучване CROSS. Пълнен патологичен отговор (pathological complete response - pCR) след нЛХЛ е постигнат при 29% от пациентите (23% при пациенти с аденокарцином и 49% при плоскоклетъчен карцином); 5-годишната преживяемост е подобрена от 33% на 47%; не се наблюдава увеличаване на постоперативните усложнения.⁵ След публикуване на тези резултати нЛХЛ, последвано от езофагектомия, се налага като стандарт за лечение на пациенти с локално авансирал КХ и КГЕВ (сT1b-4a N0-3 M0) в повечето западни страни. Подобряването на общата преживяемост с 14% в проучването CROSS е аналогично с наблюдаваното в две други клинични изследвания, сравняващи ефекта от добавена пред- и постоперативна химиотерапия със самостоятелна хирургия: 13% за Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC)⁶ и 15% за Action Clinique Coordonnées en Cancérologie Digestive (ACCORD-07)⁷. Обаче ЛХЛ показва само умерено намаляване качеството на живот (КнЖ) на пациентите.⁸ Съществена разлика се наблюдава в процента на пациентите с pCR: 29% в проучването CROSS срещу 5% и 0% респективно за MAGIC и ACCORD-07, вероятно заради различно съотношение на включените хистологични типове карцином. Когато се сравнява ефекта на нЛХЛ с този на нео-

агловантно имунохимиолечение (нИХЛ) при плоскоклетъчен КХ, процентът на pCR е съответно 35.7% срещу 28.7%.⁹

Хистопатологично изследване на материали от езофагектомия след нЛХЛ

Хистологичното изследване на материали от езофагектомия след проведено нЛХЛ е необходимо да се извършва от квалифицирани патолози в съответствие с приет за целта стандартизиран протокол.¹⁰⁻¹² Хирургичните материали трябва да бъдат придружени от пълна клинична информация, включваща локализация на тумора, хистологичен тип и грейдинг (G), вид на проведена неоагловантна терапия, радиологична и клинична оценка на отговор към терапията. Предвид субоптималното качество на материала след нЛХЛ, евентуални разкъсвания или дефекти в адвентициален и/или мускулен слой е необходимо да бъдат внимателно документираны. След адекватно фиксиране във формалин ориентацията се постига чрез маркиране с различен цвят на квадрантите от циркумферентната резекционна линия.

Начинът на макроскопска обработка на материала и броят на парафиновите блокове са в пряка зависимост от размера на резидуалния тумор. При макроскопски видим тумор, материалът се третира аналогично на езофагектомия без предоперативна терапия, като се изследват минимум 4 парафинови блока, включващи най-близко разположени до резекционните линии участъци от тумора. В около една трета от случаите се очаква пълнен или почти пълнен отговор към терапията, което затруднява макроскопската преценка на туморното ложе. Най-често то представлява централно разположена, понякога оточна зона на фиброза, като целият участък подлежи на микроскопска

ДЕТЕКЦИЯ НА РЕЗИДУАЛНА БОЛЕСТ ПРИ НЕОАДЮВАНТНО ...

оценка преди заключение за pCR. *Fujishima et al.*¹³ изследват степента на съвпадение между макроскопска и хистологична преценка за наличие на тумор в 42 резектата след нЛХЛ по повод плоскоклетъчен КХ, установявайки ниска конкордантност – 40%. От 7 случая, макроскопски преценени като T0, само в 3 се доказва pCR; в 4 други, суспектни за наличие на тумор, хистологичното заключение е T0.

Минималният брой парафинови блокчета, които трябва да бъдат изследвани за потвърждаване на pCR, не може да бъде фиксиран *a priori*, а се базира на дължината на тумора преди нЛХЛ. *Chiu et al.*¹⁴ установяват, че оптималният коефициент, определен като съотношение между дължината на тумора преди лечение в см и броят на изследваните парафинови блокчета е 1.4; например, ако туморът е с дължина 7 см преди нЛХЛ, трябва да се изследват минимум 5 парафинови блока, за да се потвърди пълен отговор. Авторите доказват, че този коефициент, отразяващ педантичността на изследването, има прогностично значение: по-високите стойности се свързват с намалена обща преживяемост (ОП) и преживяемост без прогресия (ПБП). Незадълбоченото изследване води до грешно определяне на степен на туморна регресия, последвано от неадекватен постоперативен мениджмънт.

Патологичният пълен отговор се дефинира като липса на витални (ненекротични, с интактна цитоморфология) туморни клетки в мястото на първичния тумор и регионалните лимфни възли. Задължително е да се намерят доказателства за изследвано туморно ложе: откриване на абнормна фибробластна строма, лишена от обичайните слоеве на езофагеална стена, със съдържание на пенести макрофаги, фибробласти и мононуклеарни възпалителни клетки, евентуално с полета на оток, миксоидизация или дори некроза. Наличието на некроза, кератинови материци или муцинозни езера без

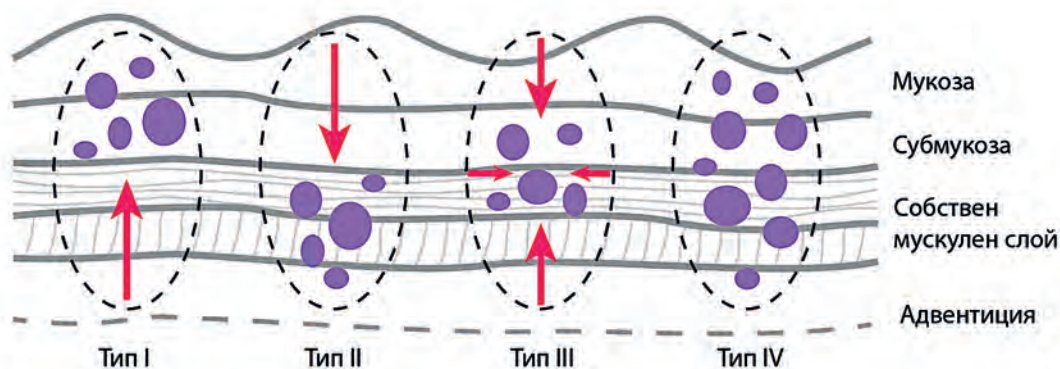
туморни клетки се определя като pCR. При съмнение се извършва серийно изследване, хистохимично (Alcian blue-PAS) или имунохистохимично търсене на туморни клетки с антитела срещу широкоспектрни цитокератини.

В допълнение на промените в отговор на нЛХЛ (т.е. степен на туморна регресия) хистологичният отговор на материци от езофагеалния трябва да включва основните прогностични фактори, определяни и при нелекувани пациенти: хистологичен тип и диференциация на тумора, дълбочина на инвазия, наличие на съдова, пери-/интраневрална инвазия¹⁵⁻¹⁷, ангажираност на резекционни линии (проксимална, дистална и циркумферентна) и лимфни възли, стадиране (урTNM).

По правило, нЛХЛ предизвиква архитектурни и цитологични вариации в тумора и метастатичните лимфни възли, включително поява на монструозни клетки и увеличен процент туморни клетки с невродокринна диференциация.¹⁰ Локализацията на резидуалния тумор може да бъде класифицирана в четири типа¹⁸:

- тип I: регресия се наблюдава в адвентицията и мускулния слой (посока към лумена) с остатъчен тумор в мукоза и субмукоза;
- тип II: регресия в посока към инвазивния фронт с тумор в собствен мускулен слой и адвентиция;
- тип III: концентрична регресия откъм лумен и инвазивен фронт с резидууми в субмукоза и собствен мускулен слой;
- тип IV: разпръснатата регресия с наличие на туморни клетки във всички слоеве.

Типове I, II и III се означават като селективна, а тип IV – неселективна регресия (Фиг. 1).



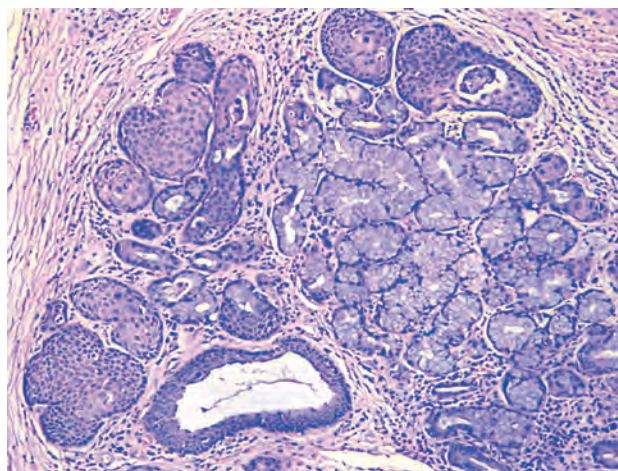
Фигура 1. Модели на регресия на първичен тумор след нЛХЛ на езофагеален карцином

Най-често срещаните модели на регресия са I и IV, а най-честата локализация на резидуален тумор са мукоза и субмукоза, като правилото важи не само за пациенти след нЛХЛ¹⁹, но и за такива след нХЛ¹⁸ или НИХЛ⁹. При сравняване ангажираността на мукоза и субмукоза някои автори установяват, че субмукозата по-често съдържа туморни резидууми: при пациенти с нЛХЛ^{9, 18, 19} – 54/76 (71%) срещу 44/76 (58%) и 68/74 (91.9%) срещу 52/74 (70.3%); за пациенти след НИХЛ⁹ – 165/186 (88.7%) срещу 152/186 (81.7%). Детайлно анализирайки материалите на 42-ма пациенти с нЛХЛ, *Fujishima et al.*¹³ акцентират върху това, че при 17 от тях не се намират интраепителни лезии, а при 9 дори не се откриват карциномни клетки над субмукоза. Сред 67 пациента с НИХЛ в проучване на *Gao et al.*¹⁸ 8 са с резидуален тумор в субмукоза без ангажиране на мукоза, а 4/67 – с резидууми в собствен мускулен слой без такива в надлежащите слоеве.

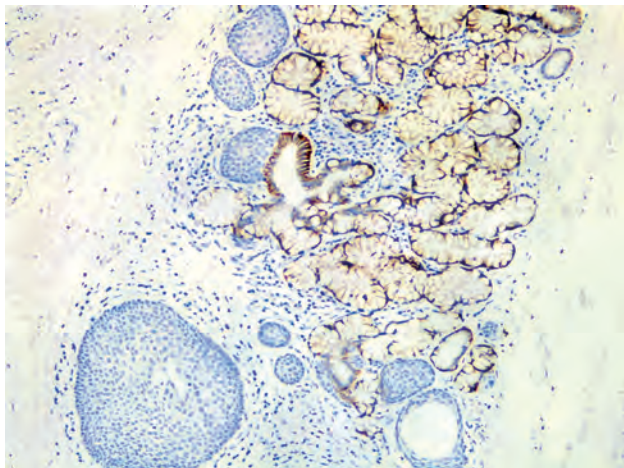
„Препъни-камъчета“ при интерпретация на хистологични находки в езофагелна субмукоза.

Надеждната хистологична идентификация на субмукоза се базира на откриване на субмукозни жлези и дебелостенни кръ-

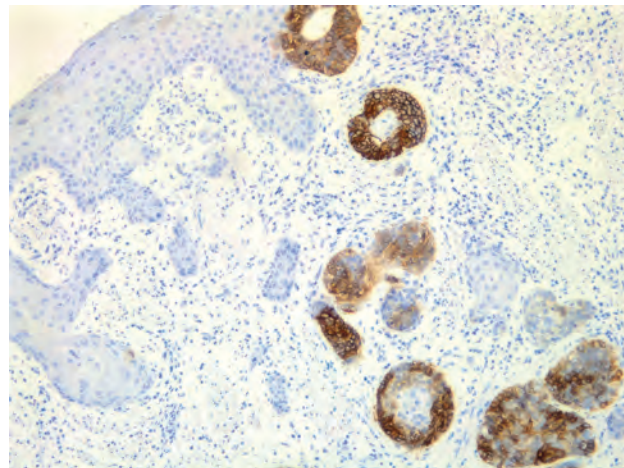
воносни съдове. Езофагеалните субмукозни жлези се считат за продължение на малките слюнчени жлези на устна кухина и фаринкс. Представяват тубулоацинарни, предимно муцинозни жлези, разпръснати по протежението на целия хранопровод, с групиране в областта на горен и долен сфинктер. Дренажат се от канали, тапицирани с еднореден кубичен епител в проксималната им част и многослоен плосък при преминаване през lamina muscularis mucosae и епител, преди отварянето им в лумена на хранопровода.²⁰ Макар и рядко описвана в научната литература, плоскоклетъчна метаплазия може да се наблюдава на ниво субмукоза, което налага от диференцирането ѝ от плоскоклетъчен карцином в тази област (Фиг. 2).



Фигура 2. Зряла плоскоклетъчна метаплазия на субмукозни езофагеални жлези



Фигура 3. Негативна експресия на Her-EP4 в зряла плоскоклетъчна метаплазия на фона на Her-EP4-позитивни субмукозни езофагеални жлези



Фигура 4. Хетерогенно позитивна експресия на Her-EP4 в незряла плоскоклетъчна метаплазия с ендодермален произход; тапицирацията сквамозен езофагеален епител е имунонегативен

В допълнение към маркери за доказване на интактна базална мембрана (Collagen IV), миоепителни и пролиферативни маркери, имунохистохимичното изследване може да включи Her-EP4. *Verset et al.*²⁰ установяват дифузна имунопозитивност за Her-EP4 в участъци на незряла плоскоклетъчна метаплазия на субмукозни жлези на фона на имунонегативен нормален и неопластичен сквамозен езофагеален епител (Фиг. 3, 4). Разликата се дължи на ендодермалния произход на жлезите: плоскоклетъчен епител от ектодермален произход никога не експресира Her-EP4, независимо дали е нормален, диспластичен или неопластичен. Обратно, плоскоклетъчният епител с ендодермален произход може да експресира таргетни за Her-EP4-антитела гликопротеини, но само ако е незрял, метапластичен, диспластичен или неопластичен.²¹

Незрялата плоскоклетъчна метаплазия трябва да се отличава и от разпространяващ се по каналите на субмукозните жлези карцином, което може да се наблюдава в около една четвърт от случаите с плоскоклетъчен КХ. Според проучване на *Tajima et al.*²¹ дукталната канцеризация не оказва влияние върху 5-годишната преживяемост на

пациентите и не трябва да бъде стадирана като субмукозна инфилтрация.

Плоскоклетъчната метаплазия на субмукозните езофагеални жлези се свързва предимно с развитие на некротизираща сиалометаплазия – процес, характерен за малките слюнчени жлези в резултат на исхемия. *Braxton et al.*²² описват подобни на сиалометаплазия промени в субмукозни жлези на хранопровод: подмяна на ацините с ектатични каналчести структури, тапицирани с един ред плоски или кубични клетки, понякога с формиране на стратифициран сквамозен епител. Тези промени може да обхващат целия лобул и се придружават от хронични възпалителни клетки до формиране на лимфоидни фоликули, фиброзиране на стромата и задебеляване на базалните мембрани. Некротизиращата сиалометаплазия преминава през следните фази:

- некротизираща фаза с деструкция на ацините и остра възпалителна реакция; в тази фаза отделни епителни клетки могат да „плуват“ в муцин от разрушените ацини и да имитират муцинозен аденокарцином;

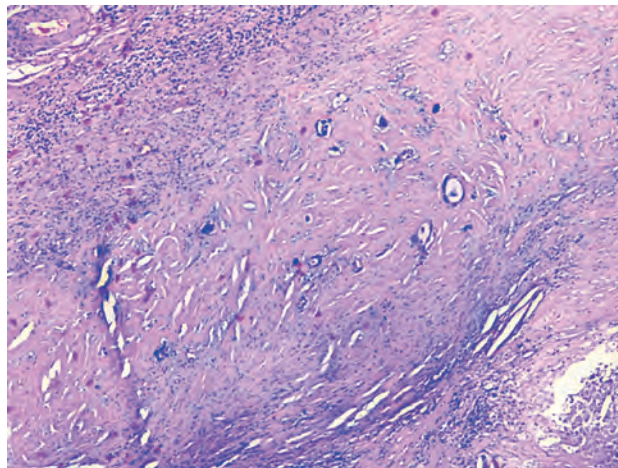
- фаза на организация с доминиращ макрофагеален инфилтрат;
- стабилна фаза с ектатични, метапластични дуктули, подменящи по-голяма част от лобула, придружени от изразен в различна степен хроничен възпалителен инфилтрат и стромална фиброза.

В хранопровода промените, наподобяващи некротизираща сиалометаплазия, се асоциират с рефлукс-езофагит, респективно с Barrett-ов хранопровод. Могат да се наблюдават в областта на ГЕВ, плоскоклетъчен епител, зони на ерозии и язви, интестинална метаплазия, както и в материали на пациенти с КХ – адено- и по-рядко плоскоклетъчен. Имунохистохимичната идентификация на миоепителен слой или изследване с Her-EP4 предотвратява хипердиагностика на субмукозна инфилтрация от плоскоклетъчен или аденосквамозен карцином.

Хистопатологично изследване на лимфни възли в материали от езофагектомия след нЛХЛ

Неоагловантното ЛХЛ оказва въздействие, аналогично на наблюдаваното при тумора, и върху регионалните лимфни възли (ЛВ), които регресират, трудно се палпират при макроскопско изследване и броят на изолирани ЛВ обичайно е нисък. Произволното изследване на проби от адвентициална мастна тъкан може да идентифицира възли, видими само под микроскоп. Сигнификантността на щателното търсене на ЛВ се базира на факта, че е възможна пълна регресия на първичния тумор при наличие на резидуални туморни клетки в ЛВ (Фиг. 5) – Shapiro et al.²⁴ описват 3 такива случая при изследване на 71 пациенти след нЛХЛ, а Gao et al.¹⁸ – 9/76 след НИХЛ.

Хистологичните промени включват лимфоидно изчерпване, синусна хистиоци-



Фигура 5. Резидууми от езофагеален аденокарцином в метастатичен лимфен възел след нЛХЛ при рСР на първичния тумор

тоза, грануломатозна реакция, фиброза, хиалинизация, наличие на хемосидерофаги и ацелуларни муцинозни езера. Квантифицирането на зони, съдържащи туморни клетки в метастатичните ЛВ, може да определи степен на регресия, аналогична на тази за първичния тумор. Според някои автори степента на регресия на метастатичните ЛВ е по-добър прогностичен фактор по отношение на преживяемостта в сравнение със степента на отговор на тумора. В проучване на Hagi et al.²⁵ при 60% от пациентите се установява дискордантност в регресионната степен на тумора и ЛВ, като 48% показват по-добър отговор в лимфните възли и само 11.9% – в първичния тумор. Изследване на Xu et al.⁹, сравняващо ефекта на нЛХЛ с този на НИХЛ при плоскоклетъчен КХ, показва рСР на метастатични ЛВ съответно в 41.1% срещу 53.7% за двете групи ($p = 0.040$), а при рСР на първичния тумор – 35.7% срещу 28.7% ($p = 0.121$).

Органосъхраняваща стратегия след нЛХЛ

Тримодалната терапия, състояща се от нЛХЛ и езофагектомия, добавя 14% към 5-годишната преживяемост на пациен-

ти с резектабилен, локално авансирал КХ и КГЕВ при използване на CROSS-режим, като ефектът се запазва и по отношение на 10-годишната преживяемост: 13% повече в сравнение с пациенти, лекувани само хирургично (38% срещу 25%).²⁶ При почти една трета от получените нЛХЛ се постига рСР и очаквано те показват сигнификантно по-висока ОП и ПБП, отколкото пациенти с непълен отговор.^{27, 28} Езофагектомията е свързана със значим риск за постоперативна смъртност и заболяемост и понижава КнЖ в кратък и дългосрочен план.^{29, 30} Тези факти императивно поставят за обсъждане въпроса дали е необходима хирургична намеса в случаи с клиничен пълен отговор (clinical complete response - cCR) след нЛХЛ, когато явно вече е постигнат логорегионален контрол на заболяването. Опцията за активно наблюдение се прилага рутинно само при пациенти, отказващи хирургия или в състояние, непозволяващо езофагектомия. Обаче, стратегията за активно наблюдение след неоадювантна терапия от години се прилага с отлични резултати при групи локализации на карцином (глава и шия, ректум).³¹⁻³³ При нея пациентите се подлагат на серия от клинични изследвания след завършване на нЛХЛ; хирургия се предлага само на тези, при които резидуален тумор/локорегионален рецидив е силно подозрителен или доказан, задължително в отсъствие на далечни метастази.

От органосъхраняваща стратегия с активно наблюдение след нЛХЛ биха имали полза не само пациенти с cCR, но и тези със субклинично дисеминирано заболяване (микрoметастази) към момента на завършване на нЛХЛ. Предполага се, че разпространението на туморни клетки от първичното огнище е ранно събитие, тъй като по-голяма част от хематогенните метастази се установяват в първите две години след езофагектомия.^{5, 34} Колкото и навременна или агресивна

да е локорегионалната терапия, тя на практика няма ефект върху дисеминирани туморни клетки и пациентите претърпяват безполезна операция, защото метастазите са под разграничителната способност на методите за предоперативно стадирание. С течение на времето дисеминираните клетки се превръщат в клинично проявени далечни метастази, които са основни детерминанти на дългосрочната преживяемост при тримодална терапия, особени за пациенти с рСР.²⁶ Възможно обяснение за концентрацията на далечни метастази през първите две години след операция е и потискане на имунния отговор в резултат на хирургична травма и индуциран възпалителен процес³⁵, което прави езофагектомията при пациенти с окултни метастази не само безполезна, но дори вредна. В метаанализ от 2021 г. *Park et al.*³⁶ изчисляват, че пациенти с cCR след нЛХЛ имат по-висока честота на рецидиви, но сигнификантно по-ниска честота на далечни метастази, показват тенденция към по-ниска смъртност ($p = 0.07$) и имат по-добра ОП ($p = 0.04$) в сравнение с пациенти след нЛХЛ плюс хирургия.

От теоретична гледна точка приложение на стратегия за активно наблюдение след нЛХЛ при cCR може да намали необходимостта от хирургична интервенция с 30-40%.^{5, 37-39} Разбира се, подобна стратегия е оправдана само ако дългосрочните онкологични резултати при пациенти без операция са аналогични на резултатите на пациенти с тримодална терапия. Метаанализ на *Sun et al.*⁴⁰ от 2022 г. показва, че въпреки по-големия брой рецидиви при пациенти с консервативно срещу оперативно лечение след нЛХЛ, няма сигнификантна разлика в ОП благодарение на възможността за спасителна хирургия при локална прогресия. Следователно всеки туморен рецидив след нЛХЛ трябва да бъде открит в лечим стадий, преди да бъде преминалата границата за хирургична реду-

калност и преди потенциално дисеминиране на заболяването. Продължителността на този интервал и вариациите му при различните пациенти е неизвестна, но се знае, че голяма част от логорегионалните рецидиви след нЛХЛ настъпват в първите 12 месеца, а почти всички се откриват до 24 месеца⁴¹, което налага интензивно проследяване на пациентите в рамките на поне 2 години.

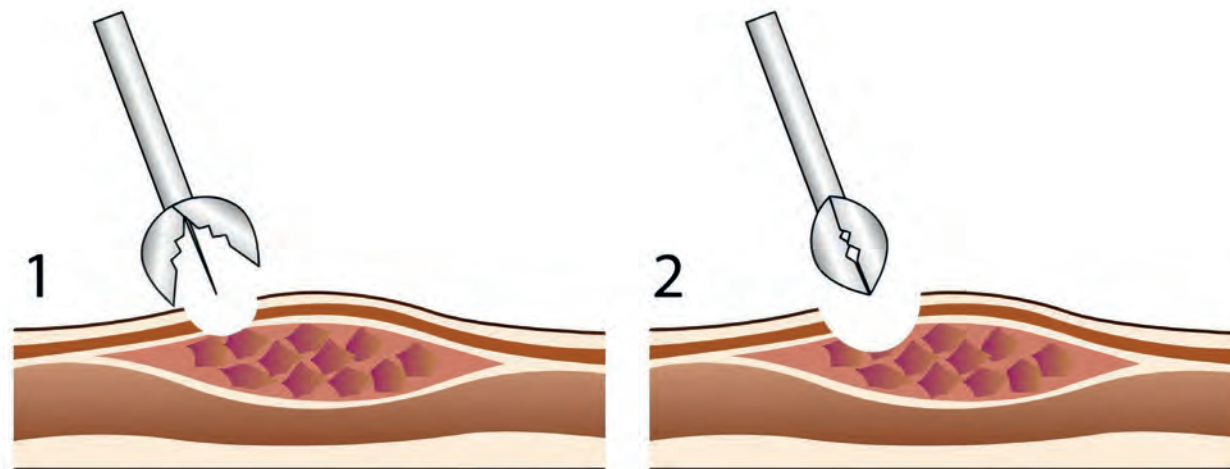
Оценка на клиничен отговор след нЛХЛ

След завършване на нЛХЛ всички пациенти подлежат на рестадиране, което се дефинира като оценка на клиничния отговор (ОКО) към терапия. Пациентите се категоризират като такива с сCR, с частичен или без отговор към ЛХЛ. Само тези с сCR (т.е. без доказателство или суспекция за резидуален тумор или метастази) могат да се възползват от органосъхраняващо активно наблюдение, докато пациенти с непълен отговор без метастази подлежат на хирургично лечение. Множество проучвания са фокусирани върху точността при търсене на резидуален тумор и метастатичен товар по време на ОКО към нЛХЛ по повод КХ. В метаанализ на *Eysk et al.*⁴² от 2020 г. изчислените стойности за чувствителност и специфичност на ендоскопските биопсии при определяне на резидуален тумор са съответно 33% и 95%. Авторите заключават, че нито един от методите ендоскопска биопсия, ендоскопски ултразвук и ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ, използвани самостоятелно, не предлага достатъчна точност като предиктор на рCR.

Най-често резидуален тумор след нЛХЛ се открива в езофагеалната мукоза и/или субмукоза. До 69% от негативните стандартни ендоскопски биопсии обаче се оказват фалшиво негативни след изследване на хирургичен материал.^{43, 44} *Van der Wilk*

*et al.*⁴⁴ установяват, че 27 от 49 пациента (55%) с отрицателни ендоскопски биопсии са носители на резидуален тумор, като в 18/27 резидуумите ангажират мукоза. Освен изследване на по-голям брой биопсични фрагмента⁴⁵, препоръчва се т.нар. bite-on-bite ендоскопска биопсия, при която допълнителна биопсия се взема от вече биопсиран участък (Фиг. 6). Това хипотетично увеличава шанса за откриване на субмукозни туморни депозити. Установява се, че bite-on-bite биопсиите повишават чувствителността на детекция на резидуален тумор от 54% при стандартна биопсия до 74%.⁴⁶ При съмнение за лимфни метастази се комбинира ендоскопско ултразвуково изследване с тънкоизглена аспирационна биопсия на суспектни лимфни възли.

Активно наблюдение след нЛХЛ може да бъде препоръчвано като алтернатива на тримодалното лечение, ако проспективно изследване покаже не по-лоши резултати в сравнение със стандартно хирургично лечение. През 2023 г. се очакват резултати от две мултицентрични рандомизирани, фаза III клинични изпитвания: регистрираното в Нидерландия SANO (Surgery As Needed approach in Oesophageal cancer patients) и френското ESOSTRATE (Comparison of Systematic Surgery Versus Surveillance and Rescue Surgery in Operable Oesophageal Cancer With a Complete Clinical Response to Radiochemotherapy).⁴⁷ В ход е и проучване SANO-2⁴⁸, което цели проследяване на безопасност и ефективност на активно наблюдение при нерандомизирани пациенти. Протоколът на SANO за първа ОКО е 4-6 седмици след завършване на нЛХЛ (CROSS-режим) и включва горна ендоскопия с минимум 4 bite-on-bite биопсии от мястото на първичния тумор и от всяка област, суспектна за резидуален тумор. При наличие на ендоскопски непроходим тумор или при хистологично потвърдени резидуален тумор



Фигура 6. Bite-on-bite биопсия при ОКО след нЛХЛ

или високостепенна дисплазия (последната изисква потвърждаване от втори патолог) пациентите се изследват с ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ за изключване на далечни метастази и се насочват за езофагектомия. При отрицателна биопсия се провежда втора ОКО на 10-12-та седмица след нЛХЛ чрез ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ и при отсъствие на системно заболяване се прилага bite-on-bite биопсия и ендоскопско ултразвуково изследване с тънкоиглена аспирационна биопсия на суспектни лимфни възли. Доказване или съмнение за наличие на резидуален тумор или съмнителен цитологичен резултат без данни за далечни метастази предполагат хирургична терапия. Активното наблюдение на пациенти с cCR изисква нова ОКО на всеки 3 месеца през първата година, на всеки 4 месеца през втора, на 6 месеца през трета и веднъж годишно през четвърта и пета година.

Литература

1. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980; 67 (6): 381-390. doi: 10.1002/bjs.1800670602. PMID: 6155968.
2. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoms: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg* 1980; 67 (7): 457-461. doi: 10.1002/bjs.1800670702. PMID: 6158354
3. Müller JM, Erasmi H, Stelzner M, et al. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77(8): 845-57. doi: 10.1002/bjs.1800770804. PMID: 2203505
4. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335 (7): 462-467. doi: 10.1056/NEJM199608153350702
5. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (9): 1090-1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26254683
6. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359 (9319): 1727-1733. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08651-8. PMID: 12049861
7. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J*

- Clin Oncol* 2010; 28 (35): 5210-5218. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6114. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21060024; PMCID: PMC3020693
8. van der Wilk BJ, Eyck BM, Spaander MCW, et al. Towards an organ-sparing approach for locally advanced esophageal cancer. *Dig Surg* 2019; 36 (6): 462-469. doi: 10.1159/000493435. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30227434; PMCID: PMC6878756
 9. Xu L, Wei X-f, Li C-j, et al. Pathologic responses and surgical outcomes after neoadjuvant immunochemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Front Immunol* 2022; 13: 1052542. doi: 10.3389/fimmu.2022.1052542
 10. Chang F, Deere H, Mahadeva U, et al. Histopathologic examination and reporting of esophageal carcinomas following preoperative neoadjuvant therapy: Practical guidelines and current issues. *Am J Clin Pathol* 2008; 129 (2): 252-262. doi: 10.1309/CCR3QN4874YJDJJ7. PMID: 18208806
 11. Grabsch HI, Mapstone NP, Noveli M. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of oesophageal and gastric carcinoma. The Royal College of Pathologists. October 2019. Available at: <http://www.rcpath.org>
 12. Burgart LJ, Chopp WV, Jain D. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Esophagus. Version: 4.2.0.1. Protocol Posting Date: June 2022. Available at: <http://www.cap.org>
 13. Fujishima F, Taniyama Y, Nakamura Y, et al. Residual carcinoma cells after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma patients: striving toward appropriate judgment of biopsy. *Dis Esophagus* 2018; 31 (7). doi: 10.1093/dote/dox141. PMID: 29346536
 14. Chiu CH, Chen WH, Wen YW, et al. Association between the thoroughness of the histopathological examination and survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma who achieve pathological complete response after chemoradiotherapy. *Dis Esophagus* 2016; 29 (6): 634-641. doi: 10.1111/dote.12388. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26175202
 15. Lagarde SM, Phillips AW, Navidi M, et al. The presence of lymphovascular and perineural infiltration after neoadjuvant therapy and oesophagectomy identifies patients at high risk for recurrence. *Br J Cancer* 2015; 113 (10): 1427-1433. doi: 10.1038/bjc.2015.354. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26554656; PMCID: PMC4815887
 16. Tu CC, Hsu PK, Chien LI, et al. Prognostic histological factors in patients with esophageal squamous cell carcinoma after preoperative chemoradiation followed by surgery. *BMC Cancer* 2017; 17 (1): 62. doi: 10.1186/s12885-017-3063-5. PMID: 28103913; PMCID: PMC5244588
 17. Okuda S, Ohuchida K, Shindo K, et al. Clinical impact of remnant lymphatic invasion on the recurrence of esophageal squamous cell carcinoma after esophagectomy with neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Lett* 2022; 24 (4): 337. doi: 10.3892/ol.2022.13457. PMID: 36039060; PMCID: PMC9404688
 18. Gao L, Hong ZN, Wu L, et al. Residual tumor model in esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant immunochemotherapy: Frequently involves the mucosa and/or submucosa. *Front Immunol* 2022; 13: 1008681. doi: 10.3389/fimmu.2022.1008681. PMID: 36569913; PMCID: PMC9780370
 19. Chao YK, Chang Y, Yeh CJ, et al. Characterization of residual tumours at the primary site in patients with a near pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer. *Br J Surg* 2016; 103 (13): 1874-1879. doi: 10.1002/bjs.10293. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27620361
 20. Verset L, Huberty V, Bourgeois V, et al. Immature squamous metaplasia of esophageal glands associated with squamous cell carcinoma. *Acta Gastroenterol Belg* 2022; 85 (2): 396-399. doi: 10.51821/85.2.8316. PMID: 35709785
 21. Rossen K, Thomsen HK. Ber-EP4 immunoreactivity depends on the germ layer origin and maturity of the squamous epithelium. *Histopathology* 2001; 39 (4): 386-389. doi: 10.1046/j.1365-2559.2001.01235.x. PMID: 11683939
 22. Tajima Y, Nakanishi Y, Tachimori Y, et al. Significance of involvement by squamous cell carcinoma of the ducts of esophageal submucosal glands. Analysis of 201 surgically resected superficial squamous cell carcinomas. *Cancer* 2000; 89 (2): 248-254. doi: 10.1002/1097-0142(20000715)89:2<248::aid-cncr7>3.0.co;2-q. PMID: 10918152
 23. Braxton DR, Nickleach DC, Liu Y, et al. Necrotizing sialometaplasia-like change of the esophageal submucosal glands is associated with Barrett's esophagus. *Virchows Arch* 2014; 465 (2): 135-43. doi: 10.1007/s00428-014-1590-x. Epub 2014 May 27. PMID: 24863247; PMCID: PMC4868088

24. Shapiro J, ten Kate FJW, van Hagen P, et al. Residual esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy frequently involves the mucosa and submucosa. *Ann Surg* 2013; 258 (5): 678-689. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a6191d (17)
25. Hagi T, Makino T, Yamasaki M, et al. Pathological regression of lymph nodes better predicts long-term survival in esophageal cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. *Ann Surg* 2022; 275 (6): 1121-1129. doi: 10.1097/SLA.0000000000004238. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32910622; PMCID: PMC10060043
26. CROSS Study Group, Eyck BM, van Lanschot JJB, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Jun 20;39(18):1995-2004. Epub 2021 Apr 23. doi: 10.1200/JCO.20.03614
27. Soror T, Kho G, Zhao KL, et al. Impact of pathological complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *J Thorac Dis* 2018; 10 (7): 4069-4076. doi: 10.21037/jtd.2018.06.85. PMID: 30174850; PMCID: PMC6106005
28. Lin JW, Hsu CP, Yeh HL, et al. The impact of pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of esophagus. *J Chin Med Assoc* 2018; 81 (1): 18-24. doi: 10.1016/j.jcma.2017.08.007. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29066057
29. Bailey SH, Bull DA, Harpole DH, et al. Outcomes after esophagectomy: A ten-year prospective cohort. *Ann Thorac Surg* 2003; 75 (1): 217-222; discussion 222. doi: 10.1016/s0003-4975(02)04368-0. PMID: 12537219
30. Djävrv T, Lagergren J, Blazebey JM, Lagergren P. Long-term health-related quality of life following surgery for oesophageal cancer. *Br J Surg* 2008; 95 (9): 1121-1126. doi: 10.1002/bjs.6293. PMID: 18581441
31. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2016; 374 (15): 1444-1454. doi: 10.1056/NEJMoa1514493. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27007578
32. Maas M, Beets Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (35): 4633-4640. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7176
33. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17 (2): 174-183. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26705854
34. Shiozaki H, Sudo K, Xiao L, et al. Distribution and timing of distant metastasis after local therapy in a large cohort of patients with esophageal and esophagogastric junction cancer. *Oncology* 2014; 86 (5-6): 336-339. doi: 10.1159/000360703. Epub 2014 Jun 7. PMID: 24925190; PMCID: PMC4105702
35. Tohme S, Simmons RL, Tsung A. Surgery for cancer: A trigger for metastases. *Cancer Res* 2017; 77 (7): 1548-1552. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1536. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28330928; PMCID: PMC5380551
36. Park J, Yea JW, Oh SA, Park JW. Omitting surgery in esophageal cancer patients with complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2021; 16 (1): 219. doi: 10.1186/s13014-021-01947-7. PMID: 34775988; PMCID: PMC8591817
37. Castoro C, Scarpa M, Cagol M, et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the thoracic oesophagus: Is surgery always necessary? *J Gastrointest Surg* 2013; 17 (8): 1375-1381. doi: 10.1007/s11605-013-2269-3. PMID: 23797888
38. Taketa T, Correa AM, Suzuki A, et al. Outcome of trimodality-eligible esophagogastric cancer patients who declined surgery after preoperative chemoradiation. *Oncology* 2012; 83 (5): 300-304. doi: 10.1159/000341353. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22964903; PMCID: PMC3832345
39. Taketa T, Xiao L, Sudo K, et al. Propensity-based matching between esophagogastric cancer patients who had surgery and who declined surgery after preoperative chemoradiation. *Oncology* 2013; 85 (2): 95-99. doi: 10.1159/000351999. Epub 2013 Jul 16. PMID: 23860252
40. Sun Z, Zheng J, Xu X, et al. Comparison of clinical outcomes of conservative treatment and surgery for esophageal cancer patients who achieve a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2022; 10 (24): 1378. doi: 10.21037/atm-22-6186. PMID: 36660656; PMCID: PMC9843363

-
41. Versteijne E, van Laarhoven HW, van Hooft JE, et al. Definitive chemoradiation for patients with inoperable and/or unresectable esophageal cancer: Locoregional recurrence pattern. *Dis Esophagus* 2015; 28 (5): 453-459. doi: 10.1111/dote.12215. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24725186
42. Eyck BM, Onstenk BD, Noordman BJ, et al. Accuracy of detecting residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2020; 271 (2): 245-256. doi: 10.1097/SLA.0000000000003397. PMID: 31188203
43. Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2009; 249 (5): 764-767. DOI: 10.1097/sla.0b013e3181a38e9e. PMID: 19387328
44. van der Wilk BJ, Eyck BM, Doukas M, et al. Residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer: Locations undetected by endoscopic biopsies in the preSANO trial. *Br J Surg* 2020; 107 (13): 1791-1800. doi: 10.1002/bjs.11760. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32757307; PMCID: PMC7689829
45. Chao YK, Tsai CY, Chang HK, et al. A pathological study of residual cancer in the esophageal wall following neoadjuvant chemoradiotherapy: Focus on esophageal squamous cell carcinoma patients with false negative preoperative endoscopic biopsies. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (11): 3647-3652. doi: 10.1245/s10434-015-4412-8. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25672562
46. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): A prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol* 2018; 19 (7): 965-974. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30201-8. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29861116
47. Hipp J, Nagavci B, Schmoor C, et al. Post-neoadjuvant surveillance and surgery as needed compared with post-neoadjuvant surgery on principle in multimodal treatment for esophageal cancer: A scoping review. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (3): 429. doi: 10.3390/cancers13030429. PMID: 33561090; PMCID: PMC7865772
48. van der Zijden CJ, Lagarde SM, Hermus M, et al. A prospective cohort study on active surveillance after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: Protocol of Surgery As Needed for Oesophageal cancer-2. *BMC Cancer* 2023; 23: 327. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10747-z>

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

**ТЕЧНА БИОПСИЯ – НОВИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОЗА,
ПРОГНОЗА И ПРЕДИКЦИЯ**

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

доц. Милка Георгиева, гбн

Българско сдружение по патология

ТЕЧНА БИОПСИЯ – НОВИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОЗА, ПРОГНОЗА И ПРЕДИКЦИЯ

доц. Милка Георгиева, дбн

Българско дружество по патология

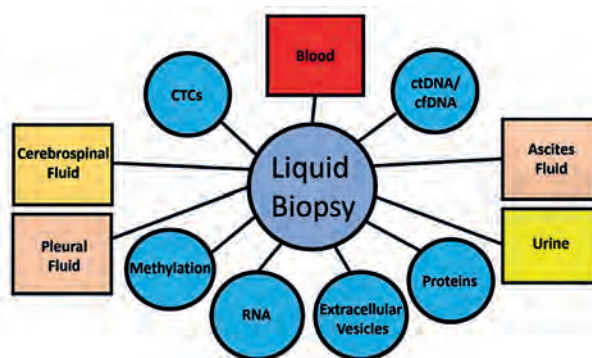
ОБЗОР

В този литературен обзор се разглеждат съществуващите и нови методи за течна биопсия (ТБ), които включват изолване на циркулиращи туморни клетки (ЦТК) и циркулираща туморна ДНК (цтДНК) от кръв на онкологични пациенти, както и приложения на тези изолирани фракции за детекция, прогноза и лечение на множество типове тумори.

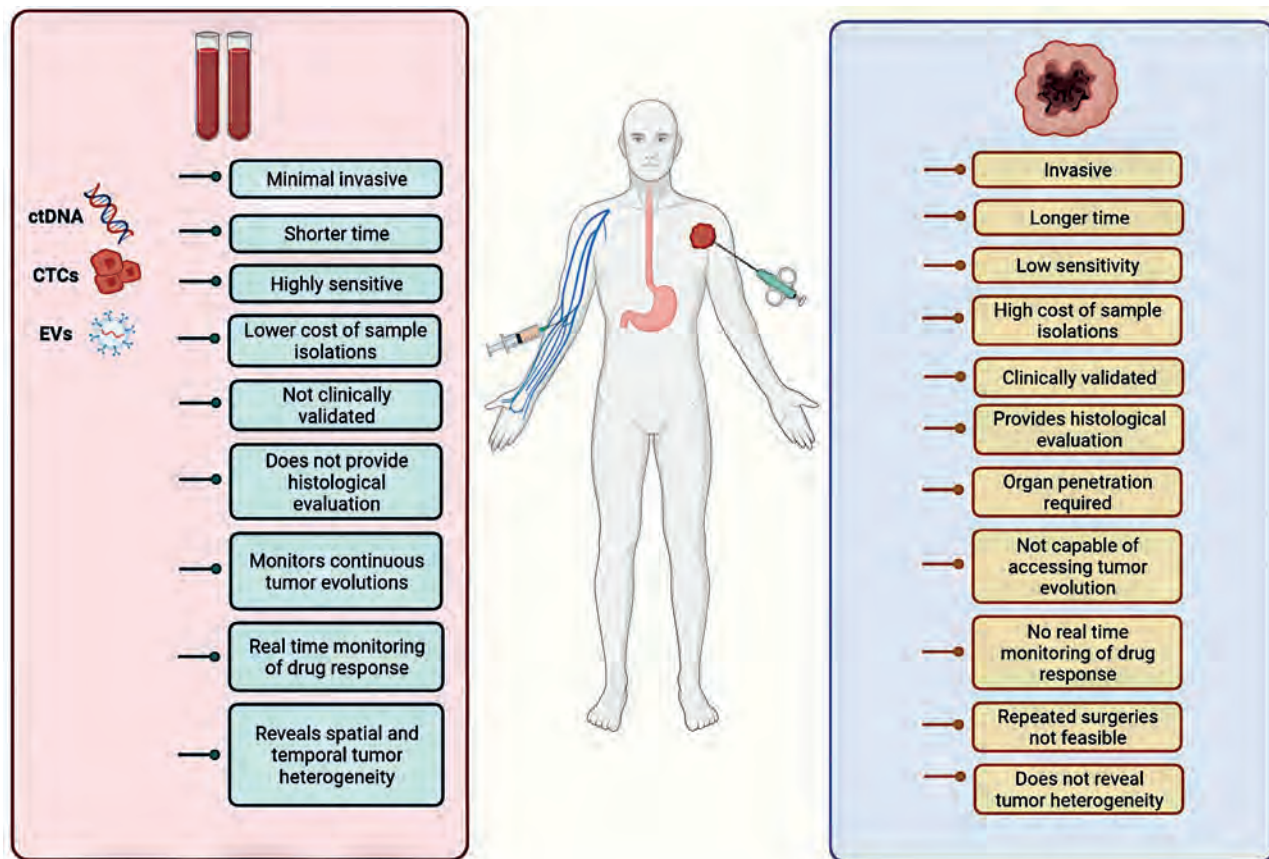
Увод

Течните биопсии са минимално инвазивна методология и осигуряват информация за туморите от телесни течности. Различни телесни течности могат да се биопсират и най-често се използва кръв.

Молекулярното туморно профилиране на отделни пациенти подобрява селекцията на терапии за персонализирано лечение, отговорите към терапия, детекцията на лекарствена резистентност и мониторинга на туморен рецидив. Стандартният метод за туморно профилиране първоначално включва получаване на резецирани туморни проби чрез инвазивна хирургия. При тези инвазивни процедури трудно се осигуряват качествени и в достатъчно количество туморни проби. В случаи на метастазиране са необходими множество биопсии, тъй като е трудно да се получи цялостен образ на тумора.^{1,2}



Фигура 1 Типове течни биопсии – най-често се използва кръв, но може и урина, цереброспинална течност, асцит, плеврална течност, откъдето се изолират ЦТК, цтДНК, РНК и цтДНК. Протеинова експресия и схеми на метилиране също се анализират с течни биопсии (адаптация по Nikanjam et al. *J Hematol Oncol* 2022; 15 (131): 1-14; <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01351-y>)



Фигура 2. Сравнение между традиционна тъканна биопсия и течната биопсия. Показани са предимствата на течните биопсии пред инвазивните хирургични методи, както и методите за вземане на проби, обикновено малки фрагменти тъкан при тъканни биопсии или кръв при течните биопсии, където се изследват цтДНК, ЦТК и туморни екзозоми (извънклетъчни мехурчета) (адаптация по Lone SN, et al. *Molecular Cancer* 202; 21 (79): 1-22; <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01543-7>)

Предвид предизвикателствата, свързани с тъканните биопсии, съвременната медицина се насочва все по-често към анализ на различните биологични течности, отколкото към туморни тъкани – т.нар. течна биопсия (ТБ). Течната биопсия анализира най-често кръвни проби, както и плеврални изливи, урина и цереброспинална течност.³ С използване на ТБ се повишава точността при диагноза, като лесно и неинвазивно се събират проби за многократни анализи по време на лечение.⁴ Много проучвания също използват вече ТБ при ранна детекция на тумори.⁵

Множество биомаркери се намират в циркулацията, като циркулиращи туморни

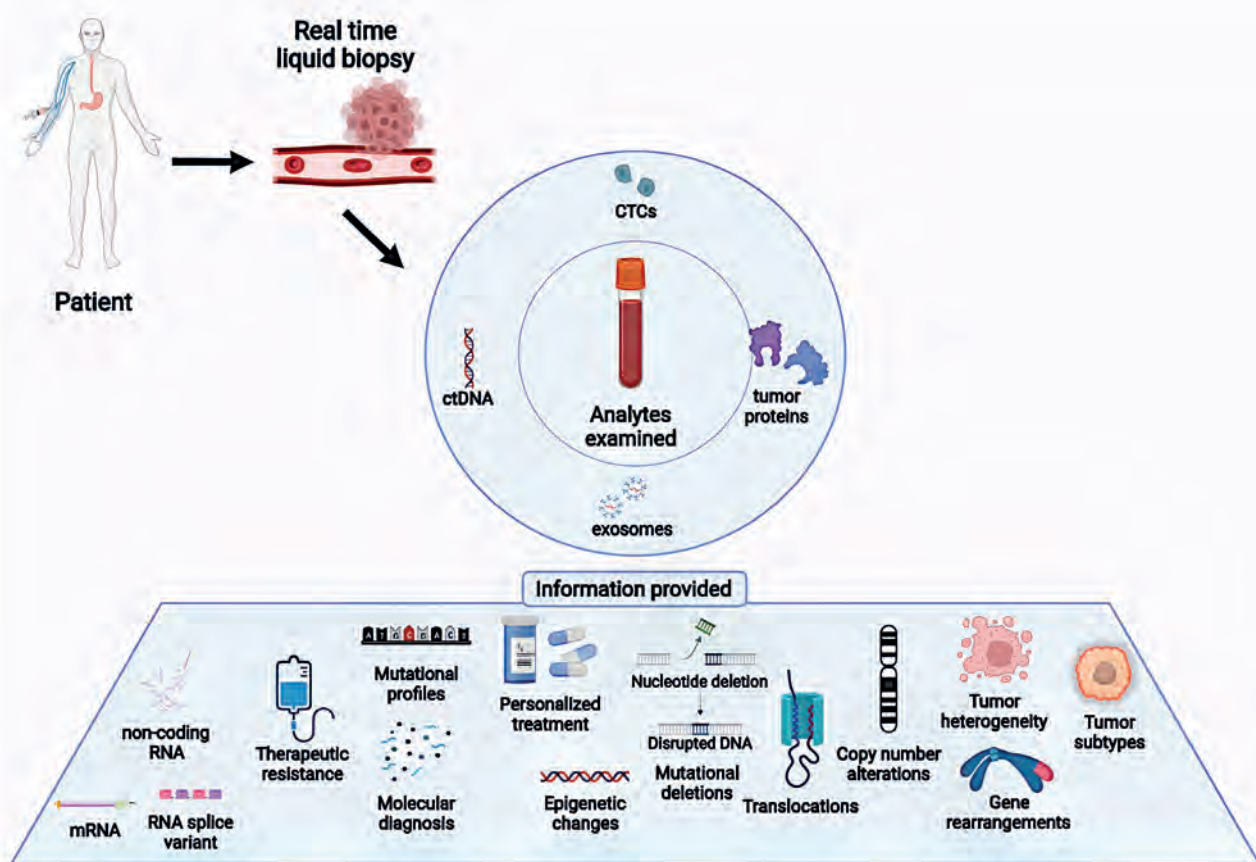
клетки (ЦТК), свободно циркулираща ДНК (сцДНК), особено циркулираща туморна ДНК (цтДНК), свободно циркулираща РНК (сцРНК) или екстрацелуларни мехурчета – екзозоми и техния товар, включващ нуклеинови киселини и протеини.⁶ Известно е, че цтДНК се освобождава от туморните клетки в кръвта и затова носи мутационния товар на оригиналния тумор.⁷ Счита се за неинвазивен биомаркер в реално време, който дава диагностична и прогностична информация преди, по време на терапия и при прогресия.⁸ Платформите за цтДНК различават тумор-свързаната ДНК от другите свободно циркулиращи ДНК-и чрез идентифициране на ДНК-мутации, епиге-

ТЕЧНА БИОПСИЯ – НОВИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОЗА, ПРОГНОЗА И ПРЕДИКЦИЯ

нетични промени и промени в брой копия на активиращи гени⁹, транскрипционно-протеомно профилиране¹⁰, метаболитно профилиране¹¹ и други тумор-специфични промени, действащи като активатори на туморното развитие и еволюция¹². Количествено определяне на нивата на цтДНК е надежден прогностичен маркер при няколко туморни локализации и е изследван като биомаркер за ранна диагностика на тумори, както и за насочване към терапия и проследяване. Наскоро детекцията на геномни промени при цтДНК е валидирана като предиктивен биомаркер за насочване към таргетна терапия и имунни чекпойнт инхибитори (ИЧИ).⁸

В систематичен обзор на *Al-Showbaki L et al., 2023*, е изследвано клиничното значение на промени във времето на нивата на

цтДНК в солидни тумори. Данните показват, че отговорите към различни видове терапии са свързани с различни схеми на промяна на цтДНК. Например пациенти с отговор към химиотерапия (ХТ) или дефинитивна хирургия показват начален и съществен спад в нивата на цтДНК, докато повлияните от лъчелечение (ЛЛ) и таргетна терапия (напр. EGFR тирозинкиназни инхибитори) показват малко по-различна схема с начално увеличаване на нивата на цтДНК, последвано от постоянен спад. Динамичните промени в нивата на цтДНК във времето и в отговор към терапия също дават прогностична информация. При авансирани солидни тумори намаляването на нивата на цтДНК в отговор на терапия с ИЧИ се свързва със съществено подобряване на



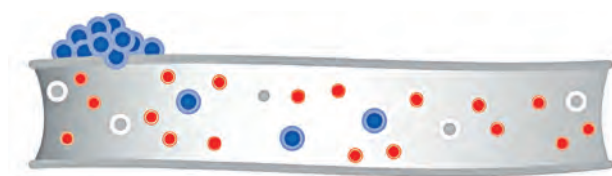
Фигура 3. Различни анализи, изолирани от кръвта при ТБ дават много и разнообразна информация за туморите. Всеки анализ има специфично приложение в туморната диагностика, мониторинг и лечение (адаптация по Lone SN, et al. *Molecular Cancer* 2022; 21 (79): 1-22; <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01543-7>)

резултата. Промяна на цтДНК е клинично валиден биомаркер за ранен отговор, който подпомага стратегии за деескалация на терапия с ИЧИ.¹³

Циркулиращи туморни клетки

Освобождават се от първичните тумори в тъканите, преминават през кръвоносната система, отговорни са за развитието на далечни метастатични или вторични тумори и не могат да бъдат детектирани от компютър-томография (КТ) или позитронноемисионна компютър-томография (ПЕТ/КТ). По отношение на брой процентът им в кръвта е доста малък – около 1 ЦТК на милион левкоцити.¹⁴

По отношение на морфологията формата на ЦТК варира в зависимост от стадия и/или типа тумор.¹⁵ Те се свързват с фибробласти, тромбоцити и други в агрегати, които се разпространяват до далечни места в тялото. Такива агрегати са протектирани от оксидативен стрес и околната имунна система.¹⁶ Имат огромно значение при детекция на тумори, като изместват инвазивните тъканни биопсии чрез лесно пробосъбиране, както и като източник на данни за състоянието на тумора в реално време. Нивата на ЦТК се променят много динамично, като отразяват състоянието на туморите много по-точно от обикновените кръвни биомаркери.^{17, 18} Известно е, че ЦТК са много добър индикатор за терапевтичен отговор – намалените им нива корели-



Фигура 4. ЦТК се отделят от първичния тумор и се пренасят в тялото от кръвта. Туморни клетки (●), еритроцити (●); левкоцити (●)

рат с по-добра преживяемост при карцином на гърда.¹⁹ Обещаващ биомаркер са за ранна диагноза при няколко типа тумори, като белодробни тумори например.²⁰ Установено е също, че ТБ с ЦТК може да разграничи бенигнени от малигнени белодробни лезии.²¹

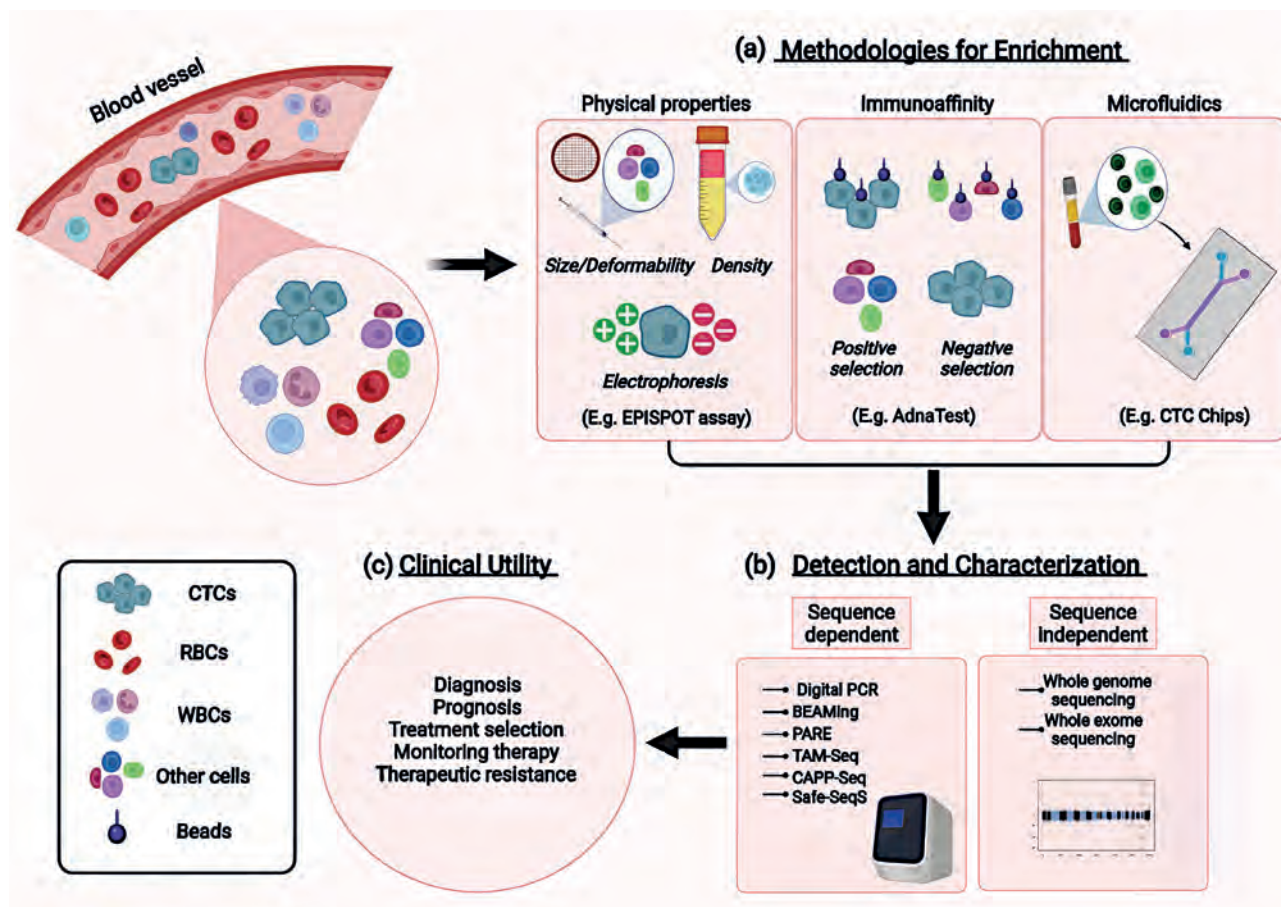
Технологии за изолиране на ЦТК от течни биопсии. Методите за изолиране на ЦТК са: имуногенност, позитивно обогатяване, негативно обогатяване и обогатяване, базирано на биофизични свойства (размер, плътност).²² Обогатяването чрез имуногенност е една от най-често използваните техники за изолиране на ЦТК. Клетките се хващат чрез специфични биомаркери, експресирани на клетъчната повърхност, и се закрепват на повърхността на уред или на магнитна субстанция. Липсва обаче универсален ЦТК-антиген, защото се експресират различни повърхностни маркери.²² При позитивно обогатяване на ЦТК се използват „топчета“, покрити с антитела, специфични за даден тип тумор и Real-time PCR за определяне на експресионната схема на клетките.²³ Също така ЦТК могат да се разделят по биофизични свойства, защото те обикновено са по-големи от другите клетки, което позволява техники на центрофугиране, микрофилтриране и диелектрофореза.^{24, 25}

За селектиране на ЦТК при различни типове тумори се използват микрофлуидни апарати.²⁶ Например апаратите CTC-Chip съдържат хиляди малки микропозиции, белязани с антитела, и се използват за хващане на ЦТК, носещи тумор-специфични антигени от кръвна проба.²⁷ Изброяването (енумерация) на ЦТК е лесен и предиктивен биомаркер с много приложения в онкологията за мониторинг и прогноза, за изследване на туморната хетерогенност и на прогресията на болестта в различни стадии.²⁸⁻³⁰ Изброяването се използва за оценка на риск от ранно развитие на (микро)метастази, как-

ТЕЧНА БИОПСИЯ – НОВИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОЗА, ПРОГНОЗА И ПРЕДИКЦИЯ

то и на терапевтичен отговор при авансирала болест и избор на терапия за различни типове първични и метастатични тумори. Детекция на 5 или повече ЦТК на 7.5 ml кръв при пациенти с метастатичен карцином на гърда (КГ) се свързва с прогресия на болестта.³¹ Увеличаващите се клинични доказателства дават основание на експертите да препоръчат използване енумерацията на ЦТК за стадирание на метастатичен КГ и

стратифициране на болестта в проспективни клинични проучвания.³² В препоръките на ASCO се отбелязва, че ЦТК могат да се използват за наблюдение на метастатични тумори по време и след терапия. Например намаляване броят на ЦТК след един цикъл химиотерапия показва повлияване на тумора, увеличена преживяемост без болест (ПББ) и увеличена обща преживяемост (ОП) при стадий III-IV.³³



Фигура 5. Преглед на технологиите за изолиране, детекция и клинично полза от ЦТК. Схематично илюстриране на различни методи за изолиране и детекция. Трябва ЦТК да се филтрират от останалите клетки в кръвта, като бели, червени кръвни клетки и други; (a) методи за изолиране и обогатяване, които се базират на размери, плътност на ЦТК, тенденция да се свързват с антитела и микрофлуидни свойства, които подпомагат филтрирането им от останалите клетки в проби от плазма или серум; (b) детекцията и характеризирането на ЦТК включва различни техники, използващи праймери, и това предполага предварителна информация за секвенциите (ваяво) или техники, базирани на секвениране (дясно); PARE: personalized analysis of rearranged ends; TAM-Seq: tagged amplicon deep sequencing; CAPP-Seq: персонализирано туморно профилиране чрез секвениране; Safe-SeqS: safe sequencing system; BEAMing: beads, emulsion, amplification & magneti; (c) приложения на ЦТК в клиничната онкология (адаптация по Lone SN, et al. *Molecular Cancer* 2022; 21 (79): 1-22; <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01543-7>)

Липсата на възпроизводимост и чувствителност на наличните досега технологични ограничава клиничното приложение на ЦТК. Необходимо е да бъдат преодолени някои ограничения като малък брой ЦТК в кръвта, контаминация с левкоцити и загуба на жизнеспособност на клетките при процеса на изолиране. Четири проучвания показват как тези ограничения са преодолени от нов, автоматизиран, лесен и точен метод за ЦТК анализи, което ще помогне за ускоряване на клиничните проучвания и приемането на ЦТК като рутинен биомаркер.³⁴⁻³⁷

Циркулираща туморна ДНК

По литературни данни цтДНК съставлява само 0.1-1.0% от общата сцДНК, чиито нормални нива в плазма са от 10-100 ng/ml.³⁸ Физиологични състояния, като възпаление или спортуване, увеличават нивата на сцДНК, като не винаги показват скрита малигненост. Освен това, нивата на цтДНК в плазма варират в зависимост от туморен товар, туморен стадий и терапевтичен отговор.³⁹ В допълнение на количественото определяне клиничното приложение в прецизираната медицина позволява и анализ на варианти на цтДНК в плазмата. Установено е, че цтДНК се различава по дължина от сцДНК, като са публикувани цтДНК фракции при онкологични пациенти от 20-50 нд, относително по-къси от сцДНК.⁴⁰

Технологии за детекция на цт/сцДНК. Сравнението на данни от няколко източника е все още голямо препятствие при клиничното приложение на цтДНК анализите, като методите на подготовка на пробите, изолиране и анализ на цтДНК още не са напълно стандартизирани и липсва консенсус за цялостния процес. Вариациите в качеството и количеството на цтДНК са пряко свързани с биологични промени на тумора, а не са артефакти от подготовката на пробите. Затова има изследвания, фоку-

сирани върху анализиране на ефекти от различни преаналитични фактори, като съсирване, ДНК от левкоцити и хемопоеични клетки⁴¹, ДНК активност от замразяване-размразяване на кръв⁴², време между вземане на кръв и анализ и температура⁴³ при анализа на цтДНК. Ограниченията, свързани с изолиране и анализ на много ниски нива на цтДНК, намаляват от непрекъснато развиващите се технологии.^{44, 45}

Съществуват два основни типа методи за цтДНК анализ: (1) таргетни методи, които се фокусират на специфични генини преустройства или мутации в определени геномни райони, действащи като горещи точки за вариации при даден туморен тип, и (2) нетаргетни методи, които дават по-широк анализ и мониторинг на туморния геном с информация за нуклеотидни промени, аберации в брой копия, хромозомни промени и други, без предварителни данни за молекулярни промени (Фиг. 5).

За оценка на цт/сцДНК се използват следните таргетни методи: групен дигитален PCR (ddPCR), TAm-Seq (tagged amplicon deep sequencing) и CAPP-Seq (cancer personalized profiling by deep sequencing). Методът на ddPCR е трета генерация PCR със забележителната чувствителност от 1-0.001%, осигурявайки идентифициране на редки мутации и точно изчисляване на варианти брой копия, но може да бъде използвана и за оценка на наличие на определени секвенци.⁴⁶⁻⁴⁹ Технологията включва разделяне на ДНК пробата (таргетна и фонова ДНК) на хиляди независими частици или групети. Таргетната секвенция се амплифицира с PCR във всеки групет като фракциите от позитивни и негативни групети се преброяват директно и дават абсолютна количествена оценка на таргетната проба.⁴⁹⁻⁵¹ Дигитален PCR е използван при пациенти с авансирал колоректален карцином (КРК), КГ, панкреасен карцином и

до голяма степен при пациенти с локализирана тумору.^{52, 53}

Създадени са голям брой NGS методи, които предлагат относително по-широк скрининг на геномни райони, заедно с по-добри резолюции при детекция на мутации при цтДНК проби.

CAPP-Seq идентифицира промени в цт/сцДНК чрез големи геномни библиотеки и секвенционни сигнатури от проби на индивидуални пациенти. Оценява статистически промени в тумора с определена ДНК олигонуклеотиди, за да намери специфични за пациента промени. Идентифицира множество мутации при пациенти със същия тип тумор, като инсерции, делеции, точкови мутации, варианти на брой копия и преустройства, но не може да детектира фузии; оценява също и туморна хетерогенност.^{47, 54}

Tam-Seq детектира цтДНК мутации в плазма с много ниски алелни честоти (~ 2%) и с висока чувствителност (~ 97%). Има висок секвенционен капацитет, намалено време и цена за секвениране и може да секвенира едновременно милиони ДНК-молекули. Въпреки това, за да работи методът, желаната секвенция трябва да бъде предварително определена.^{47, 55}

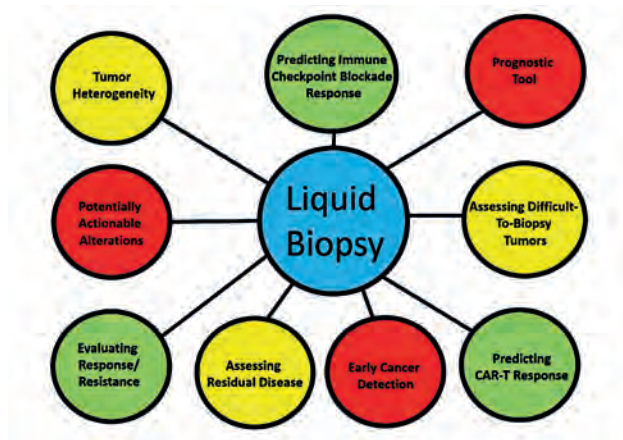
За разлика от таргетните методи, които се фокусират върху праймер-специфицирани секвенции, нетаргетните методи са относително по-всеобхватни при анализиране на туморния геном. Секвенирането на цял екзом (WES) определя и анализира всички налични туморни мутации и така идентифицира потенциални онкогени и тумор-супресорни гени. Чувствителността му обаче е по-ниска в сравнение с другите методи, защото включва екзомни промени. Характеризира се с ниска цена и висок капацитет.^{47, 56} Целогеномното секвениране (WGS) оценява целия туморен геном, определя известни и вредни промени, заедно с варианти с неизвестно значение (VUS). Има голям потенциал за оцен-

ка на всички туморни мутации, но е с ограничено гарантиране на качеството, етични проблеми, време и цена. Интерпретацията на резултатите е трудна извън специализираните центрове.^{56, 57}

WGBS-Seq е „златен стандарт“ при анализи на ДНК-метиране. Осъществява измерване на единичен цитозин с много голяма точност, но тъй като ДНК е с различни степени на деградация, този метод има ограничена чувствителност.^{58, 59}

Клинични приложения на ЦТК и сцДНК/цтДНК

- Оценка на активиращите молекулярни промени, критични за терапия с прецизираната медицина – цтДНК тестване за мутации в EGFR (за недребноклетъчен белодробен карцином), PIK3CA (за КГ) и гр.
- сцДНК/цтДНК дава ранни и динамични оценки на отговор и прогресия за лечение с ИЧИ, която може да се използва с образни изследвания за насочване към терапия. По-специално сцДНК е полезна при определяне дали пациентът има псевдо- или истинска прогресия.
- Статус на туморен мутационен товар (ТМВ) и микросателитна нестабилност (MSI), определени чрез течна биопсия, помага за предикция на отговор към ИЧИ.
- Серийна оценка на цтДНК и ЦТК показват ранна предикция на отговор и потенциална резистентност към таргетни терапии и химиотерапия, например мутации в *ESR1* показват резистентност към *apalisib* при пациенти с КГ; мутации в *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *MET*, *PIK3CA*, *ERBB2*, *FLT3*, *EGFR* и *MAP2K1* в цтДНК показват резистентност към таргетни терапии.



Фигура 6. Течните биопсии (сцДНК/цтДНК и ЦТК) имат много и разнообразни клинични приложения (адаптация по Nikanjam et al. *J Hematol Oncol* 2022; 15 (131): 1-14; <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01351-y>)

- Течните биопсии са прогностични маркери след оперативно лечение.
- Течните биопсии са метод за детектиране на минимална резидуална болест (МРБ) след терапия и риск от рецидив, като позволяват модифициране на терапията и избягване на свръхлечение.
- Течните биопсии имат потенциал за точна детекция на тумори в ранен стадий.
- Изследване на сцДНК има потенциал за ранна предикция на рецидив или прогресия и може серийно да се събира за мониторинг на отговор след Т-клетъчна терапия с химерен антигенен рецептор (CAR T-cell инфузия).⁶⁰

Заклучение

Необходими са още изследвания за оценка на клиничната полза от промени в нивата на цтДНК за стандартизиране на детекционните методи и за подобряване възпроизводимостта на резултатите. Това включва количествена оценка на разликите в чувствителността между наличните тестове, както и разлики в обхвата на детекция на тестовите платформи.

Литература

1. Hodson R. Precision medicine. *Nature* 2016; 537: S49-S49
2. Dumbrava EI, Meric-Bernstam F. Personalized cancer therapy-leveraging a knowledge base for clinical decision-making. *Molecular Case Studies* 2018; 4 (a001578): 1-9
3. Pantel K, Alix-Panabières C. Circulating tumour cells in cancer patients: Challenges and perspectives. *Trends Mol Med* 2010; 16: 398-406
4. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 472-484
5. Chan KA, Jiang P, Chan CW, et al. Noninvasive detection of cancer-associated genome-wide hypomethylation and copy number aberrations by plasma DNA bisulfite sequencing. *Proc Natl Acad Sci* 2013; 110: 18761-18768
6. Neumann MHD, Bender S, Krahn T, et al. Ctdna and ctcs in liquid biopsy-current status and where we need to progress. *Comput Struct Biotechnol J* 2018; 16: 190-195
7. Cheng F, Su L, Qian C. Circulating tumor DNA: A promising biomarker in the liquid biopsy of cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 48832-48841
8. Zhang Q, Luo J, Wu S, et al. Prognostic and predictive impact of circulating tumor DNA in patients with advanced cancers treated with immune checkpoint blockade. *Cancer Discov* 2020; 10: 1842-1853
9. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 531-548
10. Kim Y, Jeon J, Mejia S, et al. Targeted proteomics identifies liquid-biopsy signatures for extracapsular prostate cancer. *Nat Commun* 2016; 7: 1-10
11. Mayers JR, Wu C, Clish CB, et al. Elevation of circulating branched-chain amino acids is an early event in human pancreatic adenocarcinoma development. *Nat Med* 2014; 20: 1193-1198
12. Ma M, Zhu H, Zhang C, et al. Liquid biopsy – ctDNA detection with great potential and challenges. *Ann Transl Med* 2015; 3: 235
13. Al-Showbaki L, Wilson B, Tamimi F, et al. Changes in circulating tumor DNA and outcomes in solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *J Immunol Ther Cancer* 2023; 11 (e005854): 1-9. doi:10.1136/jitc-2022-005854

ТЕЧНА БИОПСИЯ – НОВИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОЗА, ПРОГНОЗА И ПРЕДИКЦИЯ

14. Young R, Pailler E, Billiot F, et al. Circulating tumor cells in lung cancer. *Acta Cytol* 2012; 56: 655-660
15. Parkinson DR, Dracopoli N, Petty BG, et al. Considerations in the development of circulating tumor cell technology for clinical use. *J Transl Med* 2012; 10: 1-20
16. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell* 2011; 20: 576-590
17. De Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6302-6309
18. Sefrioui D, Blanchard F, Toure E, et al. Diagnostic value of CA19. 9, circulating tumour DNA and circulating tumour cells in patients with solid pancreatic tumours. *Br J Cancer* 2017; 117: 1017-1025
19. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3483-3490
20. Ilie M, Hofman V, Long-Mira E, et al. Sentinel circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2014; 9 (e111597) 1-9
21. Mascalchi M, Maddau C, Sali L, et al. Circulating tumor cells and microemboli can differentiate malignant and benign pulmonary lesions. *J Cancer* 2017; 8: 2223-2229
22. Banko P, Lee SY, Nagygyorgy V, et al. Technologies for circulating tumor cell separation from whole blood. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 48-57
23. Ferreira MM, Ramani VC, Jeffrey SS. Circulating tumor cell technologies. *Mol Oncol* 2016; 10: 374-394
24. Hao SJ, Wan Y, Xia YQ, et al. Size-based separation methods of circulating tumor cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2018; 125: 3-20
25. Chen H, Zhang Z, Wang B. Size- and deformability-based isolation of circulating tumor cells with microfluidic chips and their applications in clinical studies. *AIP Adv* 2018; 8: 12070-12079
26. Murlidhar V, Zeinali M, Grabauskiene S, et al. A radial flow microfluidic device for ultra-high-throughput affinity-based isolation of circulating tumor cells. *Small* 2014; 10: 4895-4904
27. Sequist LV, Nagrath S, Toner M, et al. The CTC-chip: an exciting new tool to detect circulating tumor cells in lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 281-283
28. Jiang Z, Li L, Zhang S, et al. Predictive value of CTCs biomarkers status in patients with metastatic breast cancer (MBC) receiving anti-HER2 therapy. *J Clin Oncol* 2014; 32 (15_suppl): 628-628
29. Li J, Han X, Yu X, et al. Clinical applications of liquid biopsy as prognostic and predictive biomarkers in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37 (1): 213-213
30. Toss A, Mu Z, Fernandez S, Cristofanilli M. CTC enumeration and characterization: moving toward personalized medicine. *Ann Transl Med* 2014; 2 (11): 108-108
31. Bidard F-C, Peeters DJ, Fehm T, et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15 (4): 406-414
32. Cristofanilli M, Pierga J-Y, Reuben J, et al. The clinical use of circulating tumor cells (CTCs) enumeration for staging of metastatic breast cancer (MBC): International expert consensus paper. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 134: 39-45
33. Liberko M, Kolostova K, Bobek V. Essentials of circulating tumor cells for clinical research and practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88 (2): 338-356
34. Wang X, Jaimes M, Gu H, et al. Cell by cell immuno- and cancer marker profiling of non-small cell lung cancer tissue: Checkpoint marker expression on CD103 + CD4 + T-cells predicts circulating tumor cells. homeostasis. *Trans Oncol* 2021; 14: 100953
35. Gogoi P, Sepehri S, Zhou Y, et al. Development of an automated and sensitive microfluidic device for capturing and characterizing circulating tumor cells (CTCs) from clinical blood samples. *PLoS One* 2016; 11 (1): e0147400; 1-9
36. Horimoto Y, Tokuda E, Murakami F, et al. Analysis of circulating tumour cell and the epithelial mesenchymal transition (EMT) status during eribulin-based treatment in 22 patients with metastatic breast cancer: a pilot study. *J Transl Med* 2018; 16 (1): 287-296
37. Nakasato T, Kusaka Ch, Ota M, et. al. A novel, circulating tumor cell enrichment method reduces ARv7 false positivity in patients with castration-resistant prostate cancer. *Diagnostics* (Basel) 2020; 10 (3): 151-160. doi: 10.3390/diagnostics10030151

-
38. Fleischhacker M, Schmidt B. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer – a survey. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1775: 181-232
39. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008; 14: 985-990
40. Underhill HR, Kitzman JO, Hellwig S, et al. Fragment length of circulating tumor DNA. *PLoS Genet* 2016; 12: e10061627: 1-24
41. Chan KA, Yeung S-W, Lui W-B, Rainer TH, Lo YD. Effects of preanalytical factors on the molecular size of cell-free DNA in blood. *Clin Chem* 2005; 51: 781-784
42. Barra GB, Santa Rita TH, de Almeida VJ, et al. EDTA-mediated inhibition of DNases protects circulating cell-free DNA from ex vivo degradation in blood samples. *Clin Biochem* 2015; 48: 976-981
43. Parpart-Li S, Bartlett B, Popoli M, et al. The effect of preservative and temperature on the analysis of circulating tumor DNA. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2471-2477
44. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 531-548
45. Han X, Wang J, Sun Y. Circulating tumor DNA as biomarkers for cancer detection. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2017; 15: 59-72
46. Zhang BO, Xu CW, Shao Y, et al. Comparison of droplet digital PCR and conventional quantitative PCR for measuring EGFR gene mutation. *Exp Ther Med* 2015; 9: 1383-1388
47. Li H, Jing C, Wu J, et al. Circulating tumor DNA detection: a potential tool for colorectal cancer management. *Oncol Lett* 2019; 17: 1409-1416
48. Diehl F, Li M, Dressman D, et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 16368-16373
49. Holm M, Andersson E, Osterlund E, et al. Detection of KRAS mutations in liquid biopsies from metastatic colorectal cancer patients using droplet digital PCR, Idylla, and next generation sequencing. *PLoS One* 2020; 15: e0239819; 1-13
50. Perakis S, Speicher MR. Emerging concepts in liquid biopsies. *BMC Med* 2017; 15: 1-12
51. Parsons BH. Circulating plasma tumor DNA. Novel biomarkers in the continuum of breast cancer. *Anticancer Res* 2016; 36 (6): 3224-3231
52. Bettgowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early-and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014; 6: 224ra24; 1-25
53. de Kock R, van den Borne B, Youssef-El Soud M, et al. Therapy monitoring of EGFR-positive non-small-cell lung cancer patients using ddPCR Multiplex Assays. *J Mol Diagn* 2021; 23: 495-505
54. Newman AM, Bratman SV, To J, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med* 2014; 20: 548-554
55. Forshew T, Murtaza M, Parkinson C, et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. *Sci Transl Med* 2012; 4: 136ra168
56. Imperial R, Nazer M, Ahmed Z, et al. Matched whole-genome sequencing (WGS) and whole-exome sequencing (WES) of tumor tissue with circulating tumor DNA (ctDNA) analysis: Complementary modalities in clinical practice. *Cancers* 2019; 11: 1399-1408. <https://doi.org/10.3390/cancers11091399>
57. McGuire AL, Caulfeld T, Cho MK. Research ethics and the challenge of whole-genome sequencing. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 152-156
58. Wardenaar R, Liu H, Colot V, et al. Evaluation of MeDIP-chip in the context of whole-genome bisulfite sequencing (WGBS-seq) in Arabidopsis. *Methods Mol Biol* 2013; 1067: 203-224
59. Hon GC, Hawkins RD, Caballero OL, et al. Global DNA hypomethylation coupled to repressive chromatin domain formation and gene silencing in breast cancer. *Genome Res* 2012; 22: 246-258
60. Nikanjam et al. Liquid biopsy: current technology and clinical applications. *J Hematol Oncol* 2022; 15 (131): 1-14; <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01351-y>

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

**ЧУВСТВИТЕЛНОСТ НА ХЕМАТОЛОГИЧНИ
МАРКЕРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА
ХРАНОПРОВОД**

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

проф. д-р Маргарита Генова, дм
проф. д-р Георги Балаценко, дм

Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания,
София

ЧУВСТВИТЕЛНОСТ НА ХЕМАТОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

проф. д-р Маргарита Генова, дм
проф. д-р Георги Балаценко, дм

Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания, София

ОБЗОР

Карциномът на хранопровод (КХ) е агресивен тумор и нерядко фатално заболяване. Персонализираният терапевтичен подход изисква комплексна оценка на различни фактори, имащи отношение към клиничния ход на заболяването, очаквания терапевтичен отговор и цялостната прогноза. През последните години се наблюдава нарастващ интерес към отклоненията в абсолютния брой или функционалните особености на отделни клетъчни популации на кръвта, установени при рутинни лабораторни изследване – брой и размери на еритроцити и тромбоцити, неутрофили, моноцити, лимфоцити, както и комбинации, включващи съотношенията неутрофили/лимфоцити, тромбоцити/лимфоцити и лимфоцити/моноцити. Тези показатели предоставят ценна информация за системния възпалителен статус и имунния отговор при пациентите. Предварителни резултати от редица проучвания отчетливо демонстрират не само асоциация между промени в отделни клетъчни популации на кръвта с някои биологични особености на тумора, но и изразена прогностична значимост. Същевременно липсва единен подход при определяне на критичните стойности на показателите, дефиниращи подгрупи с неблагоприятна прогноза. Отделните проучвания се различават по подбор и размер на изследваната популация и по прилагано лечение. Това рефлектира върху получените резултати по отношение на взаимовръзки с обща преживяемост (ОП), преживяемост без прогресия (ПБП) или рецидив (ПБР) или карцином-специфична преживяемост (КСП). Поради тези причини засега нито един от проучваните хематологични биомаркери не е включен в съвременните препоръки за избор на лечебен план и вземане на клинични решения. Необходими са допълнителни изследвания за изграждане на практически приложим алгоритъм за оптималното им приложение, включително и в комбинация с останалите клинични и патологични прогностични и предиктивни фактори.

Увод

Карциномът на хранопровода (КХ) е едно от често срещаните онкологични заболявания, заемащо 7-мо/8-мо място по честота и е 6-та по честота водеща причина за смърт, свързана със злокачествено заболяване.¹ Честотата на КХ варира в широки граници в отделните страни, с разлики, достигащи до 60 пъти², като в България тя е 2.8/100 000 жители.³ Заболяването протича агресивно, с бърза прогресия и ранно метастазиране, като средната 5-годишна обща преживяемост (ОП) е около 20%. Неблагоприятната прогноза при КХ се свързва с късното му диагностициране поради отсъствие на каквито и да е симптоми, докато заболяването не напредне. Когато се появят характерните дисфагия, одинофагия, анемия или загуба на тегло, КХ често е вече в напреднал стадий.⁴ Независимо от подобрените терапевтични възможности, като цяло резултатите от лечението на заболяването не са задоволителни, което обуславя необходимост от търсене на ефективни маркери с прогностична и предиктивна значимост, които да позволят персонализиран подход при определяне на терапевтична стратегия.⁵

Фактори, свързани с клиничния ход на заболяването

Многобройни различни фактори са от значение за клиничния ход на заболяването и цялостната прогноза, между които с изразена практическа значимост са:

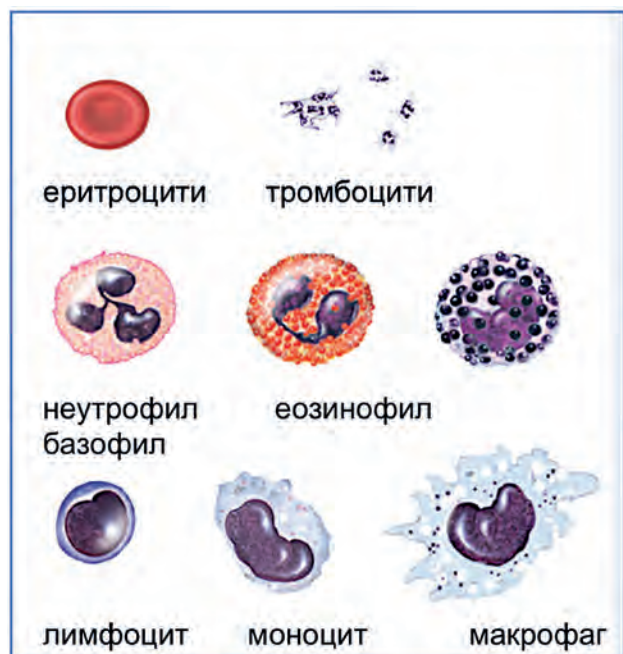
(1) Фактори, асоциирани със самия тумор: стадий, хистологичен вариант (плоскоклетъчен карцином или аденокарцином), степен на малигненост, генетични и молекулярни особености, локализация и резектабилност на тумора;

(2) Вид и обем на провежданата терапия;

(3) Фактори, асоциирани с конкретния пациент: пърформанс статус (PS), възраст, общо състояние и други⁶, както и тези, отразяващи свързаното с карцинома системно възпаление, за което се смята, че има съществена роля за клиничния ход и цялостната прогноза.

През последните години редица проучвания очертават концепцията, че хроничното възпаление може да повлияе в значителна степен както появата, така и прогресията на заболяването посредством въздействие върху ДНК увредата, клетъчната пролиферация, миграцията, инвазията, метастазирането, ангиогенезата и други.⁷ Смята се, системният възпалителен отговор е свързан с имунни и коагулационни процеси, въпреки че точните механизми, които са в основата на този отговор, както и взаимодействието между коагулация, възпаление и карциногенеза остават неясни. Редица хематологични параметри, самостоятелно или в комбинация помежду си имат непосредствено отношение към процесите на възпаление при КХ и са обект на многобройни проучвания, целящи да дадат отговор на въпроса доколко имат отношение с клиничния ход и цялостната прогноза.⁸

Към хематологични фактори с потенциална прогностична значимост се отнасят: брой на еритроцити, тромбоцити, неутрофили, моноцити, лимфоцити, както и комбинации, включващи съотношенията неутрофили/лимфоцити [neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR], тромбоцити/лимфоцити [platelet-to-lymphocyte ratio, PLR], лимфоцити/моноцити [lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR]. В тази насока също така се обсъждат и съотношението С-реактивен протеин/албумин [C reactive protein-to-albumin ratio, CAR], системен инфламационен индекс [systemic inflammation index, SII], прогностичен нутритивен индекс [prognostic nutritional



Фигура 1. Кръвни клетки (модификация по 2007, Terese Winslow, NCI's Dictionary)

index, PNI], Glasgow прогностичен скор [Glasgow Prognostic Score, GPS] и модифициран Glasgow прогностичен скор [modified Glasgow Prognostic Score, mGPS].

Еритроцитни показатели

Нива на хемоглобин, анемия. Анемията при злокачествени заболявания е най-честото съпътстващо хематологично нарушение, установявано към момента на диагнозата или в хода на клиничното протичане, като най-общо, при пациенти със солидни тумори, анемия се доказва в 30-50% от случаите.^{9, 10} Това е усложнение с мултифакторна етиология, което значително повлиява качеството на живот (КнЖ), ефективността на терапията и клиничния изход. Честотата му при злокачествени заболявания варира в широки граници в зависимост от: параметрите на лабораторните показатели и нивото на хемоглобина, използвани за дефиниране на състоянието; вида на конкретното заболяване и неговия стадий; възрастта на пациентите; момента на из-

следването – към диагноза или по време на клиничното протичане; вида и интензивността на прилаганото лечение.

Систематичен анализ на 60 проучвания показва 65% общо увеличение на риска от смърт при онкологични пациенти с данни за карциномна анемия (КА) в сравнение с индивиди без анемия.¹¹ Влиянието на анемията върху преживяемостта е свързано със забавяне или невъзможност за завършване на лечението, по-слаб отговор към цитотоксично лечение поради недостатъчни нива на кислород, активиране на фактори, индуцирани от хипоксия (HIFs), които се считат за основни регулатори на карциномна прогресия, резистентност към лъчелечение (ЛЛ) и химиотерапия (ХТ) посредством възходяща регулация на гени, участващи в ангиогенезата, имунно избягване и метаболитно препрограмиране на малигнени клетки.

Друг систематичен анализ за анемия при пациенти със злокачествени болести (с изключение на случаи, индуцирани от ХТ) установява положителна асоциация между КнЖ и нива на хемоглобин в 15 от 16 проучвания.¹² В допълнение, няколко проучвания показват, че лечението на КА определя значително подобрене на КнЖ, особено при пациенти с лека до умерена анемия.¹³ Може също да има и потенциал да подобри поносимостта и ефикасността на противотуморното лечение с възможно въздействие върху прогнозата.¹⁴

Липсват систематични и метаанализи, насочени специфично към КХ. Публикувани са няколко ретроспективни едноцентрови проучвания, които включват от 103 до 384 пациенти. Резултатите от тях (при унивариационен и мултивариационен анализ) насочват към значимо по-кратка преживяемост при случаи с анемия. Освен ретроспективния характер на тези серици, проблем представлява и прилагането на различни прагови стойности за дефиниране на

анемията. Едно от тези проучвания върху 348 пациенти, претърпели езофагектомия, показва тясна връзка между анемия и преоперативни трансфузии, но неблагоприятно въздействие върху преживяемостта се доказва само по отношение на степен на анемия и подкрепя тезата за придържане към рестриктивна трансфузионна практика.¹⁵ В друг ретроспективен анализ върху 103 пациенти, преминали първично ЛЛ, Zhang et al., 2014, демонстрират анемията като силно значим прогностичен фактор за 5-годишна ОП (HR 1.705; $p = 0.027$) и 5-годишна преживяемост без болест (ПББ) (HR 1.980; $p = 0.005$), независимо от TNM-стадия и статуса на лимфни възли.¹⁵

иновни киселини и патогени и по този начин регулират и модулират имунния отговор.¹⁶ Вътрешните компоненти на еритроцитите, като хемоглобин и хем, представляват важни аспекти на вродения имунитет, например способни са да генерират т.нар. реактивни кислородни радикали (ROS)¹⁷ или да активират toll-like receptor 4 (TLR4)¹⁸, като по този начин могат да модулират патологични възпалителни и автоимунни реакции, противотуморния имунитет, ангиогенезата и туморната прогресия. Това до голяма степен обяснява включването на показателя хемоглобин (Hb) в модели, отразяващи противотуморния имунитет.

Таблица 1. Функции на еритроцитите

“Канонични” функции
<ul style="list-style-type: none"> ■ транспорт на газове (O_2, CO_2) от белите дробове до тъканите ■ поддържане на системно киселинно/алкално равновесие.
“Неканонични” функции
<ul style="list-style-type: none"> ■ участие в контрола на метаболизма на азотен оксид и вазодилатация ■ редокс регулация ■ контрол на реологията на кръвта и вискозитета
Имунологични функции
<ul style="list-style-type: none"> ■ резервоар за хемокини ■ свързва ДНК ■ свързва патогени ■ освобождаване на хем/хемоглобин, свързване на липополизахариди (LPS) и генериране на ROS

Класическата представа за човешките еритроцити е като за обикновени преносители на кислород. Въпреки това нарастващ обем доказателства сочат, че тези клетки играят също така важна роля във вродената имунна система. Въпреки загубата на органи по време на еритропоеза и последваща неспособност да извършват транскрипция и трансляция, еритроцитите запазват способност да се свързват и взаимодействат с различни инфламаторни молекули, включително хемокини, нукле-

тивата на хемоглобина са компонент на т.нар. HALP Score [hemoglobin (g/L) × albumin (g/L) × lymphocytes (/L)]/platelets (/L)], който е предмет на няколко метаанализа, включително и при пациенти с КХ, и се утвърждава като нов прогностичен биомаркер, който подлежи на самостоятелно представяне.⁵ Показателят HALP е дефиниран като имуно-хранителен маркер, в който броят на тромбоцити и лимфоцити се разглеждат като индикатори за имунния статус, а нивата на албумин и Hb – като ин-

ЧУВСТВИТЕЛНОСТ НА ХЕМАТОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ ...

дикатори на хранителния статус, което е твърде опростено виждане за биологичната им роля, която безусловно включва и участие в имунологичните механизми на туморния растеж, метастазирание и прогресия.¹⁹

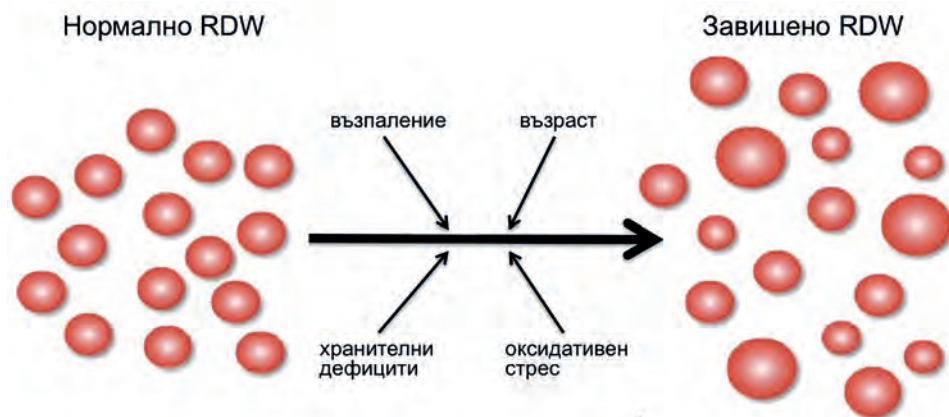
Индекс на разпределение на ширина на еритроцитите [red cell distribution width, RDW]. Отразява коефициента на вариация в големината и обема на еритроцити, като референтният интервал е около 11-15%. Смята се, че високи стойности на RDW се срещат при пациенти с активно възпаление и се асоциират с хипертензия, кардиометаболитна дисфункция и неоплазии. Съобщава се за връзка между RDW и освобождаването на инфламаторни маркери, между които IL-10, CD8+ T клетки, свръхпроизводство на TNF- α и IL-6 в туморната среда и др.²⁰

През последните години този достъпен клинично-лабораторен параметър, рутинно отчитан автоматично от лабораторните кръвни анализатори, се дискутира в контекста на множество клинични приложения, включително и че повишени стойности на RDW имат изразена неблагоприятна прогностична значимост при различни заболявания и са силен предиктор на смъртност, свързана с неоплазии в общата популация.²² Метаанализ на 49 проучвания, включващи 19790 индивиди, установява неблагоприятен ефект на високото ниво на RDW преди ле-

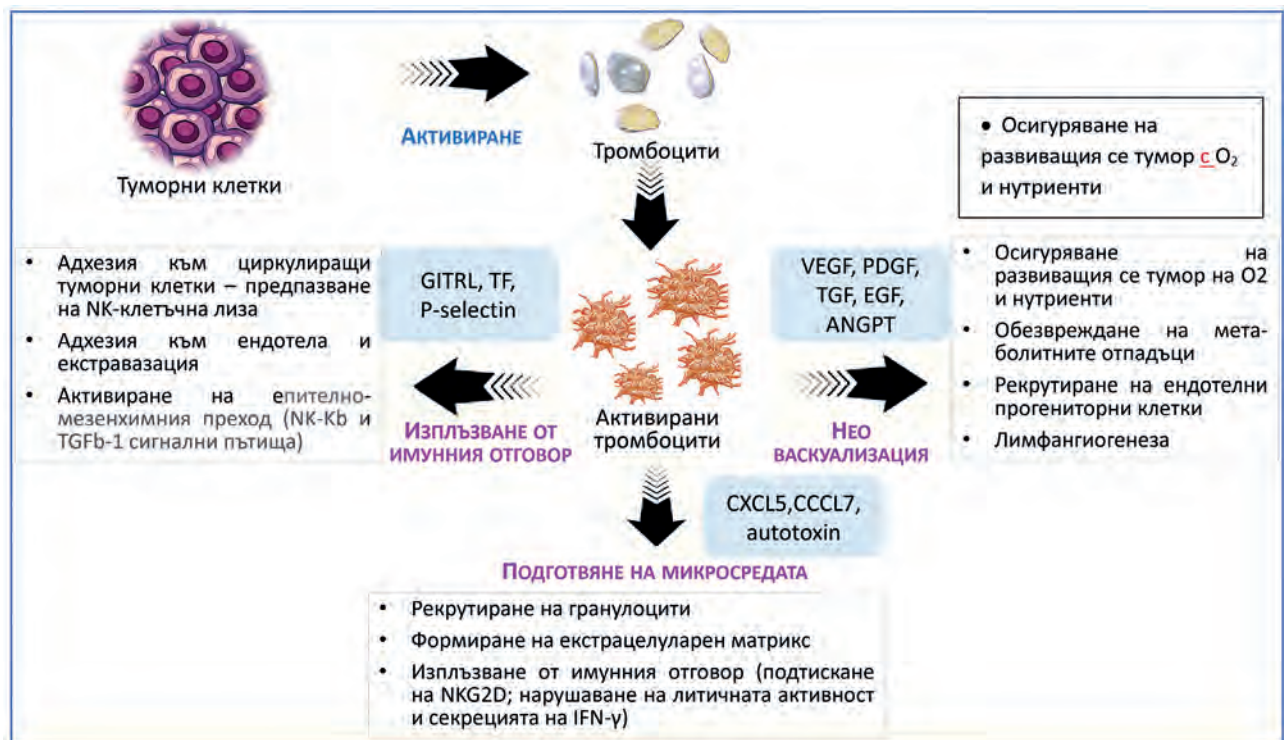
чение по отношение на ОП, ПББ, прогресия или рецидив при различни солидни тумори и хематологични неоплазии.²³

Данните в известните до момента проучвания за клинична значимост на RDW при пациенти с КХ са противоречиви. Ретроспективно проучване на КХ, включително и в ранен стадий, установява по-високи стойности на RDW в сравнение със здрави контроли. Високи нива на RDW са значимо асоциирани с по-напреднала възраст. Стойностите са достоверно по-високи след хирургично лечение в сравнение със стойности преди оперативна интервенция. В допълнение, при пациенти с ранен КХ по-високи стойности на RDW са асоциирани значимо с по-лоша ОП и ПББ.²⁴

Метаанализ, включващ 6 проучвания, обхващащи 3826 пациенти с КХ, не успява да докаже прогностична стойност на RDW и като цяло липсва асоциация между RDW и прогнозата – както по отношение на ОП, така и за карцином-специфична преживяемост (КСП) (HR 1.27; 95%CI 0.97-1.57, $p = 0.000$) или преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 1.42; 95%CI 0.96-1.88, $p = 0.000$). Подгрупов анализ на данните показва, че значима асоциация на повишени стойности на RDW и влошени ОП/СРП може да бъде намерена само при пациенти, при които RDW е > 13% (HR 1.45; 95%CI 1.13-1.76, $p = 0.000$), ко-



Фигура 2. Патолофизиологични механизми, причиняващи анизоцитоза (модификация по Giuseppe Lipri, 201821)



Фигура 3. Взаимодействия между тромбоцити и туморни клетки (модификация по Gkolfinopoulos et al., 202028)

гато броят на пациентите е ≤ 400 (HR 1.45; 95%CI 1.13-1.76, $p = 0.000$) и когато анализът е ретроспективен (HR 1.42; 95%CI 1.16-1.69, $p = 0.000$). Изводът от проучването е, че RDW на този етап не може да служи като индикатор за неблагоприятна прогноза при КХ, въпреки че би могъл да бъде полезен от клинична гледна точка при подходящи прагови (cut-off) стойности.²⁵

Тромбоцитни показатели

Тромбоцитите са най-малките, но много активни морфологични компоненти на кръвта. Произвеждат се от мегакариоцитите на костния мозък и при нормални условия са между $130-440 \times 10^9/L$. Обикновено се смятат за основна функционална единица на коагулационната система, но също така участват в протичането на възпалителни реакции, процеси на ангиогенеза, формиране на фиброза и в имунния отговор.

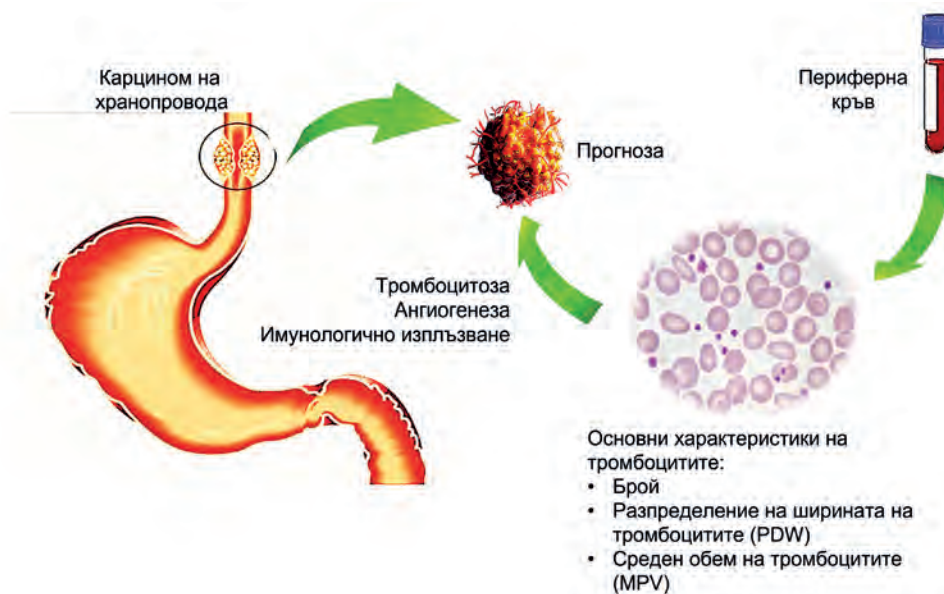
През последните години все повече проучвания показват, че тромбоцитите имат отношение и към появата и прогресията на различни тумори.²⁶ Взаимодействието между тромбоцити и туморни клетки е сложен и динамичен процес, включващ както физическа, така и биохимична комуникация. Смята се, че тромбоцитите участват в цялостния процес на туморна генеза и прогресия, като постоянно абсорбират и обогатяват специфичните за тумора вещества от циркулацията, поради което се наричат тумор-обучени тромбоцити (TEPs). Туморните клетки секретират цитокини, които допринасят за протромботична микро среда, включваща агрегация и активиране на тромбоцити. От своя страна, чрез секретиране на провъзпалителни и растежни фактори тромбоцитите играят важна роля в прогресията на рака и метастазите, тъй като възпалението е критичен компонент на прогресията на тумора. Някои от тези

ЧУВСТВИТЕЛНОСТ НА ХЕМАТОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ ...

въздействия включват: (а) предпазване на туморните клетки от действието на противотуморния имунитет посредством образуване на физическа бариера около тях или чрез освобождаване на разтворими фактори, които потискат имунния отговор; (б) стимулиране на ангиогенезата, необходима за растеж и метастазиране на тумора; (в) стимулиране на адхезията на туморни клетки към ендотела на кръвоносните съдове, улеснявайки инвазията им в други тъкани, и др.²⁷ В тази насока са проучвани различни аспекти на тромбоцитната физиология като прогностични или предиктивни биомаркери при различни солидни тумори, включително и при КХ.

Тромбоцитен брой. Някои проучвания показват, че тромбоцитният брой може да има клинична значимост при пациенти с КХ. Така например се съобщава, че този показател е значимо по-висок при аденокарцином на хранопровода (АКХ) в сравнение с плоскоклетъчен карцином (ПКХ) ($290 \pm 111 \times 10^9/L$ срещу $241 \pm 73 \times 10^9/L$; $p = 0.003$).²⁹ Тромбоцитоза се среща в около 20.2% от пациенти с ПКХ, по-често при мъже и не-

пушачи.³⁰ В няколко проучвания при КХ повишеният брой тромбоцити се асоциира с по-голям размер на тумора и по-дълбока инвазия, ангажиране на лимфни възли и наличие на далечни метастази. Някои автори установяват, че при тези пациенти често се срещат и повишени нива на CRP, левкоцити и серумна тимидин-фосфорилаза, а тромбоцитозата се явява неблагоприятен прогностичен фактор (HR 1.52; 95%CI 1.11-2.08, $p = 0.009$)³¹ и корелира с по-висока честота на смъртност спрямо тези с нормален тромбоцитен брой (HR 2.60, $p = 0.0013$)³². Данните в научната литература не са еднопосочни. Публикувани са и проучвания, според които наличието на тромбоцитоза не корелира с ОП и ПББ³³ и броят на тромбоцити няма прогностична значимост²⁹. Някои автори свързват неблагоприятната прогноза с намалени стойности на тромбоцити към момента на диагноза $< 150 \times 10^9/L$.³⁴ Кохортно проучване върху 112231 пациенти със злокачествени тумори, включително 1483 с КХ, демонстрира по-висока степен на КСС сред индивиди с висок брой на тромбоцити (HR 1.52; 95%CI 1.48-1.55) и по-ниска сред паци-



Фигура 4. Фактори, свързани с тромбоцити, имащи потенциална клинична значимост при пациенти с КХ [модификация по Ishibashi Y, et al., 202136]

енти с нисък тромбоцитен брой (HR 0.91; 95%CI 0.88-0.93). Формулира се предположение, че броят на тромбоцити може потенциално да се използва като мярка за стратификация на риск при пациенти с рак.³⁵

Среден обем на тромбоцити (mean platelet volume, MPV). Тромбоцитите се различават по своята функционална активност, а функцията им е свързана с техния размер. Новообразуваните и по-активните тромбоцити са по-големи от по-старите. С други думи, по-големите тромбоцити може да са по-млади и метаболитно и ензимно по-активни от по-малките; те агрегират по-лесно и могат да бъдат по-лесно стимулирани да освобождават химични медиатори. Това предполага, че по обема на тромбоцитите могат да се правят изводи за тяхното активиране. Нормалните стойности на MPV са от 7.4 до 10.4 fL.

Систематичен анализ на 83 проучвания, включващи 21034 пациенти с 12 различни злокачествени болести, включително и КХ, изследва възможна връзка между MPV и преживяемост, тежест на болестта и метастазиране. Идентифицирани са 5 проучвания, свързани с MPV и ПКХ, които включват 4258 пациенти; резултатите са разнопосочни както при пациенти с карцином в сравнение с контроли, така и по отношение на прогностична стойност. Две от проучванията документират повишен MPV при пациенти с КХ в сравнение с контроли, а едно проучване – намалени стойности. Резултатите са смесени по отношение на прогностична роля на MPV – в част от проучванията ниските стойности се асоциират с по-добра преживяемост, а в други – с авансирал стадий или неблагоприятна прогноза.³⁷ Поради ретроспективен характер на тези серии потенциалната прогностична роля на MPV следва да бъде доказана проспективно в допълнителни добре контролирани проучвания и върху по-големи пациентски кохорти.

Индекс на разпределение на ширината на тромбоцитите (platelet distribution width, PDW). Разпределението на ширината на тромбоцитите отразява вариабилността в размера на тромбоцитите и стандартно средно е около 13% (9-14%). Показателят PDW също се приема за маркер на тромбоцитната функция и активация.³⁸ Промени в големината на тромбоцитите се срещат при широк спектър от заболявания, включително и при неоплазии. Смята се, че увеличаване на размера на тромбоцитите е свързано с повишената им продукция и се асоциира с по-млада и по-реактивна субпопулация, като големите тромбоцити агрегират по-бързо, реагират по-силно на агонисти и са по-склонни да експресират фосфатидилсерин.³⁹ Съществуват данни, че при пациенти с ПКХ показателят PDW се очертава като важен прогностичен фактор. Повишени стойности на PDW ($\geq 13.4\%$) се срещат при 48.7% от пациентите и показват изразени асоциации с клинични и лабораторни показатели (включително с дълбочина на туморната инвазия, инфилтрация на нерви, наличие на метастази в лимфни възли и патологичен стадий), на базата на които се правят заключения за значимостта му като прогностичен маркер за агресивно заболяване. Съобщава се, че при пациенти, преминали оперативно лечение, повишени стойности на PDW са свързани с влошена ОП (HR 1.194; 95%CI 1.120-1.273, $p < 0.001$) и ПББ (HR 2.562; 95%CI 1.733-3.786, $p < 0.001$).⁴⁰ От друга страна, систематичен и метаанализ върху 3 проучвания не подкрепя данните за независима прогностичната значимост на PDW за ОП.³⁶

Левкоцитни показатели

Абсолютен лимфоцитен брой. Имунната система играе решаваща роля в развитието и прогресията на злокачествените заболявания, включително и на КХ. Лим-

ЧУВСТВИТЕЛНОСТ НА ХЕМАТОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ ...

фоцитите от периферна кръв са ключов компонент на имунната система и имат функция да медираат клетъчния имунитет срещу туморните клетки.⁴¹ При пациенти с КХ често се наблюдават количествени отклонения в броя на лимфоцити в периферна кръв, обикновено под форма на лимфоцитопения и/или като промени в отделни лимфоцитни субпопулации. Тези аномалии могат да влошат имунния отговор срещу тумора и да допринесат за прогресия на заболяването. В тази насока оценката на количествените отклонения в абсолютния лимфоцитен брой (АЛБ) може да осигури ценна информация за клиничния ход на заболяването и терапевтичния отговор при КХ, поради което са обект на задълбочени проучвания относно потенциалното им използване като прогностични маркери.

Редица наблюдения подкрепят идеята, че установяването на лимфоцитопения към момента на диагноза или в резултат на проведено лечение при КХ се асоциира с неблагоприятна прогноза. Независимо че механизмите, лежащи в основата на тази асоциация, остават до голяма степен неизяснени, все повече клинични данни показват, че нисък АЛБ е свързан с неблагоприятна прогноза на КХ.

Оперативното лечение е препоръчителен терапевтичен подход при пациенти с КХ, особено на тези с ранен стадий. Прогностичната стойност на предоперативната лимфоцитопения е проучена при пациенти с ПКХ, подложени на езофагектомия. Лимфоцитопения $< 1.0 \times 10^9/L$ е установена при 16.6% от случаите, като 5-годишната КСП е значимо по-ниска от тази при паци-

Таблица 2. Предиктивни фактори за лимфоцитопения и клинични последици при пациенти с КХ (модифицирана по Wang JL et al, 2021⁴¹)

Предиктивни фактори за лимфоцитопения при КХ	Вид на лимфоцитопения	Клинични последици
Големина на тумора Т-стадий Индекс на телесна маса Загуба на тегло Локализация и брой места на метастазиране Брой на левкоцити и неутрофили Съотношение неутрофили/лимфоцити Съотношение тромбоцити/лимфоцити Хирургическа анамнеза	Налична към момента на диагноза преди започване на лечение	По-лоша прогноза По-слаб терапевтичен отговор
Възраст Тютюнопушене Индекс на телесната маса Изходен абсолютен брой на лимфоцити Локализация на тумора Стадий III-IVA Хистология на аденокарцином Дефинитивно лъчехимиолечение Вид на химиотерапия Планиран таргетен обем (РТV) Метод на облъчване Доза на облъчване	Свързана с провеждано лечение	По-висока честота на рецидиви По-изразена хематологична токсичност

енти без лимфоцитопения (21.6% срещу 43.8%, $p = 0.004$).⁴²

Проучена е прогностичната значимост на лимфоцитопения при пациенти с КХ, третиран с лъчехимиолечение (ЛХЛ). В ретроспективно проучване са анализирани 504 пациенти с КХ в стадий I-III, лекувани с неоадювантно или дефинитивно ЛХЛ. Намаление на АЛБ до стойности съответно $< 1-0.8 \times 10^9/L$ (G1), $< 0.8-0.5 \times 10^9/L$ (G2), $< 0.5-0.2 \times 10^9/L$ (G3) и $< 0.2 \times 10^9/L$ (G4) е наблюдавано съответно в 2%, 12%, 59% и 27% от пациентите. Спадането на лимфоцитите до стойности $< 0.2 \times 10^9/L$ корелира със значимо по-кратка ОП и ПБП, съответно 2.8 и 1.1 години.⁴³

Сходни резултати съобщават и други автори. Анализирани са 189 пациенти с ПКХ, получили дефинитивно ЛЛ, комбинирано или не с ХТ. Медианният АЛБ преди лечение е $1.73 \times 10^9/L$, като лимфоцитопения $\leq 0.38 \times 10^9/L$, асоциирана с лечение, е установена при 58.2% от пациентите. Данните показват по-неблагоприятна ОП (HR 2.08; 95%CI 1.37-3.05, $p < 0.001$), ПБП (HR 1.69; 95%CI 1.18-2.43, $p = 0.0048$) и преживяемост без локален рецидив (ПБАР) (HR 1.81; 95%CI 1.20-2.70, $p = 0.0053$) при пациенти с изразена лимфоцитопения.⁴⁴

Съществуват наблюдения, че АЛБ е от значение както за ефикасността на палиативната ХТ от първа линия при метастатичен ПКХ, така и за проявите на токсичност. Въз основа на данни от 215 пациенти е установено, че лимфоцитопения $< 1 \times 10^9/L$ преди лечение се наблюдава при 19.1% от пациентите, като наличието ѝ се асоциира с по-ниска степен на терапевтичен отговор (СТО) към ХТ срещу тези с нормален АЛБ – съответно 22.2% срещу 38.8% ($p = 0.045$), по-висока честота на хематологична токсичност от степен 3-4 (46.3% срещу 31.0%, $p = 0.048$) и по-кратка ОП (8.2 срещу 12.7 месеца, $p = 0.020$).⁴⁵

Практически интерес представлява и динамиката в лимфоцитния брой в хода на лечение с ЛХЛ със/без последваща хирургическа интервенция. Тежка лимфоцитопения $< 0.2 \times 10^9/L$ по време на ЛХЛ е намерена в 38.9% от пациентите, като при съпоставка с пациенти с по-висок АЛБ лимфоцитопенията е независим прогностичен фактор по отношение на намалени 5-годишна ОП (35.4% срещу 51.8%, $p < 0.001$]; 5-годишна ПБП (30.1% срещу 40.7%, $p = 0.002$); 5-годишна ПБАР (31.9% срещу 45.4%, $p = 0.001$) и 5-годишна преживяемост без далечни метастази (ПБДМ) (34.2% срещу 46.3%, $p < 0.001$). Независимо че 53.8% от пациентите с лимфоцитопения възстановяват нивото на лимфоцити до $> 0.8 \times 10^9/L$, 5-годишната ОП в тази група е по-ниска от тази, в която АЛБ не е спаднал под $0.2 \times 10^9/L$ (36.6% срещу 51.9%, $p = 0.027$).⁴⁶

Брой и функционални характеристики на неутрофили. Редица проучвания показват повишен брой циркулиращи неутрофили при пациенти със злокачествени заболявания, особено в по-късните стадии. С увеличаване на туморния обем вероятността за освобождаване на различни фактори от тумора към периферията, които могат да повлияят биологията на неутрофилите, се увеличава. Все по-голям брой проучвания показват, че абсолютното количество на циркулиращи неутрофили е от клинично значение и може да предостави известни ползи като прогностичен биомаркер, включително при пациенти с КХ. Проучване на промяната в броя на неутрофили две седмици след оперативно лечение спрямо изходни стойности, определени в рамките на една седмица преди операция при пациенти с ПКХ, показва, че промени ≥ 2.60 са независим прогностичен маркер за ОП, особено при мъжки пол, възраст ≤ 60 години, при пациенти без съдова инвазия и без нервна инфилтрация срещу пациенти, при които промяната е < 2.60 .⁴⁷



Фигура 5. Неутрофилни гранулоцити във фракцията на полиморфонуклеарите (PMN) и миелоидни супресорни клетки (MDSC) във фракцията на мононуклеарите (MNC) в кръв от пациенти с карцином

Освен количествени, при онкологични пациенти настъпват и значителни функционални промени в циркулиращите неутрофили – нараства броят на незрели клетки, появяват се онкоспецифични програми за активиране. Освен това интра tumorните неутрофили претърпяват допълнително активиране спрямо периферните. Експанзията на неутрофили се съчетава с индукция на т.нар. неутрофили с ниска плътност, които имат сходни фенотипни и функционални свойства с миелоидните супресорни клетки (MDSC) – имуносупресивни и тумор-стимулиращи. Така взаимодействието е двупосочно и, от своя страна, води до промени в биологията на туморните клетки, прогресията и метастазирането.⁴⁸

Проучване върху 46 пациенти с панкреасен карцином, 60 – с КХ и 25 – със стомашен карцином установява, че увеличаване на процента на MDSC, установено в периферна кръв чрез флоуцитометрично изследване, се свързва с повишен риск от смърт, като нивата на MDSC са независим прогностичен фактор за преживяемост. Увеличение на процента на MDSC с една единица се свързва с 22% повишен риск от смърт (HR 1.22; 95%CI 1.06-1.41).⁴⁹

Брой и функционални характеристики на моноцитите. Моноцитите са друг съществен елемент на периферната кръв, който има отношение към поява и прогресия на злокачествени заболявания. Представяват мононуклеарни фагоцити – една от основните клетъчни популации на врогената имунна система, циркулиращи в кръвния поток и придвижващи се към тъканите в стабилно състояние и по време на възпаление. Те имат ключова роля в поддържането на тъканна хомеостаза, инициране и разпространяване на отговори на гостоприемник към патогени и контрол на имунния отговор преди да се стигне до прекомерно увреждане на тъканите.⁵⁰ Налице са комплексни и двупосочни взаимодействия между моноцити и туморни клетки при различни неоплазии. От една страна, моноцитите, като хетерогенна система от клетки, могат да въздействат върху различни аспекти на туморната биология. Отделни подгрупи могат да изпълняват функции, допринасящи както за толеранс, така и за антитуморен имунитет, включително фагоцитоза, секреция на туморицидни медиатори, насърчаване на ангиогенеза, ремоделиране на извънклетъчния матрикс, рекрутиране на лимфоцити и



Фигура 6. Моноцитна диференциация и функции при злокачествени тумори

диференциране в тумор-асоциирани макрофаги и дендритни клетки. Същевременно туморът създава среда, която въздейства върху развитието и фенотипа на моноцитите още преди пристигането им на мястото на тумора, в резултат на което циркулиращите моноцити показват редица функционални промени при неоплазии, между които придобиване на имуносупресивна активност и намалена реактивност към възпалителни стимули.⁵¹

През последните години различни проучвания съобщават за връзка между брой на моноцити и прогноза при някои солидни тумори. Метаанализ върху 104 проучвания, обхващащи 32229 пациенти, включително и 6 статии върху 1641 болни с КХ, установява, че повишен абсолютен моноцитен брой (АМБ) при прагови стойности, вариращи между 260-1000/mm³, може да корелира с неблагоприятни дългосрочни резултати при нехематологични неоплазии: по-кратка ОП (HR 1.615; 95%CI 1.475-1.768, $p < 0.001$), ПББ (HR 1.488; 95%CI 1.357-1.633, $p < 0.001$), ПБП (HR 1.533; 95%CI 1.342-1.751, $p < 0.001$) и КСП (HR 1.585; 95%CI 1.253-2.006, $p < 0.001$). Данните показват, че е по-вероятно повишен АМБ да се наблюдава при мъже и пациенти с анамнеза за тютюнопушене, свързан е с по-голяма дължина, обхваната

от тумора, и авансирал Т-стагий. В пет от проучванията, включващи 1293 пациента с КХ, повишеният АМБ има неблагоприятна прогностична стойност по отношение на ОП (HR 1.614; 95%CI 1.268-2.053, $p < 0.001$), като в три от статиите, включващи 1124 пациенти, е намерена корелация с ПББ (HR 1.331; 95%CI 1.077-1.643, $p < 0.002$). Прави впечатление, че отделните проучвания се различават по брой и структурата на изследваните пациенти, момента на изследване (преди стартиране на лечение; преди оперативно лечение), приета прагова стойност на АМБ, която варира до 4.5 пъти, както и по вид на провеждана терапия.⁵² Неблагоприятна прогностична значимост на АМБ $\geq 0.515 \times 10^9/L$, установен към момента на поставяне на диагноза, се съобщава и в ретроспективно проучване върху 145 пациенти с КХ по отношение на ПББ – 17.3 (95%CI 8.4-26.2) срещу 38.5 месеца (95%CI 28.8-48.1) при пациенти с $< 0.515 \times 10^9/L$.⁵³ В едноцентрово проучване върху 218 пациенти с ПКХ предоперативни нива на АМБ $\geq 0.42 \times 10^9/L$ определят по-кратка ОП (HR 1.547; 95%CI 1.088-2.200, $p = 0.015$), независимо от провеждане на пре- или постоперативно лечение.⁵⁴ От друга страна, анализът на АМБ при 686 пациенти с ПКХ, претърпели радикална операция без предоперативна терапия,

ЧУВСТВИТЕЛНОСТ НА ХЕМАТОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ ...

показва, че постоперативни нива на АМБ, по-високи от предоперативните, са по-добър прогностичен биомаркер за неблагоприятна ОП (HR 0.614; 95%CI 0.450-0.837, $p = 0.002$) и ПББ (HR 0.656; 95%CI 0.456-0.943, $p = 0.023$).⁵⁵ Оперативният стрес допълнително води до фенотипни и функционални промени в циркулиращите моноцити, например по-висока продукция на H_2O_2 и намалена HLA-DR-експресия ($20.5 \pm 5.5\%$ срещу $39.6 \pm 11.1\%$), асоциирани с по-висока честота на септични усложнения.⁵⁶

Клетъчни съотношения

Изследвания през последните години изясниха редица аспекти на ролята на хемопоетичните клетки за генеза, прогресия и метастазиране на тумори, включително и участието им в процеси на възпаление, имунна защита или толеранс. Възпалението има централна роля в патофизиологията на повечето злокачествени заболявания – индуцира туморогенеза като хроничен патологичен отговор на хронична инфекция, на имунни нарушения и на стареене при предразположени субекти. От своя страна, туморът предизвиква съществени нарушения на хемопоезата и много функционални и композиционни промени в имунната система като цяло. Това разбиране дава основание през последните години за интензивни проучвания на индекси, които свързват две лица на имунната система: вродения имунен отговор и адаптивния имунитет и отразяват баланса в имунната система.

Съотношение неутрофили/лимфоцити [neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)]. Този показател, изчислен като просто съотношение между брой на неутрофили и лимфоцити, измерени в периферна кръв, е биомаркер, който свързва две лица на имунната система: вродения имунен отговор, гължащ се на неутрофилите, и адаптивния имунитет, поддържан от лимфоцитите.



Фигура 7. Съотношения между имунни клетки в периферна кръв като потенциален биомаркер за прогностична и предиктивна оценка при злокачествени тумори (NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio, съотношение неутрофили/лимфоцити; PLR – platelet-to-lymphocyte ratio, съотношение тромбоцити/лимфоцити; LMR – lymphocyte-to-monocyte ratio, съотношение лимфоцити/моноцити)

Неутрофилите са отговорни за първата линия на имунен отговор на гостоприемник срещу патогени, имат важна регулаторна роля във вродения и адаптивния имунитет и са основни ефекторни клетки при системен възпалителен отговор. От друга страна, лимфоцитите са отговорни за адаптивния имунитет, осигурявайки антиген-специфичен отговор, и участват в имунологичния отговор към туморни клетки. По-ниско NLR обикновено се свързва с благоприятни прогностични фактори във всяка област на приложение, отразявайки запазен имунен баланс. Проблем към момента остава дефинирането на прагови стойности, съобразени с възраст и специфичен контекст на заболяването.⁵⁷

Първият систематичен анализ върху значението на NLR при пациенти с КХ е представен от *Yodying et al., 2016*, които обобщават данните от 7 ретроспективни проучвания с участие общо на 1540 пациенти; установена е връзка на изследвания маркер с туморната прогресия и преживя-

емостта на пациентите. Намерено е, че високи стойности на NLR (HR 1.40; 95%CI 1.08-1.81, $p = 0.01$) значимо са асоциирани със скъсена ОП, без обаче да е установено значима корелация с ПББ. Не е установена също така прогностична значимост на повишени стойности на NLR по отношение на ОП в подгрупа пациенти, получили дефинитивно хирургично лечение без неоадювантно АХЛ. Наблюдавана е значима асоциация между високи стойности на NLR с по-дълбока туморна инвазия и метастази в лимфни възли.³⁷ Сходни резултати съобщават и *Ishibashi et al., 2020*; въз основа на метаанализ на 10 ретроспективни проучвания, включващи 4551 пациенти с прагови стойности на NLR между 1.6 и 3.5, е установено, че по-високи стойности на NLR корелират с неблагоприятна ОП (HR 1.47; 95%CI 1.32-1.63, $p < 0.00001$).⁵⁸ В друг систематичен и метаанализ, включващ 20 проучвания и 6457 пациенти с КХ с прагови стойности на NLR между 1.7 и 5.0 (средно 3.2), отново се потвърждават данни, че високи нива на NLR са асоциирани с неблагоприятна прогноза и скъсена ОП (HR 1.78; 95%CI 1.46-1.93, $p < 0.00001$). Прогностичната значимост на NLR се запазва и в субанализите, включващи прилагани терапевтични подходи, хистология, момент на вземане на кръвна проба и използван подход за определяне на прагови стойности. Авторите препоръчват изследването на NLR не само към момента на диагноза, но и преди провеждане на хирургическо лечение, тъй като нивото е от значение за постоперативни усложнения.⁵⁹

В най-големия до момента метаанализ, обобщаващ данни от 33 проучвания с участие на 11039 пациенти с КХ, прогностичната значимост на NLR е анализирана при прагови стойности в отделните проучвания, вариращи между 1 и 5. Намерена е асоциация между по-високи стойности на NLR и по-кратка ОП (HR 1.39; 95%CI 1.23-1.54). Не-

благоприятната прогностична значимост се запазва и в субанализ след стратифициране на пациенти според страна, хистология, терапевтичен подход, големина на пробата и различни стойности при определяне на HR. Високи стойности на NLR допълнително корелират значимо със скъсени ПББ, ПБП, преживяемост без рецидив (ПБР) и КСП.⁶⁰

В друг метаанализ, чиято основна цел е цялостна оценка на прогностична и клинична значимост на NLR при пациенти с КХ, са анализирани 32 проучвания, обхващащи 8431 пациенти. Критичният праг на NLR варира в отделните проучвания между 1 и 51 като 15/32 визират стойност ≤ 2.5 , а останалите 17 – > 2.5 . Съобщава се, че повишено NLR се асоциира с неблагоприятна прогноза по отношение на ОП (HR 1.57; 95%CI 1.40-1.75, $p < 0.001$), КСП (HR 1.28; 95%CI 1.09-1.49, $p < 0.001$), ПБП (HR 1.45; 95%CI 1.29-1.72, $p < 0.001$) и ПББ (HR 1.58; 95%CI 1.27-1.97, $p < 0.001$). Установено е, че високо ниво на NLR е свързано с диференциация на тумора, големина, дълбочина на туморна инвазия, метастази в лимфни възли и клиничен стадий.⁶¹ Според авторите резултатите от този метаанализ показват, че повишена стойност на NLR може да предскаже неблагоприятна прогноза (ОП, КСП, ПБП и ПББ) и може да се използва като независим прогностичен фактор, но не трябва да се игнорират други значими прогностични фактори при КХ.

Съотношение тромбоцити/лимфоцити (PLR). Този показател включва изчислено съотношение на абсолютен тромбоцитен към абсолютен лимфоцитен брой в периферна кръв. Високи стойности на PLR отразяват намаляване на броя на тромбоцити или увеличаване на броя на лимфоцити. Доказано е, че туморни клетки индуцират синтеза на тромбоцит-стимулиращи фактори и броят на тромбоцити в периферната кръв може индиректно да показва висока или ниска туморна активност, а

броят на лимфоцити във формулата играе роля на индикатор на функцията на имунната система.⁶²

През последните години PLR се свързва с повишен риск от рецидив, агресивност и влошена прогноза при различни злокачествени заболявания. В първи систематичен и метаанализ за клинична значимост на PLR при КХ са включени 7 проучвания с 1540 пациенти, като в 4 от публикациите се съобщава за повишени нива на PLR, асоциирани със значимо влошена ОП (HR 1.59; 95%CI 1.14-2.21, $p = 0.006$). Съобщава се достоверна прогностична значимост на високи нива на PLR за ОП в подгрупа, преминала хирургическо лечение с потенциал за излекуване, без неоплавантно ЛХЛ (HR 1.85; 95%CI 1.50-2.28, $p < 0.00001$). Високи нива на PLR показват значима асоциация с дълбочина на туморна инвазия и наличие на метастази в лимфни възли.³⁶ Потенциалът на съотношението като прогностичен маркер за дългосрочен клиничен изход се очертава и в отделни проучвания на пациенти, преминали дефинитивно хирургично лечение, последвано от адювантна ХТ. Мултивариационен анализ потвърждава независимата му стойност както по отношение на 3- и 5-годишна ОП (HR 1.553; 95%CI 1.026-2.350, $p = 0.037$), така и по отношение на честота на постоперативни анастомотични течове, наблюдавани в 26.9% при пациенти с ниски стойности на PLR срещу 43.3% при високи стойности на показателя ($p = 0.027$).⁶³

Прогностична значимост на PLR за ОП е анализирана и в друг метаанализ, включващ 10 проучвания, който отбелязва значимата асоциация с влошена ОП. Въз основа на данни от 4 проучвания е анализирана и клинична значимост на тромбоцитния брой, ширина на разпределение на тромбоцити и среден тромбоцитен обем по отношение на ОП, без обаче да е намерена независима прогностична стойност.⁶⁴

Съотношение лимфоцити/моноцити (LMR). Показателят се изчислява като абсолютен лимфоцитен брой, разделен на абсолютен моноцитен брой. През последните години е обект на интензивни проучвания като нов хематологичен и възпалителен параметър. В някои проучвания се използва обратното съотношение – моноцити-към-лимфоцити (MLR), но принципът остава същият. Идеята се състои във факта, че моноцитите са в състояние да потиснат активирането на лимфоцитите и да засилят прогресията на тумора, а повишеният брой на моноцити може да стимулира туморогенеза и ангиогенеза чрез локално имунно потискане и стимулиране на туморна неоваскулогенеза. От друга страна, лимфоцитите имат важна роля в противотуморния имунен отговор както в кръвообращението, така и в туморната микросреда, като ниският брой лимфоцити може да е съществен фактор за недостатъчната имунологична реакция към тумора. Основателно може да се предположи, че ниско LMR, като лесно достъпен биомаркер за имунната система на пациента, може да е свързан с неблагоприятна прогноза при злокачествени заболявания⁶⁵, включително и при пациенти с КХ.

В систематичен и метаанализ за клинична значимост на LMR при ПКХ са включени 7 проучвания с 1701 пациенти. Установено е, че болни с ниски стойности на LMR имат влошена ОП (HR 0.67; 95%CI 0.58-0.78, $p < 0.001$) и ПБП (HR 0.67; 95%CI 0.50-0.92, $p = 0.01$). Ниски стойности на LMR корелират и с TNM-стагий (III-IV срещу I-II; HR 1.94; 95%CI 1.16-3.22, $p = 0.01$) и честота на рецидиви (да срещу не; HR 1.71; 95%CI 1.06-2.77, $p = 0.03$).⁶¹

Голяма част от проучванията демонстрират значение на предоперативните нива на съотношението, но следоперативната промяна, която отразява динамичната промяна на баланса между възпалителна и

имунна реакция, също се демонстрира като независим прогностичен фактор. В проучване върху 674 пациенти, преминали дефинитивно хирургично лечение, постоперативната промяна в LMR ≤ 1.59 достоверно се асоциира с по-лоша ОП ($p = 0.003$) и ПББ ($p = 0.008$), което се потвърждава и в мултивариационен анализ.⁶⁶ Освен по отношение на клиничен изход, биомаркерът може да предостави съществена информация и за риск от постоперативни усложнения. Проучване върху 285 пациенти с ранен КХ, подложени на ранна ендоскопска резекция, установява прогностична стойност на MLR за риск от постоперативна стриктура на хранопровода, като в групата със стриктура стойностите са достоверно по-високи от тези без стриктура ($p < 0.001$).⁶⁷

В контекста на новите терапии MLR се очертава като независим прогностичен фактор за ПБП и ОП при нелекувани неоперабилни пациенти с ПКХ, лекувани с химиотерапия⁶⁸ и с ЛХЛ⁶⁹. Изграждането на номограма на претерапевтични стойности на MLR в комбинация с клинични параметри и/или други имунологични индекси се очертава като надежден модел за прецизна прогностична оценка при определяне на индивидуален риск и лъчечувствителност.⁷⁰

Заклучение

През последните години многобройни проучвания очертават потенциална прогностична значимост на различни параметри на периферна кръв при пациенти с КХ и КГЕВ. Изследването за пълна кръвна картина е задължителен компонент от диагностичния алгоритъм и въпреки че това може да предостави лесен, бърз и полезен инструмент за прогнозиране на клиничния ход и отговора към терапията, има и редица ограничения, които следва да се вземат предвид и за момента ограничават рутинното използване на хематологични показатели

като прогностични/предиктивни биомаркери в клиничната практика. Част от проучванията са със сравнително малки извадки, което в някаква степен може да ограничи обобщаването на получените резултати. Възможна е вариабилност в резултатите от изследването на параметри на периферна кръв, свързана с разнообразни индивидуални фактори като възраст, пол, расова принадлежност и съпътстващи заболявания. Друг съществен проблем за клиничното им използване е отсъствието на стандартизиран подход при определяне на критичните прагови стойности на отделните клетъчни популации и вариациите в избора на момент за провеждане на изследването, затрудняващи сравняването на резултати от различни проучвания. От друга страна, независимо че изследването на параметри на периферна кръв предоставя полезна прогностична информация, те не винаги са надежден предиктор на резултати, тъй като многобройни други фактори, свързани със самия тумор, могат да имат съществена роля при определяне на прогнозата. Независимо от натрупани убедителни доказателства за връзка между отделни параметри на периферната кръв с биологията на КХ и с цялостната прогноза, отделните кръвни популации се намират в сложни комплексни и динамични взаимодействия, поради което очакването, че изследване на изолиран кръвен параметър ще осигури цялата необходима достоверна и сигурна прогностична информация, е прекалено оптимистично. Използването на “скорове” и съотношения между два или повече параметъра очертава един много по-успешен подход, но дори и те трябва да се използват в комбинация с други клинични фактори, за да се осигури по-цялостна прогностична оценка.

Към настоящия момент при пациенти с КХ и КГЕВ не се препоръчва клинична употреба на хематологични показатели и

техни съотношения, като NLR, PLR и LMR, с прогностична цел, освен в клинични проучвания. Необходими са допълнителни анализи, за да се даде отговор на описаните по-горе предизвикателства за включване на параметри на периферна кръв за определяне на цялостна терапевтична стратегия при КХ.

Литература

1. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: An eighth edition staging primer. *J Thorac Oncol* 2017; 12 (1): 36-42
2. Huang J, Koulaouzidis A, Marlicz W, et al. Global burden, risk factors, and trends of esophageal cancer: An analysis of cancer registries from 48 countries. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (1): 141
3. Заболяемост от рак в България 2016 и 2017. Български национален раков регистър, 2020, том XXVI, volume XXVI, 2020
4. Zhou X, Chen H, Zhang W, et al. Predictive value of routine blood test in patients with early esophageal cancer: A Matched Case-Control Study. *J Cancer* 2021; 12 (15): 4739-4744
5. Xu WY, Yang XB, Wang WQ, et al. Prognostic impact of the red cell distribution width in esophageal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (19): 2120-2129
6. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023; 21 (4): 393-422
7. Wu CC, Li SH, Lu HI, et al. Inflammation-based prognostic scores predict the prognosis of locally advanced cervical esophageal squamous cell carcinoma patients receiving curative concurrent chemoradiotherapy: A propensity score-matched analysis. *PeerJ* 2018; 6: e5655
8. Hirahara N, Matsubara T, Kawahara D, et al. Prognostic value of hematological parameters in patients undergoing esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2016; 21 (5): 909-919
9. Madeddu C, Gramignano G, Astaro G, et al. Pathogenesis and treatment options of cancer related anemia: Perspective for a targeted mechanism-based approach. *Front Physiol* 2018; 9: 1294
10. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, Filosto S. Anaemia in cancer: Pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000; 26 (4): 303-311
11. Schito L, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: Master regulators of cancer progression. *Trends Cancer* 2016; 2 (12): 758-770
12. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: A review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2003; 14 (4): 511-519
13. Calabrich A, Katz A. Management of anemia in cancer patients. *Future Oncol* 2011; 7 (4): 507-517
14. Busti F, Marchi G, Ugolini S, et al. Anemia and iron deficiency in cancer patients: Role of iron replacement therapy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11 (4): 94
15. Zhang F, Cheng F, Cao L, et al. A retrospective study: the prevalence and prognostic value of anemia in patients undergoing radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 244
16. Anderson HL, Brodsky IE, Mangalmurti NS. The evolving erythrocyte: Red blood cells as modulators of innate immunity. *J Immunol* 2018; 201 (5): 1343-1351
17. Bahl N, Du R, Winarsih I, et al. Delineation of lipopolysaccharide (LPS)-binding sites on hemoglobin: from in silico predictions to biophysical characterization. *J Biol Chem* 2011; 286 (43): 37793-37803
18. Figueiredo RT, Fernandez PL, Mourao-Sa DS, et al. Characterization of heme as activator of Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 2007; 282 (28): 20221-20229
19. Chen XL, Xue L, Wang W, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: A retrospective cohort study. *Oncotarget* 2015; 6 (38): 41370-41382
20. Miyamoto K, Inai K, Takeuchi D, et al. Relationships among red cell distribution width, anemia, and interleukin-6 in adult congenital heart disease. *Circ J* 2015; 79 (5): 1100-1106

21. Lippi G, Turcato G, Cervellin G, Sanchis-Gomar F. Red blood cell distribution width in heart failure: A narrative review. *World J Cardiol* 2018; 10 (2): 6-14. doi: 10.4330/wjc.v10.i2.6
22. Montagnana M, Danese E. Red cell distribution width and cancer. *Ann Transl Med* 2016; 4 (20): 399
23. Wang PF, Song SY, Guo H, et al. Prognostic role of pretreatment red blood cell distribution width in patients with cancer: A meta-analysis of 49 studies. *J Cancer* 2019; 10 (18): 4305-4317
24. Han F, Liu Y, Cheng S, et al. Diagnosis and survival values of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and red blood cell distribution width (RDW) in esophageal cancer. *Clin Chim Acta* 2019; 488: 150-158
25. Xu WY, Yang XB, Wang WQ, et al. Prognostic impact of the red cell distribution width in esophageal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (19): 2120-2129
26. Chen Y, Yuan J, Tang F, et al. Research progress on the correlation between platelet aggregation and tumor progression. *Histol Histopathol* 2023; 23: 18646
27. Ding S, Dong X, Song X. Tumor educated platelet: the novel BioSource for cancer detection. *Cancer Cell Int* 2023; 23 (1): 91
28. Gkolfinopoulos, S, Robin LJ, Constantinidou A. The emerging role of platelets in the formation of the micrometastatic niche: current evidence and future perspectives. *Frontiers in Oncology* 2020; 10: 374
29. Aminian A, Karimian F, Mirsharifi R, et al. Significance of platelet count in esophageal carcinomas. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17 (2): 134-137
30. Wang J, Liu H, Shao N, et al. The clinical significance of preoperative plasma fibrinogen level and platelet count in resectable esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 1-8
31. Shimada H, Oohira G, Okazumi S, et al. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2004; 198 (5): 737-741
32. Agoston AT, Srivastava A, Zheng Y, et al. Paraneoplastic thrombocytosis is associated with increased mortality and increased rate of lymph node metastasis in oesophageal adenocarcinoma. *Pathology* 2017; 49 (5): 471-475
33. Wang J, Liu H, Shao N, et al. The clinical significance of preoperative plasma fibrinogen level and platelet count in resectable esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 157
34. Alidina A, Gaffar A, Hussain F, et al. Survival data and prognostic factors seen in Pakistani patients with esophageal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 (1): 118-122
35. Detopoulou P, Panoutsopoulos GI, Mantoglou M, et al. Relation of mean platelet volume (MPV) with cancer: A systematic review with a focus on disease outcome on twelve types of cancer. *Curr Oncol* 2023; 30 (3): 3391-3420
36. Ishibashi Y, Tsujimoto H, Sugawara H, et al. Prognostic value of platelet-related measures for overall survival in esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 164: 103427
37. Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (2): 646-654
38. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: A simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010; 14: 28-32
39. Handtke S, Thiele T. Large and small platelets-(When) do they differ? *J Thromb Haemost* 2020; 18 (6): 1256-1267
40. Song Q, Wu JZ, Wang S, Chen WH. Elevated preoperative platelet distribution width predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 15234
41. Wang JL, Ma R, Kong W, et al. Lymphopenia in esophageal cancer: What have we learned? *Front Oncol* 2021; 11: 625963
42. Feng JF, Liu JS, Huang Y. Lymphopenia predicts poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93 (27): e257
43. Davuluri R, Jiang W, Fang P, et al. Lymphocyte nadir and esophageal cancer survival outcomes after chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99: 128-135
44. Wang X, Zhao Z, Wang P, et al. Low lymphocyte count is associated with radiotherapy parameters and affects the outcomes of esophageal squamous cell carcinoma patients. *Front Oncol* 2020; 10: 997

45. Kou F, Lu Z, Li J, et al. Pretreatment lymphopenia is an easily detectable predictive and prognostic marker in patients with metastatic esophagus squamous cell carcinoma receiving first-line chemotherapy. *Cancer Med* 2016; 5: 778-786
46. Deng W, Xu C, Liu A, et al. The relationship of lymphocyte recovery and prognosis of esophageal cancer patients with severe radiation-induced lymphopenia after chemoradiation therapy. *Radiother Oncol* 2019; 133: 9-15
47. Song Q, Wu J, Wang S, Xu S. Perioperative change in neutrophil count predicts worse survival in esophageal squamous cell carcinoma. *Future Oncol* 2021; 17 (34): 4721-4731
48. Moses K, Brandau S. Human neutrophils: Their role in cancer and relation to myeloid-derived suppressor cells. *Semin Immunol* 2016; 28 (2): 187-196
49. Gabitass RF, Annels NE, Stocken DD, et al. Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60 (10): 1419-1430
50. Olingy CE, Dinh HQ, Hedrick CC. Monocyte heterogeneity and functions in cancer. *J Leukoc Biol* 2019; 106 (2): 309-322
51. Kiss M, Caro AA, Raes G, Laoui D. Systemic reprogramming of monocytes in cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 1399
52. Wen S, Chen N, Hu Y, et al. Elevated peripheral absolute monocyte count related to clinicopathological features and poor prognosis in solid tumors: Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Cancer Med* 2021; 10 (5): 1690-1714
53. Kalkan NÖ, Çakıroğlu U. The effect of monocyte count on disease-free survival in esophageal cancer patients. *EJMI* 2023; 7 (3): 203-208
54. Han L, Jia Y, Song Q, et al. Prognostic significance of preoperative absolute peripheral monocyte count in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2016; 29 (7): 740-746
55. Song Q, Wu JZ, Wang S. Postoperative monocyte count change is a better predictor of survival than preoperative monocyte count in esophageal squamous cell carcinoma. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 2702719
56. Kono K, Sekikawa T, Matsumoto Y. Influence of surgical stress on monocytes and complications of infection in patients with esophageal cancer – monocyte HLA-DR antigen expression and respiratory burst capacity. *J Surg Res* 1995; 58 (3): 275-280
57. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: An emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (7): 3636
58. Ishibashi Y, Tsujimoto H, Yaguchi Y, et al. Prognostic significance of systemic inflammatory markers in esophageal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol Surg* 2020; 4.1: 56-63
59. Pirozzolo G, Gisbertz SS, Castoro C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic marker in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2019; 11 (7): 3136-3145
60. Zhang X, Jiang Y, Wang Y, et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (49): e13585
61. Li B, Xiong F, Yi S, Wang S. Prognostic and clinicopathologic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in esophageal cancer: An update meta-analysis. *Technol Cancer Res Treat* 2022; 21: 15330338211070140
62. Priyono SH, Badriatunnoor, Noor MS, et al. Platelet count, platelet lymphocyte ratio, and Ki67 as a predictive factor of neoadjuvant chemotherapy response in locally advanced breast cancer. *Bali Medical Journal* 2023; 12 (2): 1703-1707
63. Aoyama T, Ju M, Komori K, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor for patients with esophageal cancer who receive curative treatment. *In Vivo* 2022; 36 (4): 1916-1922
64. Hu G, Liu G, Ma JY, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio in esophageal squamous cell carcinoma prognosis. *Clin Chim Acta* 2018; 486: 44-48
65. Balta S, Demirer Z, Aparci M, et al. The lymphocyte-monocyte ratio in clinical practice. *J Clin Pathol* 2016; 69 (1): 88-89
66. Song Q, Wu JZ, Jiang HF, et al. The postoperative lymphocyte to monocyte ratio change predicts poor clinical outcome in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing curative resection. *Dis Markers* 2020; 2020: 1451864

67. Liu S, Li Z, Guo W, Fan Y. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Med Sci Monit* 2023; 29: e940041
68. Ma X, Ding Y, Qian J, et al. Nomogram based on monocyte-to-lymphocyte ratio to predict survival of unresectable esophageal squamous cell carcinoma who receive first-line PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy. *Curr Oncol* 2022; 29 (11): 8937-8954
69. Li KJ, Xia XF, Su M, et al. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with oesophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2019; 19 (1): 1004
70. Sun L, Wei P, Ge S, et al. A nomogram based on hematological markers to predict radiosensitivity in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102 (11): e33282

СТОЙНОСТ НА СКРИНИНГОВАТА ЕНДОСКОПИЯ И ЦЕЛЕВАТА ПОПУЛАЦИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА: КАК МОГАТ ДА СЕ ПОДОБРЯТ СТРАТЕГИИТЕ ЗА РАННО ОТКРИВАНЕ И ПРЕВЕНЦИЯ

*д-р Зорница Горчева, д.м.¹
доц. д-р Петко Карагъзов, д.м.²*

¹УМБАЛ Света Марина – Плевен

²Аджубагем Сити Клиник, УМБАЛ Болница Токуда – София

ОБЗОР

Карциномът на хранопровод (КХ) е една от водещите причини за смъртност, свързана с онкологично заболяване, в световен мащаб. Навлизането на иновативни техники в ендоскопията дава възможност за по-точна диагностика и ранно микроинвазивно лечение както на диспластични лезии, така и на КХ. Прилагане на скринингова ендоскопия върху таргетна група с високорискови пациенти е ключово за ранна диагноза и по-добра прогноза на пациентите с КХ.

Тази обзорна статия има за цел да анализира съвременните модели за скрининг, както и ролята на ендоскопията в диагностиката на КХ.

Увод

Карциномът на хранопровод заема осмо място по честота и е шеста водеща причина за смърт от онкологични заболявания в света.¹ Според GLOBOCAN 570000 са новооткритите случаи за 2018 г. в световен мащаб. Над 500000 смъртни случаи годишно се дължат на това заболяване, като основна причина за високата смъртност е диагностициране в напреднал стадий.² Например в САЩ

едва 18% от случаите с КХ се откриват в начален стадий, а 40% са с далечни метастази в момента на диагностицирането им.³ Това води до влошаване на прогнозата, като в развитите страни 5-годишната преживяемост достига 20%, а в развиващите се е едва 5%.^{4,5} В САЩ 5-годишната преживяемост е 19.9%, в Китай – 20.9%, а средната преживяемост от КХ в САЩ е 9 месеца. За Европа данните са обезпокоителни – едногодишна преживяемост от 33.4% и 5-годишна – едва 9.8%.⁶

Въпреки разширяването на терапевтичните възможности през последното десетилетие, прогнозата не се подобрява значително, ако заболяването е авансирало. Откриването на ранни форми е свързано със значително подобряване на 5-годишната преживяемост – 80-90%.⁷ Разпространението на КХ в света варира в зависимост от хистологичния вариант. Плоскоклетъчният карцином (ПКХ) представлява близо 90% от случаите в световен мащаб, като предимно се среща в страните от Близкия Изток, Китай и Африка.¹ С най-висока заболеваемост са Източна Азия (12 на 100 000 население), Източна Африка (8.3 на 100 000 население) и Северна Европа (5.5 на 100 000 население). От друга страна, в последните 30 години честотата на аденокарцином (АКХ) се покачва и доминира спрямо плоскоклетъчния тип в Северна Америка, страните в Западна Европа и Океания. Най-висока честота на 100 000 население сред европейските държави е регистрирана в Обединеното Кралство (7.2 за мъже и 2.5 за жени), Холандия (7.1 за мъже и 2.8 за жени), Ирландия (3.9 за мъже и 2.7 за жени).⁸ Проучване сред бели мъже в САЩ показва, че честотата на АКХ се е покачила значително за периода 1975-2004 г.⁹ Честотата продължава да се покачва с различни темпове в различните държави. Например, според проучване, което се базира на данни от осем западноевропейски страни, данните за покачване за година варират от 3.5% за Шотландия до 8.1% за Хавай.¹⁰ Според UEG White Book 2 в България за последните 20 години стандартизираната според възрастта честота и смъртност сред мъже нараства, а сред жени остава на същите нива за периода 2000-2019 г.¹¹

По правило КХ засяга предимно мъжки пол, като почти 70% от всички случаи са сред мъже. По отношение на ПКХ 3-4 пъти по-голям риск да развият заболяване имат мъже в сравнение с жени, а относно АКХ

рискът се покачва от 7 до 10 пъти.¹² Рискът от развитие на КХ като цяло, от момента на раждане до 74-годишна възраст, е 1.15% за мъже и 0.43% за жени.¹³ И при двата пола заболяемостта се покачва с възрастта и достига пик на 85-годишна възраст.¹¹

В световен мащаб се очаква случаите на КХ да нараснат с приблизително 35% за периода 2018-2030 г.¹⁴ За същия период се предвижда смъртността от това заболяване да нарасне с 37%. Честотата на ПКХ намалява в световен мащаб, но тенденцията е този спад да се компенсира от увеличение на случаите с АКХ. Въпреки традиционното доминиране на плоскоклетъчния тип в азиатските страни, през последните години се наблюдава покачване на случаите на АКХ в страни като Сингапур и Израел.¹⁵ Тези данни обуславят нужда от скринингови програми, специфични както за нискорисковите, така и за високорисковите региони в света.

Скринингови стратегии и рискови групи

Плоскоклетъчен карцином. Ролята на скрининга във високорисковите региони е да открие асимптомни индивиди с плоскоклетъчна дисплазия или начален ПКХ, които да бъдат насочени за подходящо терапевтично поведение. Различни проучвания публикуват данни, според които ендоскопският скрининг води до ранна детекция на заболяването и намаляване на смъртността.

В страни с нисък риск, каквато е България, не е рентабилно въвеждането на масов ендоскопски скрининг, а е уместно насочено изследване на високорисковите групи.

Според литературни данни индивиди с анамнеза за тумори на глава и шия са с повишен риск от ПКХ и при тях ендоскопският скрининг е показан. В ретроспективно проучване, което обхваща 3053 пациенти с тумори на глава и шия, *Su et al.* установяват

СТОЙНОСТ НА СКРИНИНГОВАТА ЕНДОСКОПИЯ И ЦЕЛЕВАТА ПОПУЛАЦИЯ ...

по-висока честота на вторичен ПКХ при групата с рутинни ендоскопии в сравнение с тези без скрининг (4.5% срещу 3.0%, $p = 0.04$).¹⁶ Освен това, от всички пациенти с вторичен КХ тези, подложени на рутинно ендоскопско изследване, са диагностицирани в по-ранен стадий ($p = 0.03$). Ендоскопският скрининг и ранната диагностика корелират с по-добра преживяемост. Подобни данни публикуват *Murikami et al.*, според които 5-годишната преживяемост е значимо по-висока при пациенти, при които вторият карцином е диагностициран при ендоскопско скринингово изследване в сравнение с тези, при които ендоскопията е извършена поради наличие на симптоми (60.4% срещу 0.0%, $p < 0.01$).¹⁷ Рискът от развитие на синхронен или метахронен КХ след диагностициран тумор на глава и шия е висок, като честотата на ПКХ в различни кохорти варира между 1.0% и 21.9%.^{18, 19}

Друга група с потенциално висок риск за развитие на ПКХ са болни с тилоза. Тилозата е автозомно-доминантно заболяване, характеризиращо се с тилотични промени (фокално задебеляване на кожата с образуване на калус или хиперкератоза) на длани и стъпала, орална левкокератоза и висок риск за развитие на ПКХ (95% на 65-годишна възраст). Обикновено палмо-плантарната кератодермия започва около 10-годишна възраст, а КХ се появява около 20-та година.²⁰ При тези болни прилагането на рутинен ендоскопски скрининг открива ранните форми на ПКХ и прогнозата е по-добра в сравнение с индивиди, които се насочват за ендоскопско изследване след поява на първи симптоми на заболяването.²¹

Ахалазията е рисков фактор за развитие на КХ. Задържането на хранителни материали в хранопровода, увреждането на лигавицата, както и персистиращо възпаление могат да доведат до диспластични промени в епитела и развитие на тумор – плоскок-

летъчен или аденокарцином. Наличието на ахалазия се свързва предимно с плоскоклетъчен тип, но експозицията на лигавицата със солна киселина, като резултат от намаляно налягане в гастроезофагеалната връзка вследствие терапевтични манипулации, може да доведе до развитие на *Barrett*-ов хранопровод (БХ) и аденокарцином. Популяционно проучване в Обединеното кралство представя данни от 12-годишно проследяване на 7487 болни с диагностицирана и лекувана ахалазия. Екипът установява, че 1.3% от пациентите с ахалазия развиват КХ за този период (плоскоклетъчен или аденокарцином), което представлява риск с честота от 205 на 100 000 човекогодина.²² В голям метаанализ от 2017 г. *Tustumi et al.* представят данни, според които честотата на ПКХ сред пациенти с ахалазия е 312.4 на 100 000 човекогодина в риск, а на АКХ – 21.23 на 100 000 човекогодина в риск.²³

Така или иначе, трудно е да се определи точният риск от развитие и на двата хистологични типа карцином, тъй като проучванията по темата са с различен дизайн и време на проследяване. Абсолютният риск от КХ при ахалазия е нисък, но относителният риск при тези пациенти е висок спрямо риска за общата популация (относителният риск за развитие на аденокарцином – 6.63, за плоскоклетъчен – 72.65 при пациенти с ахалазия).²⁴ Данните за прилагане на рутинна ендоскопия при индивиди с ахалазия остават противоречиви. Според *Sandler et al.* са необходими 400 ендоскопски изследвания при мъже и 2200 при жени, за да бъде диагностициран един карцином.²⁵ Това поставя въпрос оправдано ли е рутинно ендоскопско изследване при всички болни с ахалазия, още повече, че прогнозата им се влошава след поставяне на диагноза карцином.²⁴ Европейското дружество по гастроинтестинална ендоскопия не препоръчва рутинно ендоскопско изследване при всички пациенти с ахалазия, но пог-

чертава, че тези с дългогодишна давност на заболяването и повтарящи се симптоми трябва да имат улеснен достъп до инвазивно изследване.²⁶

Аденокарцином. Известно е, че БХ, който представлява метапластична трансформация на многослойния плосък епител в дисталния хранопровод с цилиндричен епител и интестинална метаплазия, е доказан като преканцероза на аденокарцином. Прогресията на БХ до АКХ е продължителен процес, който минава последователно през няколко етапа – недиспластичен БХ, БХ с ниска степен дисплазия и БХ с висока степен на дисплазия. Честотата на БХ в общата популация е ниска – 1-2%, но при пациенти с хронична гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) може да стигне от 5% до 15%.²⁷ Хроничният ГЕРБ е свързан с висок риск от БХ (OR 2.90; 95%CI 1.86-4.54). При пациенти с повтарящи се симптоми на ГЕРБ съотношението на шансовете (OR) за развитие на АКХ е 7.7 (95%CI 5.3-11.4) в сравнение с пациенти без симптоми. Колкото по-чести, продължителни и тежки са оплакванията от ГЕРБ, толкова по-голям е рискът от БХ и АКХ.²⁸ Честотата на БХ при пациенти с ГЕРБ е около 3%, но ако се добавят и някои рискови фактори, честотата се покачва до 12.2%.²⁹

В западните популации възрастта играе ролята на рисков фактор за БХ. Според проучвания рискът за развитие на БХ на 50-годишна възраст е около 6%, но над 65 години нараства на 16.7%.²⁹ В този смисъл не би било оправдано рутинно ендоскопско изследване на пациенти под 50 години, независимо от наличието на оплаквания за ГЕРБ.

В световен мащаб затлъстяването се увеличава в развитите страни, като това корелира с повишаването честотата на АКХ. От данни, публикувани в UEG White Book 2, при всички 44 страни, включени в проучването, се наблюдава увеличение

на тежестта на индекса на телесна маса (BMI) като фактор за развитието на КХ.¹¹ Според проучвания затлъстяването е независим рисков фактор за БХ и АКХ, като според някои автори всяко покачване с 1 kg/m² увеличава риска съответно с 16% за АКХ и с 12% за БХ.³⁰

Мъжкият пол, бялата раса, мюлюнопушенето и наличието на хиатална херния са рискови фактори за БХ, съответно и за АКХ. Според някои автори с увеличаване на броя на рискови фактори се увеличава рискът от развитие на БХ, като за всеки рисков фактор увеличението е с 1.2%.²⁹ При наличие на три или повече рискови фактори коефициентите се покачват три пъти в сравнение с тези с два и по-малко фактора. От друга страна, при пет и повече фактори рискът за развитие на ерозивен гастрит или БХ се покачва с 5.7 пъти.³¹

Използват се различни скорови системи за оценка на риска, като една от най-разпространените е Michigan Barrett's Esophagus pREdiction Tool (M-BERET). Този модел, който включва няколко показателя (ГЕРБ, възраст, затлъстяване и мюлюнопушене), е с по-добра предиктивна стойност в сравнение с изолирано наличие на ГЕРБ (AUC съответно 0.72 срещу 0.61).³² На този фон различните национални дружества дават независими препоръки за това кои пациенти са високорискови за БХ и трябва да бъдат изследвани и проследявани. Като цяло, никое дружество не препоръчва популяционен скрининг за ХБ. Американската асоциация по гастроентерология (AGA) предлага скрининг за БХ само при рискови пациенти за АКХ с наличие на няколко рискови фактора, от които: възраст, мъжки пол, бяла раса, хроничен ГЕРБ, хиатална херния, затлъстяване.³³ Американската асоциация по гастроинтестинална ендоскопия (ASGE) предлага скрининг за пациенти с висок (с фамилен обремененост за БХ или АКХ) и с умерен риск

СТОЙНОСТ НА СКРИНИНГОВАТА ЕНДОСКОПИЯ И ЦЕЛЕВАТА ПОПУЛАЦИЯ ...

– с ГЕРБ и с поне един от рисковите фактори (възраст над 50 години, мъжки пол, затлъстяване, анамнеза за тютюнопушене).³⁴ Американският колеж по гастроентерология (ACG) предлага ендоскопско изследване за пациенти със симптоми на хроничен ГЕРБ и три или повече рискови фактора (възраст над 50 години, мъжки пол, затлъстяване, анамнеза за тютюнопушене, фамилна история за БХ или АКХ). Посочва се, че като алтернатива на ендоскопия би могла да се използва неинвазивна капсула за поглъщане заедно с подходящ биомаркер; тази препоръка обаче е с ниска доказателствена стойност.³⁵ Британското дружество по гастроентерология (BSG) препоръчва ендоскопия на всеки пациент с хроничен ГЕРБ и няколко рискови фактора (поне три от следните: възраст над 50 години, мъжки пол, бяла раса, затлъстяване). В допълнение се посочва, че ако има фамилна обремененост с поне един родственик с БХ/АКХ, може да се пристъпи към ендоскопия, без да има три от задължителните рискови фактора.³⁶ Европейското дружество по гастроинтестинална ендоскопия (ESGE) дефинира високорискови индивиди като такива с хронични симптоми на ГЕРБ с давност над 5 години, в съчетание с няколко от посочените рискови фактора (възраст \geq 50 години, мъжки пол, бяла раса, затлъстяване, родственик от първа линия с БХ/АКХ).³⁷

Прави впечатление, че в препоръките на почти всички дружества хроничните симптоми на ГЕРБ са изведени като отделен критерий за скрининг. Единствено в препоръките на AGA значението на ГЕРБ като критерий е съизмеримо с останалите рискови фактори. Тази тенденция се дължи на факта, че са налице все повече данни за ниска чувствителност и специфичност на този показател по отношение на идентифициране на пациенти с БХ или АКХ. Според някои проучвания 40-50% от пациентите с

БХ или АКХ нямат никакви оплаквания от ГЕРБ, т.е. наличието на рефлуксна болест открива пациенти с БХ с АUC едва 0.579.^{28,38} Във връзка с това според препоръките на настоящите ръководства много от пациентите в риск за БХ и АКХ могат да не изпълняват критериите за ендоскопско изследване и да не попадат в групата за скрининг. Тази тенденция се наблюдава и в момента, като се отчита фактът, че голяма част от карциномите са диагностицирани *de novo*, а не в резултат на проследяване поради наличие на БХ и едва 15% от случаите с АКХ са открити по време на проследяване.³⁹ По-голяма част от пациентите (93%) се диагностицират в стадии на АКХ, тъй като ендоскопското изследване често се прави след поява на някой от алармиращите симптоми, които индикират напреднало заболяване.⁴⁰ От друга страна, бавната прогресия на БХ до АКХ (годишен риск 0.12-0.5%) поставя под въпрос рентабилността и ефекта от проследяване на тези пациенти. Още повече, че поради бавната прогресия на БХ е много по-вероятно пациентът да почине от друго заболяване, например сърдечна недостатъчност, докато прогресира до КХ.⁴¹

Още едно предизвикателство пред скрининга за БХ е инвазивността на метода. Езофагогастроскопията с висока резолюция е „златен стандарт“ в диагностиката на БХ, но методът е инвазивен, скъп и зависи от уменията на специалиста. Добавянето на оцетна киселина или Луголов разтвор подобрява диагностичната точност, но е свързано с удължено време на процедурата и допълнителни разходи за консумативи. Трансназалната ендоскопия е по-щадящ метод, но също е свързана с експертизата на специалистите, разходи за съответно оборудване и недостатъци като малък размер на биопсията и нисък толеранс на пациентите към процедурата. Все по-усилено се търсят неинвазивни маркери. Капсулната

ендоскопия на хранопровод, ендомикроскопия, биомаркери, като TFF3 и метилирани ДНК, са само част от моделите, които се тестват. Към момента обаче стандартната езофагогастроскопия остава „златен стандарт“.

Заклучение

Въпреки напредъка в диагностичните и терапевтични възможности, КХ остава заболяване с лоша прогноза и висока смъртност. Честотата на ПКХ и АКХ представляват 95% от туморите на хранопровода, като честотата на тези два типа варира според географската ширина. Би трябвало скрининговите програми да обхващат високорисковите групи и да откриват пациенти с дисплазия и ранен карцином. По правило ПКХ доминира в страни с ограничени ресурси и ендоскопското изследване може да бъде трудно достъпно. Честотата на АКХ се покачва, което може да е свързано със замлъстяването и начина на живот в развитите страни. Barrett-овият хранопровод е доказан като прекурсор на АКХ, но липсата на специфични симптоми затруднява идентифицирането на тези болни. Насочването за ендоскопия само на пациенти с ГЕРБ и някои рискови фактори може да доведе до пропускане на случаи с епителна метаплазия и карцином. Използването на неинвазивни молекулярни биомаркери и образни техники би довело до обхващане на по-голям процент рискови пациенти както с ПКХ, така и с АКХ.

Литература

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (6): 582-597. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30007-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30007-8)
3. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
4. Then EO, Lopez M, Saleem S, et al. Esophageal cancer: An updated surveillance epidemiology and end results database analysis. *World J Oncol* 2020; 11 (2): 55-64. doi: 10.14740/wjon1254
5. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25 (1): 16-27. doi: 10.1158/1055-9965
6. Gavin AT, Francisci S, Foschi R, et al. EUROCORE-4 Working Group. Oesophageal cancer survival in Europe: A EUROCORE-4 study. *Cancer Epidemiol* 2012; 36 (6): 505-512. doi: 10.1016/j.canep.2012.07.009
7. Wang GQ, Jiao GG, Chang FB, et al. Long-term results of operation for 420 patients with early squamous cell esophageal carcinoma discovered by screening. *Ann Thorac Surg* 2004; 77 (5): 1740-1744. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.10.098
8. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015; 64 (3): 381-387. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308124
9. Chien CR, Lin CY, Chen CY. Re: Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (20): 1428; author reply 1429. doi: 10.1093/jnci/djp304
10. Edgren G, Adami HO, Weiderpass E, Nyrén O. A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. *Gut* 2013; 62 (10): 1406-1414. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302412
11. Ricciardiello L. Digestive diseases: Big burden, low funding? Results of the new United European Gastroenterology White Book on digestive diseases. *United European Gastroenterol J* 2022; 10 (7): 627-628. doi: 10.1002/ueg2.12297

12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
13. Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 76 (4): S1367-9. doi: 10.1016/s0003-4975(03)01202-5
14. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144 (8): 1941-1953. doi: 10.1002/ijc.31937
15. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019 ; 144 (8): 1941-1953. doi: 10.1002/ijc.31937
16. Su YY, Chen WC, Chuang HC, et al. Effect of routine esophageal screening in patients with head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139 (4): 350-354. doi: 10.1001/jamaoto.2013.46
17. Murakami S, Hashimoto T, Noguchi T, et al. The utility of endoscopic screening for patients with esophageal or head and neck cancer. *Dis Esophagus* 1999; 12 (3): 186-190. doi: 10.1046/j.1442-2050.1999.00045.x
18. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol* 2001; 19 (5): 1358-1362. doi: 10.1200/JCO.2001.19.5.1358
19. Kim DH, Gong EJ, Jung HY, et al. Clinical significance of intensive endoscopic screening for synchronous esophageal neoplasm in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49 (12): 1486-1492. doi: 10.3109/00365521.2013.832369
20. Liu D. Tylosis with esophageal cancer. In: Handbook of tumor syndromes. CRC Press; 2020. p. 211-215
21. Risk JM, Mills HS, Garde J, et al. The tylosis esophageal cancer (TOC) locus: More than just a familial cancer gene. *Dis Esophagus* 1999; 12 (3): 173-176. doi: 10.1046/j.1442-2050.1999.00042.x
22. Markar SR, Wiggins T, MacKenzie H, et al. Incidence and risk factors for esophageal cancer following achalasia treatment: national population-based case-control study. *Dis Esophagus* 2019; 32 (5): doy106. doi: 10.1093/dote/doy106
23. Tustumi F, Bernardo WM, da Rocha JRM, et al. Esophageal achalasia: A risk factor for carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2017; 30 (10): 1-8. doi: 10.1093/dote/dox072
24. Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, et al. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: A prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (10): 2144-2149. doi: 10.1038/ajg.2010.263
25. Sandler RS, Nyrén O, Ekblom A, et al. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA* 1995; 274 (17): 1359-1362
26. Oude Nijhuis RAB, Zaninotto G, Roman S, et al. European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020; 8 (1): 13-33. doi: 10.1177/2050640620903213
27. Westhoff B, Brotze S, Weston A, et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc* 2005; 61 (2): 226-231. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02589-1
28. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340 (11): 825-831. doi: 10.1056/NEJM199903183401101
29. Qumseya BJ, Bukannan A, Gendy S, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2019; 90 (5): 707-717.e1. doi: 10.1016/j.gie.2019.05.030
30. Thrift AP, Shaheen NJ, Gammon MD, et al. Obesity and risk of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a Mendelian randomization study. *J Natl Cancer Inst* 2014;106 (11): dju252. doi: 10.1093/jnci/dju252
31. Crews NR, Johnson ML, Schleck CD, et al. Prevalence and predictors of gastroesophageal reflux complications in community subjects. *Dig Dis Sci* 2016; 61 (11): 3221-3228. doi: 10.1007/s10620-016-4266-3
32. Alkaddour A, Palacio C, Vega KJ. Risk of histologic Barrett's esophagus between African Americans and non-Hispanic whites: A meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2018; 6 (1): 22-28. doi: 10.1177/2050640617707862

33. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140 (3): 1084-1091. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.030
34. Qumseya B, Sultan S, Bain P, Jet al. ASGE Standards of Practice Committee Chair. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2019; 90 (3): 335-359.e2. doi: 10.1016/j.gie.2019.05.012
35. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111 (1): 30-50; quiz 51. doi: 10.1038/ajg.2015.322
36. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63 (1): 7-42. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305372
37. Săftoiu A, Hassan C, Areia M, et al. Role of gastrointestinal endoscopy in the screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2020; 52 (4): 293-304. doi: 10.1055/a-1104-5245
38. Rubenstein JH, McConnell D, Waljee AK, et al. Validation and comparison of tools for selecting individuals to screen for Barrett's esophagus and early neoplasia. *Gastroenterology* 2020; 158 (8): 2082-2092. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.037
39. Cooper GS, Kou TD, Chak A. Receipt of previous diagnoses and endoscopy and outcome from esophageal adenocarcinoma: a population-based study with temporal trends. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (6): 1356-1362. doi: 10.1038/ajg.2009.159
40. Vaughan TL, Fitzgerald RC. Precision prevention of oesophageal adenocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12 (4): 243-248. doi: 10.1038/nrgastro.2015.24
41. Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Cause-specific mortality of people with Barrett's esophagus compared with the general population: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2013; 144 (7): 1375-1383, 1383.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.050

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

**ОБРАЗНИ БИОМАРКЕРИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА
КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД**

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

д-р Наталия Младенова¹
доц. д-р Веселка Стойнова, гм²
проф. д-р Галина Кирова, гм¹

¹Клиника по образна диагностика, Аджибадем Сити Клиник, УМБАЛ Болница *Токуда*, София

²Клиника по образна диагностика, Аджибадем Сити Клиник, УМБАЛ *Младост*, София

ОБРАЗНИ БИОМАРКЕРИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

*д-р Наталия Младенова¹
доц. д-р Веселка Стойнова, дм²
проф. д-р Галина Кирова, дм¹*

¹Клиника по образна диагностика, Аджибадем Сити Клиник, УМБАЛ Болница *Токуда*, София

²Клиника по образна диагностика, Аджибадем Сити Клиник, УМБАЛ *Младост*, София

ОБЗОР

Карциномът на хранопровод (КХ) е известен като едно от злокачествените заболявания с лоша прогноза и нарастваща заболеваемост през последните години. Според GCO (Global Cancer Observatory) и IARC (International Agency for Research on Cancer) в момента той е осмият най-често срещан рак в света и шестата най-честа причина за смърт в света. През 2020 г. са диагностицирани около 600000 случая с повече от 540000 смъртни случая. Както заболеваемостта, така и смъртността варират значително в различните страни. За подобряване на резултатите се правят опити за комбинирано мултимодално лечение. От друга страна, напредъкът в геномиката и други *omic* технологии проправят път към ориентираното към пациента лечение, наречено персонализирана или прецизирана медицина. Последните постижения в образните техники, например функционално изобразяване, правят възможно използването на образни характеристики като биомаркери за диагностика, отговор и прогноза на лечението на КХ. Статията представлява обзор на съвременните доказателства и обсъждане на възможността за използване на туморни характеристики, получени от изображения, като биомаркер за лечение на КХ.

Увод

Напредъкът в развитието на образните техники позволява оценка на биологията на тумора като жизнеспособност, съдова физиология, хетерогенност или метаболит-

зъм, което може да бъде нов подход за изследване на биомаркери за лечение на карцином на хранопровод (КХ). По отношение на лечението тумори, ограничени до лигавица (T1a), се третираат чрез ендоскопска резекция или аблация, докато тумори, включващи

субмукоза (T1b), обикновено изискват езофагектомия поради по-високи нива на окултни метастази в лимфни възли.¹ Неоадювантната терапия (НАТ) осигурява полза в оцеляването на пациенти с локално напреднало заболяване, като засягането на регионални лимфни възли е допълнителна индикация за провеждането ѝ. Далечно метастатично заболяване е налице при до 50% от пациентите в момента на диагностициране и обикновено изключва хирургично лечение, въпреки че значимостта на хирургични и резекционни техники при олигометастатично заболяване все още се изследват.

Хирургичната резекция е единственият лечебен метод за КХ, ограничен в ранен стадий на заболяването, но се съобщава, че честотата на рецидив след радикална резекция е приблизително 50%, като в повечето случаи появяват му е в рамките на две години след операция.²⁻³ Доскоро хирургията и комбинацията от лъчехимиолечение (ЛХЛ) бяха основни подходи за КХ, но проучване CheckMate 577 показва подобрена преживяемост без болест (ПББ) при пациенти, лекувани с *nivolumab* – имуннен чекпойнт-инхибитор (ИЧПИ) за адювантно третиране на опериран КХ след неоадювантно ЛХЛ.⁴

При метастатично заболяване химиотерапия и ИЧПИ са основен избор на налични лечения.^{5, 6} Патологичният пълнен отговор (pCR) се счита за един от най-важните прогностични фактори по отношение на общата преживяемост (ОП) и ПББ. Прогнозирането на патологичния отговор преди лечение може да бъде полезно при избора на лечение.

В този контекст персонализираната медицина, позволява най-добър терапевтичен избор въз основа на определени биомаркери, предотвратявайки странични ефекти и допълнителни разходи, което води до по-ефективни мултидисциплинарни решения. Туморната строма и ангиогенеза, хипокси-

ята, хетерогенността и метаболизмът са известни като типични биологични характеристики на злокачествените заболявания и обикновено са обект на изследване от молекулярната биология. Последните постижения в техниките на образната диагностика, количествените методи, включително анализ на перфузия с помощта на компютър-томография (КТ) или магнитно-резонансна томография (МРТ), текстурен анализ, дифузионно-претеглено изображение (DWI) и позитронно-емисионна томография (ПЕТ), позволяват неинвазивна оценка на различните туморни функции, изследвайки тяхната биомаркерна стойност.

Образните биомаркери имат предимство да бъдат неинвазивни, пространствено разделени и повторяеми. Нарастващият интерес към радиомиката – нововъзникваща област, преобразуваща данни от изображения, използвайки голям брой автоматично извлечени алгоритми за характеризирани на данни – прави получените биомаркери от тези изображения още по-ценни.

В този контекст обзорът обсъжда как може да се използват различни образни биомаркери, получени от образни диагностични техники, по отношение на прогнозиране на отговора и изхода от лечението при пациенти с КХ.

Анализ на перфузионни изображения

Анализът на перфузионните изображения с помощта на динамично контрастно-усилена КТ (DCE-CT perfusion) и динамично контраст-усилена МРТ (DCE-MRI perfusion) може да определи количествено тъканната хемодинамика чрез измерване на времеви промени в атенюацията на тъканта след интравенозно прилагане на контрастна материя.⁷ Тези перфузионни техники осигуряват *in vivo* маркер за туморна ангиогенеза,

ОБРАЗНИ БИОМАРКЕРИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

която играе важна роля в прогресията на почти всички видове карциноми и имат потенциал за диагностика, стратификация на риска и терапевтичен мониторинг.^{8,9} Количественото определяне на съдовата физиология, отразявайки туморната ангиогенеза, има потенциал да бъде биомаркер и в лечението на карциноми.¹⁰

В проучвания на пациентите с КХ са налични няколко статии, които съобщават за асоциации на КТ- или МРТ-перфузионни параметри с отговор на лечение с химиотерапия или ЛХЛ. В ретроспективно проучване на Sun *et al.* за МРТ-перфузия се съобщава, че групата от пациенти с пълен отговор показват статистически значими по-ниски стойности на Ktrans (параметър, свързан с пропускливостта на съдовете и тъканния кръвен ток) преди ЛХЛ, което се приема за прогностичен маркер за по-добър отговор на лечение (AUC 0.840).¹¹ Проучването включва 59 пациенти с хистологично потвърден плоскоклетъчен КХ (ПКХ). Пациентите са оценявани с DCE-MRI преди и 4 седмици след ЛХЛ, разделени в две – с пълен и с частичен отговор, със стабилна или с прогресираща болест. Параметрите от DCE-MRI (Ktrans, Ve и K_{ep}) са измервани и сравнявани в двете групи преди и след ЛХЛ.

В ретропроспективното проучване на Hayano *et al.*¹² се съобщава за корелация между параметри от КТ-перфузията и отговора към ЛХЛ; авторите докладват, че по-висок кръвен ток на тумора преди ЛХЛ е свързан с по-добър терапевтичен отговор и по-добра ОП при пациенти с ПКХ. Клинично отговорилите пациенти показват достоверно по-висок пред-ЛХЛ кръвен ток ($p = 0.0004$), по-висок пред-ЛХТ кръвен обем ($p = 0.03$) и по-кратко пред-ЛХТ средно транзиторно време ($p = 0.002$) в сравнение с неотговорилите. За пред-ЛХТ кръвния ток точността е 90.3% за откриване на клинично отговорили пациенти, когато граничната стойност-

та е определена на 50 ml/100 g/min. Пациенти с тумори с висок кръвен ток оцеляват значително по-дълго от тези с нисък кръвен ток ($p = 0.006$). Мултивариационният анализ идентифицира кръвния ток като значим независим прогностичен фактор ($p = 0.01$). Следователно перфузионната КТ може да помогне за идентифициране на пациенти с напреднал стадий на ПКХ, които ще имат полза от ЛХЛ.

Makari *et al.*¹³ също съобщават, че измерена висока стойност на кръвен ток на тумор чрез КТ-перфузия може да предскаже добър отговор към неоадювантна химиотерапия (НАХТ) и ЛХЛ. Високият кръвен ток и ниското средно транзиторно време корелират статистически достоверно с добър отговор от НАТ ($p = 0.0004$ и $p = 0.0124$), докато кръвният обем не корелира. Пациенти с висок кръвен ток по-често претърпяват езофагектомия и показват по-добра прогноза от тези с по-ниски стойности, докато нито кръвният обем, нито средното транзиторно време корелират с преживяемостта на пациентите.

По подобен начин Hayano *et al.*¹⁴ съобщават за сигнификантно понижаване на кръвния ток в тумора, наблюдавано от КТ-перфузионно изследване, и докладват, че пациенти със значимо понижаване на кръвния ток по време на ЛХЛ (повече от 15%) оцеляват достоверно по-дълго от тези с нисък кръвен ток. Спекулира се, че тъканната фиброза, дължаща се на ЛХЛ, води до компресия на туморните капиляри и повишено съпротивление, което, от своя страна, довежда до намаляване на кръвния ток/перфузия. Съобщава се, че пациенти, постигнали рCR след неоадювантно ЛХЛ, имат тумори с по-нисък кръвен ток в сравнение с неотговорили.¹⁵

Публикуваните резултати са противоречиви по отношение на връзка между КТ/МРТ-перфузия и туморна ангиогенеза.

Например, *Chen et al.*¹⁶ докладват, че кръвният обем на тумор, измерен чрез КТ-перфузионна техника, фокусирана в ранната фаза на първото преминаване (first-pass) на контрастна материя във вътресъдовото пространство, корелира достоверно с плътността на микросъдовете (MVD), докато *Sato et al.*¹⁷ съобщават, че при стомашен карцином няма значима зависимост на туморния кръвен ток с тази плътност. *Sato et al.* спекулират, че кръвният ток, оценен с КТ-перфузионно изобразяване, отразява само функционалните, а не колабиралите (нефункционални) съдове, като следствие на повишено налягане на екстраваскуларната строма, ендотелна пролиферация или артериовенозни шънтове. Следователно плътността на микросъдовете, изследвана имунохистохимично *in vitro* с помощта на хирургически проби, може да е недостатъчна за *in vivo* оценка на туморната съдова физиология.

Наскоро публикувани резултати показват положителна диагностична корелация между MVD от перфузионни параметри на мултидетекторна КТ на КХ и комбиниране на нивата на експресия на С-терминален свързващ протеин 2 (СtBP2) и P16 инхибитор на циклин-зависима киназа 4а (P16INK4A). Положителните нива на експресия на СtBP2, кръвният обем, средното транзиторно време (МТТ), повърхностната пропускливост (PS) и стойностите на MVD са достоверно по-високи от тези на контролната група ($p < 0.05$). Стойността на туморния кръвен ток на тумор, инвазирал фиброзната мембрана, е значимо по-висока от тази на неинвазирал ($p < 0.05$), а стойностите на PS и MVD на пациентите с метастази в лимфни възли са по-високи от тези без метастази ($p < 0.05$). Перфузионните параметри на кръвния ток и кръвния поток достоверно корелират с MVD ($p < 0.05$), докато МТТ, PS и MVD не показват значима зависимост ($p > 0.05$).³³

Всички визуирани перфузионни техники са потенциален биомаркер, отразяващ индиректно туморната ангиогенеза, но все още се считат само за изследователски инструмент в областта на онкологията. Все още не са установени консенсус и стандартизация на методите за събиране и анализ на данните. Дефиницията на туморната област на интерес (ROI) е предмет на подобно разглеждане, тъй като методът, използван за очертаване на ROI, ясно влияе върху параметрите на перфузията. Относително високата доза радиация и сложната процедура трябва да бъдат подобрени, за да може този тип изследвания да навлязат по-широко в клиничната практика при диагностика и преценка за терапевтично поведение при КХ.

Текстурен анализ

Анализът на интратуморната хетерогенност (текстурен анализ) в медицинските изображения като КТ, МРТ и ПЕТ, отразява структурните аномалии на тумора и се очертава като потенциален биомаркер за предсказване на прогноза и терапевтичен отговор при пациенти с КХ.¹⁸ Повечето злокачествени тумори показват поразително количество интратуморна хетерогенност, което има отражение върху диагноза, ефикасност на лечение и идентифициране на лекарствени таргети.¹⁹ Общите характерни параметри са ентропия (мярка за неравномерност), еднородност (мярка за равномерно разпределение на нивата на сивото), асиметрия (мярка за асиметрия на хистограмата), ексцес (мярка за пиковост и заостреност) и фрактално измерение (мярка за сложност).^{20, 21} *Ganeshan et al.* съобщават, че туморната хетерогенност (еднородност), оценена при нативна КТ, корелира с усвояването на радиофармацевтика ¹⁸F-FDG и е независим предиктор за преживяемост при 21 пациенти с КХ (OR 4.45; 95%CI 1.08-18.37, $p = 0.039$).²² В проучване на *Yip et al.* се заклю-

чава, че еднородността и ентропията след третиране на тумора, измерени на контрастна КТ, корелират с ОП при пациенти с КХ, лекувани с ЛХЛ.²³ Във фрактален анализ на ПЕТ-изображения *Tochigi et al.* съобщават, че ниското фрактално измерение на поемането на туморен ¹⁸F-FDG е свързано с благоприятна преживяемост и заключават, че метаболитната хетерогенност може да бъде нов образен биомаркер за преживяемост при пациенти с ПКХ.²⁴

Текстурните анализи са математическа техника за последваща обработка, която може да се прилага към всяко изображение без допълнително излагане на радиация и максимизира информацията, получена от настоящите стандартни медицински изображения.

Визираните техники все още се нуждаят от допълнителни проучвания и стандартизация, за да бъдат използвани в клиничната практика.

Анализ на дифузионно-претеглено изображение (DWI)

Последните постижения в градиентната технология с МРТ позволяват оценката на коефициентът на дифузия (ADC), която може да бъде изчислена чрез дифузионно претеглени измервания (DWI), получени с различна продължителност и амплитуда на градиента (b-стойности). Получените резултати от DWI са обсъждани по отношение на биомаркерната им стойност при лечение карциноми на консенсусна среща, с последваща публикация и препоръки за използването им като биомаркер, подчертаващ потенциала при лечението на различни тумори.²⁵

В метаанализ от *Cheng B, et al.*²⁶ се докладват вариращи резултати от различни проучвания относно прогностичните

стойности на дифузионно-претеглено МРТ-изобразяване (DW-MRI) и сравняване на диагностичната ефикасност от различните стойности на ADCs за прогнозиране на ранен отговор от ЛХЛ при КХ. В анализа са включени 7 проучвания с общо 236 пациенти. За Δ ADC (разлика в стойностите на ADC преди и след ЛХЛ) показателите обединена чувствителност, специфичност, DOR и AUC са съответно 93% (95%CI 77-98%), 85% (95%CI 72-93%), 78 (95%CI 15-40%) и 0.91 (95%CI 0.89-0.94), а за посттерапевтични стойности на ADC (след ЛХЛ) са съответно 75% (95%CI 62-84%), 90% (95%CI 67-97%), 26 (95%CI 6-110%) и 0.85 (95%CI 0.82-0.88). В заключение резултатите обобщават, че DW-MRI е добър метод за оценка на отговора на ЛХЛ при пациенти с КХ, а показателите Δ ADC и посттерапевтичен ADC са обещаващи надеждни и ценни предиктори.

Има противоречиви доклади относно прогностичната роля на стойностите на ADC преди лечение. *Aoyagi et al.* анализират 80 пациенти с ПКХ, третирани с ЛХЛ, и съобщават, че по-високи стойности на ADC преди лечение ($1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ и повече) са свързани с повишена вероятност за отговор, оценен по RECIST (HR 23.4; 95%CI 6.1-89.6) и повишена едногодишна ОП (42% срещу 18%).²⁷

Друго ретроспективно проучване също предполага, че високият изходен туморен ADC е свързан с добър отговор на ЛХЛ²⁸, като целта му е да се оцени корелация между характеристиката на DW-MRI с хистологична диференциация и експресия на васкуларен ендотелен растежен фактор (VEGF) при ПКХ. Включени са общо 52 пациенти и всички са изследвани с контрастусилена МРТ и DW-MRI преди и след ЛХЛ. Коефициентът на чувствителност на дифузия (b стойност) е зададен като $800 \text{ s}/\text{mm}^2$, стойностите на ADC са автоматич-

но изчислени, а експресията на VEGF е оценена чрез имунохистохимично оцветяване. Резултатите демонстрират, че патологичното класифициране на ПКХ корелира положително със стойностите на ADC ($r = 0.635$, $p = 0.0007$), а VEGF-експресията е обратно пропорционална на тях ($r = -0.321$, $p = 0.008$). Въпреки това, не се установена корелация между патологичното стадиране и експресията на VEGF ($r = 0.178$, $p = 0.284$). Всички пациенти са категоризирани като пълен или частичен отговор и стойностите на ADC са достоверно повишени след ЛХЛ. Средната стойност на ADC в групата с пълен отговор е по-висока от тази в групата с частичен отговор преди ЛХЛ ($t = 5.156$, $p = 0.0004$). Авторите заключават, че DWI с измерване на ADC може да представя степента на хистологична диференциация на тумора и степента на VEGF-експресия и да служи като полезен маркер за прогнозиране на ЛХЛ и анти-VEGF отговор при пациенти с ПКХ. Стойността на ADC може да бъде сурогат за оценка на туморната ангиогенеза и нов прогностичен фактор за лечение. Интересното е, че *Imanishi et al.*²⁹ съобщават, че ранно повишаване на туморния ADC ($> 15\%$ след 20 Gy) може да предскаже терапевтичния отговор с 85% точност и 100% положителна прогностична стойност на ранен етап от ЛХЛ при пациентите с локално авансирал ПКХ.

В ретроспективен анализ DW-MRI е приложен преди терапия на пациенти с първичен КХ в стадий cT4 (в рамките на 3 седмици преди ЛХЛ) след 10 фракции (20 Gy) и след 20 фракции (40 Gy). Изчислени са туморните ADC, асоциирани с ефекта от лечението между отговорили и неотговорили пациенти. Измерените стойности на ADC по време на лечение са достоверно по-високи при отговорили в сравнение с неотговорилите (1.13 срещу 0.93; $p = 0.005$). Граничната стойност на ADC ($1.00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) и про-

гностичната ADC стойност на отговорилите е с обща чувствителност, положителна прогностична стойност и точност съответно от 79%, 73% и 74%. Повишените стойности на ADC по време на лечение след 20 Gy (ΔADC_{20}) са също достоверно по-високи при отговорили в сравнение с неотговорили (35.4 срещу 1.5%; $p = 0.0007$). Гранична стойност на ADC за ΔADC_{20} от 15% прогнозира нивото на отговор съответно с чувствителност, положителна прогностична стойност и точност от 71%, 100% и 85%.²⁹ Идентифицирането на тези пациенти за които ЛХТ би била ефективна, може да увеличи броя на случаи, при които е възможна хирургична радикална резекция, и да подобри крайната прогноза, като предотврати излагането на пациента на неефективна и ненужна токсичност.

По подобен начин при проучвания предполагат значението на ADC след ЛХТ и промяната на ADC след 2-3 седмици от ЛХТ по отношение на прогнозиране на отговор към ЛХЛ при КХ.³⁰⁻³² Тъй като DWI е конвенционална техника, без да излага пациента на радиация и контрастни вещества, той може да бъде идеален биомаркер. Въпреки това, стандартизацията на методите за събиране на данни и анализ все още не е категорично установена. Ниската пространствена разделителна способност, особено при изображения с висока b-стойност, трябва да се подобри за точно откриване и количественото определяне на тумора.

Заклучение

Идеалният биомаркер трябва да бъде прост, неинвазивен, възпроизводим и широко достъпен. Като се има предвид широката достъпност и по-малката инвазивност, образната диагностика има голям потенциал да бъде идеалният биомаркер. Както отбелязахме по горе, различните образни биомаркери показват интересни резултати и

ОБРАЗНИ БИОМАРКЕРИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

някои от тях са готови за използване в клиничната практика на пациенти с КХ. Това би осигурило на пациентите персонализирано и ефективно лечение, водещо до по-добри резултати.

Литература

1. Available at: <https://gco.iarc.fr>
2. Su XD, Zhang DK, Zhang X, et al. Prognostic factors in patients with recurrence after complete resection of esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis* 2014; 6: 949-957. PMID: 25093092 DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.14
3. Chen G, Wang Z, Liu XY, Liu FY. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma in the middle thoracic esophagus after modified Ivor-Lewis esophagectomy. *World J Surg* 2007; 31: 1107-1114. PMID: 17426905 DOI: 10.1007/s00268-006-0551-1
4. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1191-1203
5. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 27-40
6. Sun J-M, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021; 398: 759-771
7. Padhani AR. Functional MRI for anticancer therapy assessment. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2116-2127. PMID: 12387837 DOI: 10.1016/s0959-8049(02)00388-x
8. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249-257. PMID: 11001068 doi: 10.1038/35025220
9. Jain RK, Carmeliet P. SnapShot: Tumor angiogenesis. *Cell* 2012; 149: 1408-1408.e1. PMID: 22682256 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.025
10. Miles KA. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: Which protocol? *Br J Radiol* 2003; 76 (1): S36-S42. PMID: 15456712 DOI: 10.1259/bjr/18486642
11. Sun NN, Liu C, Ge XL, Wang J. Dynamic contrast-enhanced MRI for advanced esophageal cancer response assessment after concurrent chemoradiotherapy. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24: 195-202. PMID: 30091709 DOI: 10.5152/dir.2018.17369
12. Hayano K, Okazumi S, Shuto K, et al. Perfusion CT can predict the response to chemoradiation therapy and survival in esophageal squamous cell carcinoma: Initial clinical results. *Oncol Rep* 2007; 18: 901-908. PMID: 17786353 DOI: 10.3892/or.18.4.901
13. Makari Y, Yasuda T, Doki Y, et al. Correlation between tumor blood flow assessed by perfusion CT and effect of neoadjuvant therapy in advanced esophageal cancers. *J Surg Oncol* 2007; 96: 220-229. PMID: 17450532 DOI: 10.1002/jso.20820
14. Hayano K, Shuto K, Satoh A, et al. Tumor blood flow change measured by CT perfusion during chemoradiation therapy (CRT) for monitoring response and predicting survival in patients with esophageal cancer. *Esophagus* 2014; 11: 72-79. doi: 10.1007/s10388-013-0400-x
15. Djuric-Stefanovic A, Micev M, Stojanovic-Rundic S, et al. Absolute CT perfusion parameter values after the neoadjuvant chemoradiotherapy of the squamous cell esophageal carcinoma correlate with the histopathologic tumor regression grade. *Eur J Radiol* 2015; 84: 2477-2484. PMID: 26467704 doi: 10.1016/j.ejrad.2015.09.025
16. Chen TW, Yang ZG, Wang QL, et al. Whole tumour quantitative measurement of first-pass perfusion of oesophageal squamous cell carcinoma using 64-row multidetector computed tomography: Correlation with microvessel density. *Eur J Radiol* 2011; 79: 218-223. PMID: 20399055 doi: 10.1016/j.ejrad.2010.03.024
17. Satoh A, Shuto K, Okazumi S, et al. Role of perfusion CT in assessing tumor blood flow and malignancy level of gastric cancer. *Dig Surg* 2010; 27: 253-260. PMID: 20668380 doi: 10.1159/000288703
18. Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging* 2013; 13: 140-149. PMID: 23545171 DOI: 10.1102/1470-7330.2013.0015
19. Durrett R, Foo J, Leder K, et al. Intratumor heterogeneity in evolutionary models of tumor progression. *Genetics* 2011; 188: 461-477. PMID: 21406679 DOI: 10.1534/genetics.110.125724

20. Miles KA, Ganeshan B, Hayball MP. CT texture analysis using the filtration-histogram method: What do the measurements mean? *Cancer Imaging* 2013; 13: 400-406. PMID: 24061266 DOI: 10.1102/1470-7330.2013.9045
21. Hayano K, Yoshida H, Zhu AX, Sahani DV. Fractal analysis of contrast-enhanced CT images to predict survival of patients with hepatocellular carcinoma treated with sunitinib. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1996-2003. PMID: 24563237 DOI: 10.1007/s10620-014-3064-z
22. Ganeshan B, Skogen K, Pressney I, et al. Tumour heterogeneity in oesophageal cancer assessed by CT texture analysis: Preliminary evidence of an association with tumour metabolism, stage, and survival. *Clin Radiol* 2012; 67: 157-164. PMID: 21943720 doi: 10.1016/j.crad.2011.08.012
23. Yip C, Landau D, Kozarski R, et al. Primary esophageal cancer: Heterogeneity as potential prognostic biomarker in patients treated with definitive chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2014; 270: 141-148. PMID: 23985274 DOI: 10.1148/radiol.13122869
24. Tochigi T, Shuto K, Kono T, et al. Heterogeneity of glucose metabolism in esophageal cancer measured by fractal analysis of fluorodeoxyglucose positron emission tomography image: Correlation between metabolic heterogeneity and survival. *Dig Surg* 2017; 34: 186-191. PMID: 27931038. doi: 10.1159/000447751
25. Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: Consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009; 11: 102-125. PMID: 19186405 doi: 10.1593/neo.81328
26. Cheng B, Yu J. Predictive value of diffusion-weighted MR imaging in early response to chemoradiotherapy of esophageal cancer: A meta-analysis. *Dis Esophagus* 2019; 32: pii: doy065. PMID: 30010733 doi: 10.1093/dote/doy065
27. Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, et al. Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced esophageal cancer. *Dig Surg* 2011; 28: 252-257. PMID: 21654173 DOI: 10.1159/000328770
28. Cong Q, Li G, Wang Y, et al. DW-MRI for esophageal squamous cell carcinoma, correlations between ADC values with histologic differentiation and VEGF expression: A retrospective study. *Oncol Lett* 2019; 17: 2770-2776. PMID: 30854051 doi: 10.3892/ol.2019.9934
29. Imanishi S, Shuto K, Aoyagi T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting the early response to chemoradiotherapy of advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Surg* 2013; 30: 240-248. PMID: 23880636 doi: 10.1159/000351435
30. Wang L, Liu L, Han C, et al. The diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) predicts the early response of esophageal squamous cell carcinoma to concurrent chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2016; 121: 246-251. PMID: 27838148 doi: 10.1016/j.radonc.2016.10.021
31. Li QW, Qiu B, Wang B, et al. Prediction of pathologic responders to neoadjuvant chemoradiotherapy by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: A prospective study. *Dis Esophagus* 2018; 31. PMID: 29036528 doi: 10.1093/dote/dox121
32. van Rossum PS, van Lier AL, van Vulpen M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2015; 115: 163-170. PMID: 26002307 doi: 10.1016/j.radonc.2015.04.027
33. Qinghua Li , Dong Cui , Yu Feng , et al. Correlation between microvessel density (MVD) and multi-spiral CT (MSCT) perfusion parameters of esophageal cancer lesions and the diagnostic value of combined CtBP2 and P16INK4A. *Gastrointest Oncol* 2021; 12 (3): 981-990. PMID: 34295550 PMC8261318 DOI: 10.21037/jgo-21-247

////////////////////////////////////
**ПОЛЗИ, „КАПАНИ“ И ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ (AI)
ПРИ ХИБРИДНО ИЗОБРАЗЯВАНЕ НА КАРЦИНОМ НА
ХРАНОПРОВОД**
////////////////////////////////////

г-р Лидия Чавдарова, гм¹
проф. г-р Елена Пиперкова, гм, гмн¹
проф. г-р Ирена Костадинова, гм, гмн²

¹Клиника по нуклеарна медицина, УСБАЛО – София

²Клиника по нуклеарна медицина, Аджикадем Сити Клиник, УМБАЛ *Младост*, София

ПОЛЗИ, „КАПАНИ“ И ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ (AI) ПРИ ХИБРИДНО ИЗОБРАЗЯВАНЕ НА КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

д-р Лидия Чавдарова, дм¹

проф. д-р Елена Пиперкова, дм, дмн¹

проф. д-р Ирена Костадинова, дм, дмн²

¹Клиника по нуклеарна медицина, УСБАЛО – София

²Клиника по нуклеарна медицина, Аджубадем Сити Клиник, УМБАЛ *Млагодост*, София

ОБЗОР

Карциномът на хранопровода (КХ) се причислява към онкологичните заболявания с ниска обща петгодишна преживяемост < 20%, определяща се основно от стадия на заболяването към момента на диагноза. Точното стадииране с обсъждане от мултидисциплинарна онкологична комисия на последваща индивидуализирана терапевтична стратегия и мониторингът на терапевтичния отговор са ключови фактори за подобряване на прогнозата на пациентите. В „арсенала“ от образно-диагностични методи хибридно ПЕТ/КТ-изобразяване следва динамичното технологично развитие на квантитативните анализи – от най-стария параметър SUVmax до „новата ера“ на комплексна обработка на образите с алгоритми на изкуствен интелект (machine learning, deep learning), целящи да подпомагат клинициста в цялостния диагностично-терапевтичен подход.

Увод

На фона на конкуренция от нови, навлизащи в практиката радиофармацевтични препарати (РФП), хибридната ¹⁸F-FDG-позитронноемисионна компютър-томография (ПЕТ/КТ) остава водещ метаболитен образен метод за диагностика, TNM-стадииране и рестадииране на онкологични заболявания, в това число и на карцинома на хранопро-

вод (КХ). Биологичната характеристика на туморните клетки, спецификите на заболяването и техническите възможности на апаратурата са определящи за осигуряване на ползите – възможност за визуализация на първичния тумор, негови метастази и прогностичен потенциал. От друга страна, опитът на специалиста-нуклеарен медик е от решаващо значение за предпазване от „капаните“ чрез коректна интерпретация

на ПЕТ/КТ-образите от „естественя“, субективен експертен интелект, подпомаган от непрекъснато усъвършенстващия се изкуствен интелект (AI).

ПЕТ/КТ при първична диагностика и целотелесно TNM-стадиране на КХ

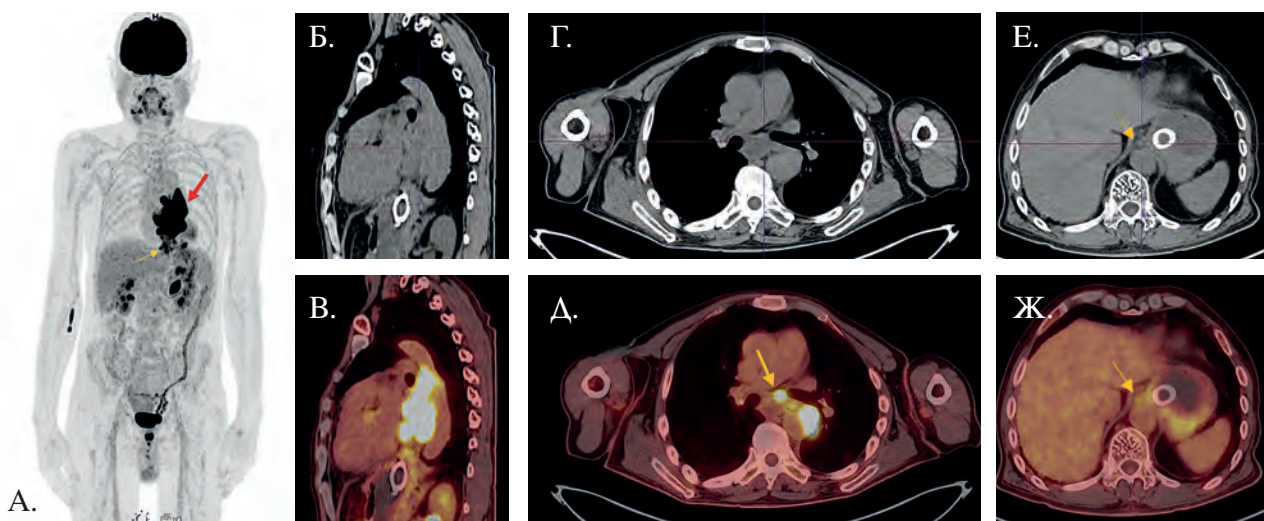
При ранен КХ и гастроезофагеалната връзка (КГЕВ) (*in situ*/T1) ^{18}F -FDG-ПЕТ/КТ има ограничена роля поради ниския общ туморен товар (metabolic tumor volume, MTV), предполагащ достигане на определена граница за визуализация (~ 5 mm), със съответно малък шанс за пространствено разграничаване на метаболитно активен патологичен фокус в стената на хранопровода (partial volume effect). Това предполага и липсата на показания за приложение на метода в тези случаи, с предимство на ендоскопската ехография (ЕЕ) за определяне дълбочина на туморна инвазия в стената и идентифициране на метастатични локорегионални лимфни възли (ЛВ) и на компютър-томографията (КТ) за определяне на протежението на дължината на тумора и изключване на инвазия на съседни структури.¹⁻³

Една от причините за ниска диагностична точност на ПЕТ/КТ за първична туморна диагностика е ефектът на „просветването“ на FDG-нагруваща туморна лезия (shine through), поради което методът трудно диференцира T1, T2 и T3 тумори по размер. Няколко проучвания показват тенденция плоскоклетъчният КХ (ПКХ) да натрупва по-интензивно FDG в сравнение с аденокарцинома (АКХ). По-интензивно е включването на ^{18}F -FDG в хистологични подвидове с ниска степен на диференциация и снижен глюкозен метаболизъм при повишено слузообразуване.^{4, 5} В диференциално-диагностичен план на първична туморна лезия на хранопровод следва да се има предвид

възможност за натрупване на неспецифичен РФП в бенигни лезии, като езофагит в областта на гастроезофагеалната връзка, хитална херния или езофагеална лейомиома, които са често причина за фалшиво позитивен резултат.

По отношение на регионалния N-стадий в литературата доминират резултати за сравнително ниска чувствителност и умерена специфичност на ПЕТ/КТ, с по-добри резултати от ЕЕ и КТ. В метаанализ на 245 пациенти чувствителността на FDG-ПЕТ/КТ е 55% (95%CI 34-74%), а специфичността е 76% (95%CI 66-83%). Авторите отбелязват, че оценката на локорегионалния лимфонодален статус на практика е с по-ниска клинична значимост, защото тези ЛВ по всяка вероятност най-често се резцират заедно с първичния тумор и/или попадат в лъчелечителитевичния обем. В този контекст като по-съществена се определя ролята на ПЕТ/КТ за детекция на извънрегионални (неочаквани) лимфни и далечни метастази, което води до промяна в терапевтичния план до една трета от изследваните пациенти.⁶ Въпреки това, в случай от нашата практика при първично стадиране на КХ установихме много добро отграничаване на близкостоящи до туморната формация метастатично ангажирани лимфни възли с леко надфоново до интензивно натрупване на РФП и категорични ПЕТ/СТ белези за метастатични ЛВ (Фиг. 1).

Засага ^{18}F -FDG-ПЕТ/КТ е приоритетен метод за M-стадиране при КХ и КГЕВ, макар че традиционно белодробните метастази се считат за основен домейн на контраст-усилената КТ, а чернодробният статус – на магнитнорезонансната томография (МРТ) поради цитираните недостатъци на нуклеарномедицинския метод за детекция на гребни неопластични огнища. От друга страна, следва да се има предвид технологичното развитие на ПЕТ/КТ-скенери-



Фигура 1. Клиничен случай на ДГ, 65 години. Биопсично верифициран ниско диференциран АКХ с КТ-данни за туморна формация в дистална трета, без патологично увеличени регионални АВ. ПЕТ/КТ е проведена за цялотелесно стадиране. А: цялотелесен МIP и сагитални образи; Б: КТ; В: ПЕТ/КТ на ниво на хиперметаболична туморна формация (червена стрелка), с дребни метаболично активни фокуси на ниво езофагогастрална връзка (оранжева стрелка); Г-Ж: метаболично активни метастатични АВ с различен интензитет (оранжеви стрелки) параезофагеално в долен медиастинум и непосредствено субдиафрагмално на ниво гастроезофагеална връзка; без убедителни данни за извънрегионални метастатични АВ, без паренхимни и костни лезии. След решение на онкологична комисия е стартирано лекарствено лечение (УСБАЛО, София)

те с преминаване към напълно дигитално поколение апарати, с повишени възможности за пространствена резолюция (детекция на по-дребни лезии с $d \sim 2-3$ mm) и редуция на артефактите (например gating-техники), което в бъдеще би променило данните от нови проспективни проучвания. Например, ролята на ПЕТ/КТ за определяне/промяна на лъчелечебния обем при КХ и КГЕВ е недостатъчно легитимирана поради сравнително малък брой и ограничени по обем хетерогенни проучвания, доказващи предимства на метода спрямо КТ по отношение на включване в обема на облъчване на субклинични (неувеличени на КТ) АВ и различен метаболичен туморен обем на първичната лезия.

Друго съществено предимство на цялотелесното сканиране на ПЕТ/КТ е възможността за откриване на синхронни неоплазми. В систематичен анализ на *van de Ven, et al.* се отбелязва нерядко асоцииране на ПКХ със синхронни първични тумори на глава и шия – при около 6.7% от пациентите

(~ 60% локализувани в хипофаринкс).⁷ В проучване на *Muazaki et al.* върху 200 пациенти с първичен КХ се анализира ефективността на FDG-ПЕТ/КТ като метод за скрининг, имайки предвид и по-лошата прогноза за пациенти със симултанно развиващи се тумори. При 17% от изследваните случаи ПЕТ/КТ установява наличие на други (неочаквани) първични туморни локализации – с най-голяма честота на глава, шия и стомах.⁸ В проучване на *Malik et al.* върху 591 пациенти с КХ се доказват съпътстващи неоплазми при 18.6% от пациентите.⁹ Световните ръководства препоръчват FDG-ПЕТ/КТ да се провежда като допълнителен стадиращ метод (към КТ) при пациенти, които са кандидати за радикално хирургично лечение – езофагектомия. Откриването на неподозирани далечни метастази би предотвратило ненужна тежка оперативна интервенция и променя терапевтичните решения на мултидисциплинарния туморен борд до 38% от пациентите.¹⁰ За потенциален проблем

за този подход все още се счита различното технологично апаратурно оборудване на различните медицински центрове и недостатъчната на места наличност на ПЕТ/КТ.¹¹⁻¹³

За откриването на неизвестно първично огнище в хранопровод при клинично проявена метастатична болест ПЕТ/КТ може да се приеме за „златен стандарт“, както е и при останалите туморни локализации.¹⁴

ПЕТ/КТ за оценка на терапевтичен отговор/рестадиране и за диагностика на рецидив при КХ

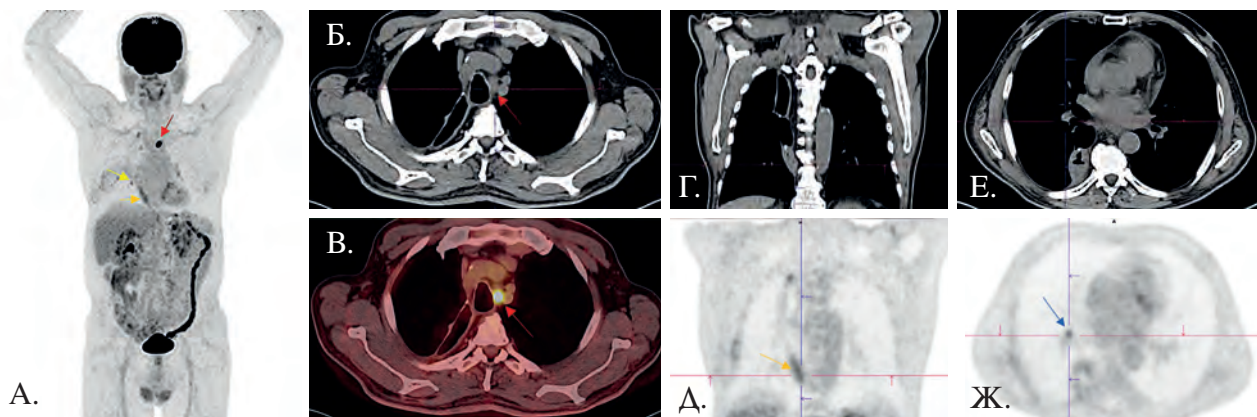
Основен фактор за оценка на терапевтичен отговор с помощта на ПЕТ/КТ в онкологичната практика като цяло е наличието на изходно предтерапевтично сканиране. Инициалният скен дава възможност не само за оценка на промяна в метаболитната активност на лезиите (ΔSUV_{max}), но и подпомага откриване и описване на „нови“ метаболитно активни фокуси в хода на проследяването, определяйки ги като потенциално възпалителни, неспецифични, неасоциирани с тумора, а свързани например с проведено лечение или придружаващи болестни състояния. След провеждане на неоадювантно лъчехимиолечение (ЛХЛ) и особено в контекста на подготовка за последваща оперативна интервенция FDG-ПЕТ/КТ има значение за изключване на появили се в хода на терапията „интервални“ далечни метастази, с което се повлиява изборът и промяната в по-нататъшния индивидуализиран лечебен план. Систематичен и метаанализ на *Kroese et al.* върху 14 проучвания с 1001 пациенти, преминали FDG-ПЕТ/КТ за стадиране и рестадиране след неоадювантно ЛХЛ, установява поява на далечни метастази при 8% от болните, което води до отмяна на радикал-

ното оперативно лечение. Авторите утвърждават приложението на ПЕТ/КТ за изключване на далечни метастази след ЛХЛ, но препоръчват хистологична верификация на суспектните находки.¹⁵ Основна причина за фалшиво позитивни резултати при 5% от пациентите са вероятните реактивно възпалителни или постлъчетерапевтични промени от проведената до момента терапия. В мултицентрично проспективно проучване *preSANO* провеждането на ПЕТ/КТ 12 седмици след НАХЛТ дава висок процент фалшиво позитивни резултати, но показва наличие на новопоявили се метастази в 10% от пациентите спрямо изходното сканиране.¹⁶

При суспекция или доказан локален рецидив ролята на ПЕТ/КТ е насочена предимно към изключване на далечни метастази. Въпреки високата чувствителност от 96% (95% CI 93-97%), се наблюдава умерена до ниска специфичност от 78% (95% CI 66-86%)¹⁷ поради реактивни и възпалителни промени, настъпили на фона на предходна терапия. Случай от нашата практика показва ролята на метода в постоперативното рестадиране, отграничавайки туморна рецидивна патология от постинфламаторни промени, което дефинира индивидуалния терапевтичен план (Фиг. 2).

ПЕТ/КТ и прогностичен потенциал при КХ и КГЕВ

От навлизането на ПЕТ в клиничната практика в края на 20. век до наши дни са проведени множество проучвания при различни злокачествени заболявания относно възможностите на метода да предсказва прогнозата и да дава възможност на клиницистите да избират най адекватен терапевтичен протокол, например дозова ескалация, промяна към по-агресивен или към палиативен лекарствен режим. Най-често използваният в рутинната практика полу-



Фигура 2. Клиничен случай на СИЕ, 66 години. Състояние след тотална резекция на хранопровод с гастроезофагопластика (октомври 2022 г.) при високодиференциран кератинизиращ плоскоклетъчен карцином, pT3 N0 R0 Pn+ V1. Булжирание на анастомозата по повод дисфагия през ноември 2022 г. с данни за анастомозит. ПЕТ/КТ е проведена за рестадирание. А-В: целотелесен МIP-образ (А), трансаксилни КТ- (Б) и ПЕТ/КТ (В) образи с увеличен и метаболитно активен паратрахеален ЛВ вляво над arcus aortae (червена стрелка) с метастатичен характер; Г-Д: коронарни КТ- и ПЕТ-образи на ниво на пластиката с лентовидна умерена хиперфиксация по типа на леки до умерени реактивни промени (анастомозит); Е-Ж: КТ- и ПЕТ-образи на умерено активен бронхопулмонален ЛВ вляво с реактивен характер. Без данни за локален рецидив, без висцерална и костна дисеминация. При пациента е проведена таргетно лъчелечение на метастатични ЛВ в горен медиастинум (УСБАЛО, София)

количествен параметър SUVmax не показва достоверен прогностичен потенциал при КХ и КГЕВ, особено когато се използва като единична стойност, например за стадирание. С по-съществена стойност е промяната на този показател в т.нар. Δ SUVmax, когато се сравнява ПЕТ/КТ след проведено лечение спрямо изходното предтерапевтично изследване. С развитието на технологиите се даде възможност за оценка на допълнителни полуколичествени параметри, отразяващи различни страни на биологичното метаболизиране на маркираната глюкоза (^{18}F -FDG), като TLG (тотална лезионна гликолиза), MTV (метаболитен туморен обем), сравнение на метаболитния индекс в патологична лезия спрямо референтен регион (аорта/черен дроб) (deauville score). Установява се, че пациенти със сигнификантно намаляващи стойности на съвкупността от тези параметри, оценени преди и след терапия, имат по-добра прогноза с по-дългосрочна преживяемост от случаи, при които не се наблюдава такова понижение.^{18, 19}

Нови молекули за ПЕТ/КТ при КХ и КГЕВ

Търсенето на нови РФП, таргетиращи туморите по-насочено и по различни метаболитни пътища, доведе до разработване и внедряване в практиката на ^{68}Ga -FAPI (fibroblast activation protein specific enzyme inhibitor). Първите резултати показват обещаващи данни за по-висок интензитет на натрупване на FAPI спрямо FDG в туморната лезия при по-нисък общ фон, позволяващи по-точно отграничаване на туморния обем както за първичната лезия, така и за огнища на дисеминация, особено при перитонеална карциноматоза.^{20, 21} Наблюдава се наличие на висока FAPI експресия при плоскоклетъчен хистологичен вид, където ^{68}Ga -FAPI може да има предимство спрямо ^{18}F -FDG.²² Недостатък на FAPI са фалшиво позитивни резултати в случаи на възпаление и активирана стромна реакция. Изследователите коментират, че FAPI все още не може да замести ^{18}F -FDG-ПЕТ/КТ, но може да се прилага като допълващ метод.

Нови хибридни методи в изобразяване на КХ и КГЕВ

Методът на ^{18}F -FDG-ПЕТ/МРТ е хибридна техника с доказани ползи за диагностика на първични и метастатични тумори на централна нервна система (ЦНС), на неопластични процеси на черен гроб, в меки тъкани и в малък таз. Поради все още ограничено разпространение и висока цена методът е с по-слаба приложимост в клиничната практика и с единични проучвания при КХ. В актуално проспективно проучване на *Fei et al.* се установява диагностично предимство на ^{18}F -FDG-ПЕТ/МРТ за предоперативната оценка на първичен ПКХ и статус на АВ в сравнение с ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ, МРТ и КТ, провеждани поотделно. Посочва се обещаваща възможност на ^{18}F -FDG ПЕТ/МРТ да се превърне в допълващ или заместващ метод за първично стадиране на КХ и КГЕВ. За Т-стадиране точността на FDG-ПЕТ/МРТ спрямо МРТ и КТ поотделно е 85.7% срещу съответно 77.1% и 51.4%; за оценка на АВ точността на ПЕТ/МРТ срещу ПЕТ/КТ, МРТ и КТ е 96.2% срещу съответно 92.0%, 86.8% и 86.3%, със сигнификантна разлика в стойностите на SUVmax, TLG и дебелина на тумора между T1-2 и T3 ($p = 0.004, 0.024$ и < 0.001 съответно).²³

Изкуствен интелект (AI) при хибридно изобразяване на КХ и КГЕВ

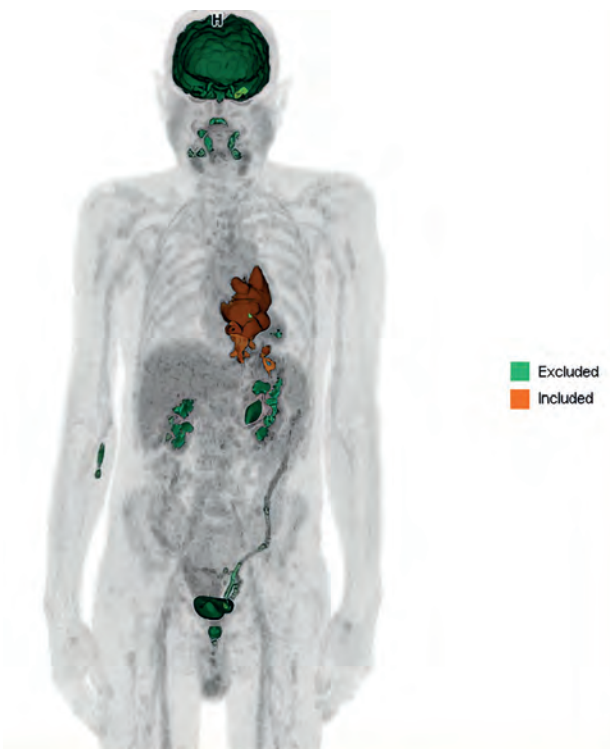
Изкуственият интелект е бързо развиваща се област на научни изследвания и приложения, с обещаващи резултати в областта на медицинската практика, включително и за подпомагане на лекарите за детекция на туморни заболявания и насочване за лечение. Термините *изкуствен интелект*, *машинно обучение* (machine learning, ML) и *загъбачено обучение* (deep learning, DL)

имат свои специфични значения, но обичайно се използват в широк смисъл на съвременен метод за обработка на голям обем данни, базирано на идеята тази технология да наподобява механизмите на човешкия интелект.²⁴ Днес AI се използва като термин, обозначаващ най-общо вид програма за ML, и в най-базовия си вид се касае за програми, които могат да „се учат“ сами, без да се програмират насочено от човек. Различават се според наличие на т.нар. надзор – supervised learning, unsupervised learning и semi-supervised learning. При supervised learning алгоритмите генерират отговори, базирани на известни и обозначени база данни, докато при unsupervised ML се генерират отговори при неизвестни данни. От друга страна, DL е форма на ML, която е по-високо производителна благодарение на йерархичен обучителен процес, чрез който се извличат по-сложни понятия и абстракции на високо ниво. Друг подход са т.нар. невронни мрежи (convolutional neural network, CNN), които се състоят от множество слоеве от ML-модели – архитектура, вдъхновена от човешката централна нервна система.²⁵ Тези DL-алгоритми се обособяват като многообещаващ инструмент в детекцията и лечението на различни онкологични заболявания и като технология на бъдещето намираща израз и в хибридната структурно-метаболична диагностика в лицето на ПЕТ/КТ.

Водещите технологични производители разработват хардуерни и софтуерни приложения, целящи улесняване на диагностичния процес с повишаване на производителността, точността и качеството. Първите наблюдения показват, че с навлизането си в широката практика алгоритмите на AI биха подпомогнали техническото получаване на образите (image acquisition), оценката на качеството, архивирането на данните и методите за обработката им. Допълнително може да се осигури оптими-

зиране на лъчевата доза при нуклеарно-медицински и рентген-базирани изследвания, да се автоматизира детекцията на абнормни находки, да се улесни сравнението с предходни изследвания, да се направи корелация на находките с други налични клинични данни и дори да се генерира заключение с интерпретация. В систематичен обзор на *Sadaghiani et al.* върху 32 проучвания при различни онкологични заболявания моделите на машинно обучение подпомагат детекцията на неопластични находки, диференциацията им от бенигни феномени, сегментацията, стадирането, оценката на терапевтичен отговор и на прогноза, т.е. всички етапи на приложение на хибридните методи.²⁶

В клиничната практика AI вече намира приложение в ендоскопския скрининг на ранен КХ, като се установява дори по-голяма точност в сравнение с по-неопитни ендоскописти. Разработват се и се прилагат различни модели за детекция на анатомични структури за отграничаване на дисплазия, за предикция на терапевтичен отговор и прогноза при КХ.²⁷ В областта на хибридната ПЕТ/КТ-технология вече се предлагат за рутинна употреба AI-базирани приложения за разпознаване на анатомични структури, с дизайн по подобие на човешкото фовеално зрение, с подлежащи многослойни ML-алгоритми, обучени чрез заложили множество анотирани от експерти образи от различни модалности. Налице са възможности за автоматизиран анализ на хиперметаболични находки от ПЕТ и SPECT (single photon emission computed tomography) образи с идентифициране на патологични находки и възможност за автоматично „изключване“ на физиологични зони на натрупване на радиомаркера. На *Фиг. 3* е демонстрирано приложението Lesion scout (Siemens Biograph Vision-450) за автоматизирано разпознаване на патологична находка (в оранжево *included* – туморна малигнена формация на хранопро-



Фигура 3. Клиничен случай на ДГ, 65 години. Нискодиференциран аденокарцином на хранопровод – предтерапевтично стадиране. Lesion scout с коронарен ПЕТ-образ: в зелено са изключените от анализа физиологични зони на хиперфиксация на ^{18}F -FDG; в оранжево са включените патологични хиперметаболични лезии (УСБАЛО, София)

вод) от физиологични зони на хиперфиксация на РФП (в зелено *excluded*: мозък, бърбреци, чревни бримки, пикочен мехур).

Създадени са AI-базирани възможности за персонализиране и стандартизиране на протоколи за сканиране на пациенти според диагноза и клинично търсене, със спестяване на време както за нуклеарния медик, обозначаващ обема на сканиране и дозовите параметри, така и за рентгеновия лаборант (Flow motion AI). Намерен е подход за редукция на артефакти от движение, например на белодробните екскурзии по време на сканиране, с осигуряване на по-голям комфорт за пациента и спестяване на време за сканиране, с подобро качество на образите (OncoFreeze AI). Разработени са методи, подпомагащи полуколичествени измерва-

ния от ПЕТ-образи, базирани не само върху SUVmax, но и отчитащи скорост на метаболизирани на глюкоза и обем на разпределение (Multiparametric PET AI).

В проучване върху 689 пациенти с ПКХ Zhang et al. разработват AI-базиран алгоритъм за детекция на метастатични ЛВ (AI-CAD), подпомагащ разпознаване и правилна интерпретация.²⁸ В метаанализ на Menon et al. се разглежда ролята на FDG-ПЕТ-базирана радиомика в проследяване на пациенти с КХ чрез възможностите на AI-подпомаган анализ на различни полуколичествени параметри. Авторите установяват, че ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ е с подобрена специфичност спрямо КТ за оценка на терапевтичен отговор при използване на тези AI-базирани алгоритми. Разработените модели, интегриращи клинични характеристики и параметри на радиомиката, дават надежди за подобряване на диагностиката и прогнозиране на преживяемостта.²⁹

Заклучение

Модерното хибридно изобразяване, представено преимуществено от ¹⁸F-FDG-ПЕТ/КТ, предлага „арсенал“ от нови възможности в диагностиката и проследяването на онкологичните заболявания, включително на КХ и КГЕВ. Следвайки решенията на мултидисциплинарен борд и прилагайки стандартизирани протоколи, „мандегъм“ от експерт нуклеарен медик и съвременна апаратура може да преодолее „капаните“ и да извлече ползите от структурно-метаболичното хибридно изобразяване на първичната туморна лезия и нейните регионални и далечни метастази.

Въпреки безспорните ползи от AI в образната и хибридна метаболично-структурна диагностика на КХ и неговото лечение, рутинна употреба на AI-базирани модели в клиничната практика все още е ограничена поради липса на достатъчно

стандартизирани, прецизни и всеобщо достъпни техники. При всички положения AI следва да бъде в помощ на „естествения“ интелект, т.е. на лекаря експерт, а от последния зависи как ще насочва и менажирва своя изкуствен „помощник“.

Литература

1. Kitajima K, Nakajo M, Kaida H, et al. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of gastrointestinal cancer: An update. *Nagoya J Med Sci* 2017; 79 (4): 527-543. doi: 10.18999/najims.79.4.527. PMID: 29238109; PMCID: PMC5719212.
2. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, et al. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 148-156
3. Betancourt Cuellar SL, Carter BW, Macapinlac HA, et al. Clinical staging of patients with early esophageal adenocarcinoma: does FDG-PET/CT have a role? *J Thorac Oncol* 2014; 9 (8): 1202-1206. doi: 10.1097/JTO.0000000000000222
4. Yang GY, Wagner TD, Jobe BA, Thomas CR. The role of positron emission tomography in esophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2008; 2 (1): 3-9
5. Stahl A, Ott K, Weber WA, et al. FDG-PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 288-295
6. Barber TW, Duong CP, Leong T, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT has a high impact on patient management and provides powerful prognostic stratification in the primary staging of esophageal cancer: a prospective study with mature survival data. *J Nucl Med* 2012; 53: 864-871
7. van de Ven S, Bugter O, Hardillo J A, et al. Screening for head and neck second primary tumors in patients with esophageal squamous cell cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 1304-1311
8. Miyazaki T, Sohda M, Higuchi T, et al. Effectiveness of FDG-PET in screening of synchronous cancer of other organs in patients with esophageal cancer. *Anticancer Res* 2014; 34 (1): 283-287
9. Malik V, Johnston C, Donohoe C, et al. ¹⁸F-FDG PET-detected synchronous primary neoplasms in the staging of esophageal cancer: incidence, cost, and impact on management. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 1152-1158

10. Blencowe NS, Whistance RN, Strong S, et al. Evaluating the role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in multi-disciplinary team recommendations for oesophago-gastric cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 1445-1450
11. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 98 (3): 547-557. doi: 10.1038/sj.bjc.6604200
12. Heeren PAM, Jager PL, Bongaerts F, et al. Detection of distant metastases in esophageal cancer with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004; 45: 980-987
13. Findlay JM, Bradley KM, Maile EJ, et al. Pragmatic staging of oesophageal cancer using decision theory involving selective endoscopic ultrasonography, PET and laparoscopy. *Br J Surg* 2015; 102: 1488-1499
14. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42 (2): 328-354. doi: 10.1007/s00259-014-2961-x
15. Kroese T, Goense L, van Hillegersberg R. Detection of distant interval metastases after neoadjuvant therapy for esophageal cancer with 18F-FDG PET/CT): a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2018; 31 (12). doi: 10.1093/dote/doy055. PMID: 29917073
16. Valkema MJ, Noordman BJ, Wijnhoven BPL, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in predicting residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *J Nucl Med* 2019; 60 (11): 1553-1559. doi: 10.2967/jnumed.118.224196.
17. Goense L, van Rossum PS, Reitsma JB, et al. Diagnostic performance of (1)(8)F-FDG PET and PET/CT for the detection of recurrent esophageal cancer after treatment with curative intent: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med* 2015; 56: 995-1002
18. Chen S, Hsieh T, Ding H, et al. Pretreatment metabolic tumor volumes to predict the short-term outcome of unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus treated with definitive chemoradiotherapy. *Nucl Med Commun* 2014; 35: 291-297. doi: 10.1097/MNM.0000000000000046
19. Han S, Kim Y, Woo S, et al. Prognostic Value of volumetric parameters of pretreatment 18F-FDG PET/CT in Esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2018; 43 (12): 887-894. doi: 10.1097/RLU.0000000000002291. PMID: 30300200
20. Liu H, Hu Z, Yang X, et al. Comparison of [68Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 and [18F]FDG uptake in esophageal cancer. *Front Oncol* 2022; 12: 875081. doi: 10.3389/fonc.2022.875081. PMID: 35785188; PMCID: PMC9245379
21. Chen H, Zhao L, Pang Y, et al. Role of 68Ga-fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with 18F-FDG PET/CT. *J Nuc Med* 2021; 62 (Suppl 1): 20. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05146-6>
22. Rong H, Yu P, Shun H, et al. FAPI-PET/CT in cancer imaging: A potential novel molecule of the century. *Front Oncol* 2022; 12. doi 10.3389/fonc.2022.854658
23. Fei W, Rui G, Yan Z, et al. Value of 18F-FDG PET/MRI in the preoperative assessment of resectable esophageal squamous cell carcinoma: A comparison with 18F-FDG PET/CT, MRI, and contrast-enhanced CT. *Fron Oncol* 2022; 12. DOI10.3389/fonc.2022.844702
24. Wei L, El Naqa I. Artificial intelligence for response evaluation with PET/CT. *Semin Nucl Med* 2021; 51 (2): 157-169. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.10.003. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33509372; PMCID: PMC8099153
25. Liu Y. Artificial intelligence-assisted endoscopic detection of esophageal neoplasia in early stage: The next step? *World J Gastroenterol* 2021; 27 (14): 1392-1405. doi: 10.3748/wjg.v27.i14.1392. PMID: 33911463; PMCID: PMC8047537
26. Sadaghiani MS, Rowe SP, Sheikhbaehi S. Applications of artificial intelligence in oncologic 18F-FDG PET/CT imaging: A systematic review. *Ann Transl Med* 2021; 9 (9): 823. doi: 10.21037/atm-20-6162. PMID: 34268436; PMCID: PMC8246218
27. Zhang YH, Guo LJ, Yuan XL, Hu B. Artificial intelligence-assisted esophageal cancer management: Now and future. *World J Gastroenterol* 2020; 26 (35): 5256-5271. doi: 10.3748/wjg.v26.i35.5256. PMID: 32994686; PMCID: PMC7504247
28. Zhang ST, Wang SY, Zhang J, et al. Artificial intelligence-based computer-aided diagnosis system supports diagnosis of lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma: A multicenter study. *Heliyon* 2023; 9 (3): e14030. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14030>
29. Menon N, Guidozi N, Chidambaram S, et al. Performance of radiomics-based artificial intelligence systems in the diagnosis and prediction of treatment response and survival in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Dis Esophagus* 2023; 36 (6): doad034. <https://doi.org/10.1093/dote/doad034>

ЕНДОСКОПСКО ПРОСЛЕДЯВАНЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД – КАПАНИ И РЕЗУЛТАТИ

доц. д-р Александър Кацаров, дм

Клиника по гастроентерология и хепатология, Военномедицинска академия – София

ОБЗОР

Ранно идентифициране на предракови лезии и ранен карцином на хранопровод (КХ) корелира с по-добра преживяемост. Хистологичният подтип определя различно поведение за диагностика и терапия. Статията разглежда методите за ендоскопска верификация и лечение на плоскоклетъчен КХ (ПКХ), аденокарцином на хранопровод (АКХ) и *Basrrett*-ов хранопровод (БХ). Детайлно са сравнени чувствителност и специфичност на различни ендоскопски техники за диагноза и се дискутират възможностите на видове ендоскопски резекции за постигане на анблок и R0-резекция. Допълнително се разглеждат съвременните стандарти за проследяване на пациенти с БХ.

Увод

Карциномът на хранопровод (КХ) е седмият най-често срещан карцином и шести по смъртност, в световен мащаб.¹ Докато плоскоклетъчният карцином на хранопровод (ПКХ) е най-разпространеният хистологичен подтип, доминиращ в Азия и Африка, в западните страни се наблюдава нарастващо разпространение на аденокарцинома на хранопровод (АКХ).¹ Установен в напреднал стадий, КХ води до ниска преживяемост, затова усилията трябва да бъдат съсредо-

точени върху ранната диагностика на предракови лезии и ранни карциноми, при които провеждането на лечение води до много по-добра преживяемост.

Хистологичният тип определя различно поведение при диагностиката и лечението, затова ПКХ и *Basrrett*-овият хранопровод (БХ) с АКХ ще бъдат разгледани по отделно.

Плоскоклетъчен карцином на хранопровод

Ендоскопска диагноза. Голяма част от ПКХ е труден за откриване само с помощта на ендоскопия с бяла светлина (ЕБС).² Виртуалната хромоендоскопия (ВХЕ) спомага за по-лесно диагностициране на суспектни зони, които могат да бъде пропуснати при стандартна ЕБС.^{2, 3} Консенсусът на Европейската асоциация по гастроинтестинална ендоскопия (ЕАГЕ) от 2015 г. препоръчва ВХЕ като алтернатива на хромоендоскопия с Лугол за откриване на повърхностен ПКХ. И двата метода са доказали, че са по-точни от самостоятелно използване на ендоскопия с бяла светлина.⁴ Метаанализ показва, че ендоскопия с теснолентово изображение (ТЛИ) има сравнима чувствителност с тази на хромоендоскопия с Лугол (88% срещу 92%), но по-добра специфичност (88 срещу 82%, $p < 0.001$).⁵ Описани са два различни подхода за използване на ТЛИ при скрининг на езофагеални лезии: неувеличителна ендоскопия (НЕ) за откриване на суспектни лезии и увеличителна ендоскопия (УЕ) за характеризирание на тези лезии. С ВХЕ нормалната езофагеална лигавица изглежда зелена на цвят, докато лезиите, суспектни за ПКХ, са кафеникави. За определяне на дълбочината на инвазия ЕБС също отстъпва на ВХЕ.⁶ Методът на ТЛИ с УЕ позволява по-задълбочена оценка на кръвоносни съдове в суспектния участък и определяне на дълбочина на инвазия при повърхностен ПКХ чрез използване на класификацията на Японското езофагеално гружество.⁷

Дълбочината на инвазия при повърхностен СКХ може да бъде разделена на локализация в епителен слой (*lamina propria*) без ангажиране на *muscularis mucosae* (ранен карцином) и засягане на субмукоза (СМ), което съответно се дели на СМ1 (инвазия в субмукоза $\leq 200 \mu\text{m}$) и СМ2 (инвазия в субмукоза

$> 200 \mu\text{m}$). Злокачествени лезии, изключващи подтип СМ2, успешно могат да се лекуват чрез ендоскопска резекция (ЕР). Лезии, ангажиращи СМ2 или прорастащи в дълбочина към *muscularis propria* (МП), се лекуват с комбинация от хирургична резекция и лъчеволечение.^{8, 9} Поради тази причина за определяне на подхода и алгоритъма на поведение е от изключително значение правилното определяне на дълбочина на инвазия.

Ендоскопско лечение. Консенсусът на ЕАГЕ от 2022 г. определя ендоскопска субмукозна дисекция (ЕСД) като метод на избор за лечение на повърхностен ПКХ поради осигуряването на енблок резекция с точно патологично стадирание и потенциално излекуване. Данните показват, че за извършване на ЕСД може също да се мисли при нециркумферентен ПКХ в клинични стадии Т1а-м3/Т1b-см1 или за циркумферентен вариант в клиничен стадий Т1а-м1/м2.

Петгодишната болест-специфична преживяемост (БСП) след ЕСД за лезии, ограничени до епитела (М1) или ламина propria (М2) е 98-100%, а 5-годишната обща преживяемост (ОП) е 85-95%. Следователно такива лезии представляват абсолютна индикация за ЕСД.¹⁰

Най-новите насоки на Японското гастроентерологично ендоскопско гружество посочват със слабо ниво на доказателственост, че ЕСД се препоръчва като лечение от първа линия за предоперативно клинично диагностициран сТ1а-м3/Т1b-см1 нециркумферентен ПКХ. Също със слабо ниво на доказателственост ЕСД е посочена като метод на лечение при клинично диагностициран Т1а повърхностен ПКХ с дължина $\leq 50 \text{ mm}$ и обхващащ цялата циркумференция на хранопровода, като в тези случаи се взема предвид и прилагане на превантивни мерки против развитие на стеноза.¹¹ Едно скорошно проучване добавя доказателства към тези препоръки, показвайки, че почти 60% от ендоскоп-

ски прогнозираните T1a-m3/T1b-sm1 тумори, обхващащи по-малко от три четвърти от обиколката на хранопровода, могат да бъдат излекувани само с ЕСД, но ако лезията е циркумферентна, тогава степенята на излекуване спада до по-малко от 20%.¹²

Няма рандомизирано проучване, сравняващо ендоскопска мукозна резекция (EMR) с ЕСД за ПКХ, но няколко нови европейски доклада потвърждават ефикасността и превъзходството на ЕСД.¹³⁻¹⁶ Във френско проучване процентите на пълна резекция за групите с ЕСД и EMR са съответно 97.1% срещу 85% ($p < 0.01$), а 5-годишната преживяемост без болест (ПББ) е съответно 95.2 % срещу 73.4% ($p < 0.01$).¹⁶ Изводите са, че ЕСД превъзхожда EMR при лечение на ПКХ, като доказателство за това са значително по-високи нива на анблок резекция и лечение, както и значимо по-нисък процент на локални рецидиви.¹⁷

Barret-ов хранопровод и аденокарцином на хранопровод

По правило БХ е преканцероза, предразполагаща към АКХ. Въпреки че рискът от прогресия към карцином е нисък (около 0.3% годишно), в повечето страни пациентите с БХ се проследяват с ендоскопски изследвания на редовни интервали.¹⁸

Ендоскопска диагноза и проследяване. Според препоръките на ЕАГЕ от 2017 г. диагнозата БХ се поставя, ако дисталният хранопровод е тапициран с цилиндричен епител с минимална дължина 1 cm (езици или циркулярен), съдържащ интестинална метаплазия при хистопатологично изследване. При пациенти с цилиндричен епител, разпространяващ се на по-малко от 1 cm над горния край на стомашните гънки, не се препоръчват биопсии. Насочени биопсии от този регион трябва да се взимат само в случаи, когато се открие видима аномалия.

Европейската асоциация по гастроинтестинална ендоскопия не препоръчва ендоскопски скрининг за БХ. Въпреки това може да се обмисли скрининг при пациенти с дълготрайни симптоми на гастроэзофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) (> 5 години) и множество рискови фактори (възраст ≥ 50 години, бяла раса, мъжки пол, затлъстяване, рогнина от първа степен с БХ и АКХ). За ендоскопско проследяване при БХ се препоръчва използване на ендоскопска техника с висока разделителна способност. Според препоръките на ЕАГЕ от 2022 г. както ВХЕ, така и хромоендоскопия с оцетна киселина са лесно одстъпни и приложими методи. В класификация PREDICT са разработени критерии за диагностициране на неоплазия при БХ според фокалната загуба на ацетоизбелване (избелване на лигавицата при приложение на оцетна киселина), което се смята за модел на повърхностни промени, възникващи в лигавицата.¹⁹ Използването на ВХЕ или хромоендоскопия с оцетна киселина показват отлична диагностична сензитивност и специфичност и трябва да се използват поотделно или в комбинация за оценка на дисплазия при БХ.

Проследяването на БХ според препоръките на ЕАГЕ от 2017 г. се извършват по специфичен начин. Биопсии трябва да се вземат от всички видими мукозни аномалии. В допълнение, произволни 4-квадрантни биопсии трябва да се събират на всеки 2 cm в сегмента на БХ, като се започне от горния край на стомашните гънки. Биопсиите от всяко ниво трябва да бъдат представени на патолога в отделен контейнер. Интервалите на наблюдение за недиспластичен БХ трябва да бъдат стратифицирани според дължината на сегмента. Не се препоръчва ендоскопско наблюдение при неправилна Z-линия или цилиндричен епител в дистален хранопровод < 1 cm. При максимална дължина на БХ ≥ 1 cm и < 3 cm проследяване се

извършива на 5 години. В случаи с максимална дължина на БХ ≥ 3 cm и < 10 cm се препоръчва ендоскопско изследване на 3 години. Пациентите с БХ с максимална дължина ≥ 10 cm трябва да бъдат насочени за наблюдение в експертен център за БХ. Ако пациентът е навършил 75 години към момента на последната ендоскопия за наблюдение и няма предишни данни за дисплазия, проследяването се прекратява.

Пациенти с нискостепенна дисплазия (НСД) при произволни биопсии, потвърдени от втори експертен гастроинтестинален патолог, трябва да бъдат насочени към експертен център за БХ. Препоръчва се интервал на наблюдение от 6 месеца след потвърдена диагноза за НСД. Ако при 6-месечна ендоскопия не се установи дисплазия, интервалът може да се удължи до една година. След две последователни ендоскопии, отрицателни за дисплазия, може да се започне стандартно наблюдение като при пациенти с недиспластичен БХ. Ако при следващи ендоскопии се потвърди диагноза за НСД, трябва да се предложи ендоскопска аблация на сегмента с БХ. При 30% от пациентите ендоскопската диагноза на НСД не се потвърждава при следващи ендоскопии.²⁰ Следователно една единствена диагноза за НСД не оправдава ендоскопска аблационна терапия. Потвърдена НСД с проследящи ендоскопии, документирана на множество нива на хранопровод, е значим рисков фактор за прогресия към високостепенна дисплазия (ВСД) и АКХ.²¹ Въз основа на наличната литература радиочестотната аблация (РЧА) има най-добър профил на ефикасност и безопасност, поради което се препоръчва като техника на избор за аблация на БХ.²² Пациенти с ВСД, потвърдена от втори експертен гастроинтестинален патолог, трябва да бъдат насочени към експертен център за БХ и провеждане на повторно изследване. Всички видими аномалии трябва да бъдат

отстранени чрез техники за ендоскопска резекция с цел адекватно хистопатологично стадиране. В случай, че не се видят лезии, подозрителни за дисплазия, е уместно да се вземат произволни 4-квадрантни биопсии; ако тези биопсии са отрицателни за дисплазия, ендоскопията трябва да се повтори след 3 месеца. В случай, че биопсиите потвърдят наличие на ВСД, се препоръчва ендоскопска РЧА. Високостепенна дисплазия без ендоскопски видими промени е рядка и представлява по-малко от 20% от пациентите с ВСД. Липсата на видими аномалии при пациент с ВСД най-често е резултат от пропусната лезия или преоценена степен на дисплазия при стадиране. Плоската ВСД (както и плоската НСД) изисква потвърдена диагноза от два независими хистопатолога в две отделни времеви точки преди започване на лечението.

Ендоскопско лечение. Пациенти с видими лезии при БХ, диагностицирани като дисплазия или ранен карцином, трябва да бъдат насочени към експертен център. Всички видими аномалии, независимо от степен на дисплазия, трябва да бъдат отстранени с помощта на техники за ендоскопска резекция, за да се получи оптимално хистопатологично стадиране. При ендоскопска резекция на диспластични лезии или ранен карцином при БХ методите на ЕМР и ЕСД са много ефективни. След ендоскопска резекция на видими аномалии, съдържащи каквато и да е степен на дисплазия или неоплазия, трябва да се пристъпи към пълна ерадикация на целия останал епител на БХ, за предпочитане с РЧА.

Терапевтични стратегии за ендоскопска резекция при лезии, свързани с БХ и АКХ, са предложени от ЕАГЕ през 2022 г. Препоръчва се използването на ЕМР за видими лезии ≤ 20 mm с ниска вероятност за субмукозна инвазия (Paris type 0-Ia, 0-Ib) и за по-големи или мултифокални доброкачествени (диспластични) лезии. Препоръките на

ЕАГЕ предлагат да се използва ЕСД за лезии, подозрителни за субмукозна инвазия (Paris type 0-Is, 0-IIc), за злокачествени лезии > 20 mm и за лезии във фибротични участъци. Ефикасността на ЕСД при неоплазия, свързана с БХ, е добре установена както на Изток, така и на Запад, като нивата на анб-лок резекция варират около 90%. Сравнена с ЕМР, ЕСД води по-често до R0-резекция; това е демонстрирано в японско ретроспективно проучване, включващо 13 центъра, които оценяват дългосрочни резултати от ЕМР и ЕСД на лезии в областта на гастроезофагеалната връзка.²³ Добре проведено рандомизирано контролирано проучване показва, че когато лезиите са подходящи за резекция както с ЕМР, така и с ЕСД, няма клинична полза от извършване на ЕСД. *Terheggen et al.* провеждат проучване с 40 пациенти с единични лезии, които са подходящи за ендоскопска резекция и с двете методики, включително тип 0-Is, 0-IIa, 0-IIc или техни комбинации, ограничени в хоризонтална посока до надлъжен диаметър ≤ 3 cm или по-малко от половината от обиколката на хранопровода и без ендоскопско съмнение за дълбока инфилтрация в субмукозния слой. Въпреки че степенята на R0-резекция е по-висока за ЕСД (10/17 срещу 2/17 за ЕМР), пълната резолюция на дисплазия на 3-ти месец от резекцията не е различна при двете методики.²⁴ Това проучване предоставя доказателства, че ЕСД има малка полза при лезии, които са ясно податливи както на ЕМР, така и на ЕСД. Ситуацията обаче е различна при лезии, които са по-обемисти и трудни за резекция. Ако дадена лезия е подозрителна за субмукозна инвазия (лезии Paris 0-Is, 0-IIc) и е желателна дълбока R0-резекция за точно определяне на стадий, ЕСД е избор на методика за ендоскопска резекция. Това правило особено важи при пациенти в напреднала възраст, които не са подходящи за операция или лъчехимиолечение. Радикалната ендоскопска

резекция в тези случаи може да бъде лечебна, макар и с по-голям шанс за метастази. Както е посочено от проучване на *Terheggen et al.*²⁴ и метаанализа на *Yang et al.*²⁵, ЕСД може да се използва особено за по-големи лезии (> 2-3 cm). Някои проучвания също показват, че ЕСД е успешна при по-трудни случаи с нодуларни лезии, лезии, по-големи от 2 cm или такива с цикатрикси (с лошо повдигане).²⁶⁻²⁹

Заклучение

По отношение на необходимост от операция, ремисия и рецидив на неоплазия методите на ЕСД и ЕМР са много ефективни за ендоскопска резекция на ранна неоплазия на БХ. Подходът на ЕСД постига по-висок процент R0-резекция, но за повечето пациенти това няма клинично значение, тъй като отнема повече време и има потенциал да причини тежки нежелани събития.^{24, 30} Ендоскопската резекция е терапия на първи избор за T1a АКХ. При пациенти с T1b АКХ оптималната стратегия за лечение зависи от хистопатологичните характеристики на ендоскопския резекционен препарат.

Ендоскопската резекция може да бъде алтернатива на хирургия и се препоръчва при пациенти, които са гранично подходящи за операция, ако методът отговаря на всички от следните критерии: субмукозна инвазия, ограничена до < 500 μm; степен на диференциация на тумора (G) – висока или умерена; липса на туморна инвазия в лимфни или кръвоносни съдове; свободна от туморна инфилтрация резекционна линия. Изборът между ендоскопска терапия и хирургична резекция трябва да се основава на внимателна оценка на риска за метастази в лимфни възли, хирургична смъртност и заболяемост и предпочитания на пациента. Тумори, отговарящи на всички горепосочени критерии, се считат за нискорискови T1b ракови заболявания, като вероятността от метастазиране в лимфни възли е < 2%.³¹

Литература

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144: 1941-1953
2. Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: A multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1566-1572
3. Gono K, Yamazaki K, Doguchi N, et al. Endoscopic observation of tissue by narrowband illumination. *Opt Rev* 2003; 10: 211-215
4. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829-854
5. Morita FH, Bernardo WM, Ide E, et al. Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. *MBC Cancer* 2017; 17: 54
6. Yu T, Geng J, Song W, et al. Diagnostic accuracy of magnifying endoscopy with narrow band imaging and its diagnostic value for invasion depth staging in esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 8591387
7. Oyama T, Inoue H, Arima M, et al. Prediction of the invasion depth of superficial squamous cell carcinoma based on microvessel morphology: Magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 2017; 14: 105-112
8. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: Part 1. *Esophagus* 2019; 16: 25-43
9. Ishihara R, Arima M, Iizuka T, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. *Dig Endosc* 2020; 32: 452-493
10. Nishizawa T, Suzuki H. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12: doi: 10.3390/cancers12102849
11. Ishihara R, Arima M, Iizuka T, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. *Dig Endosc* 2020; 32: 452-493
12. Matsueda K, Matsuura N, Kanesaka T, et al. Validity of endoscopic resection for clinically diagnosed T1a-MM/T1b-SM N0 M0 esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus* 2021: doi: 10.1007/s10388-021-00814-4
13. Costa-Santos MP, Ferreira AO, Mouradides C, et al. Is Lugol necessary for endoscopic resection of esophageal squamous cell neoplasia? *Endoscopy* 2021; 53: 674-682
14. Oda I, Shimizu Y, Yoshio T, et al. Long-term outcome of endoscopic resection for intramucosal esophageal squamous cell cancer: a secondary analysis of the Japan Esophageal Cohort study. *Endoscopy* 2020; 52: 967-975
15. Probst A, Aust D, Markl B, et al. Early esophageal cancer in Europe: Endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2015; 47: 113-121
16. Berger A, Rahmi G, Perrod G et al. Long-term follow-up after endoscopic resection for superficial esophageal squamous cell carcinoma: A multicenter Western study. *Endoscopy* 2019; 51: 298-306
17. Gao HM, Zhang XQ, Chen M, et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5540-5547
18. Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: A metaanalysis. *Gut* 2012; 61: 970-976
19. Kandiah K, Chedgy FJQ, Subramaniam S, et al. International development and validation of a classification system for the identification of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: The Portsmouth acetic acid classification (PREDICT). *Gut* 2018; 67: 2085-2091
20. Phoa KN, van Vilsteren FGI, Weusten BLAM, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia. *JAMA* 2014; 311: 1209-1217
21. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut* 2015; 64: 700-706
22. Small AJ, Araujo JL, Leggett CL, et al. Radiofrequency ablation is associated with decreased

- neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus and confirmed low-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2015; 149: 567-576.e3
23. Abe S, Ishihara R, Takahashi H, et al. Long-term outcomes of endoscopic resection and metachronous cancer after endoscopic resection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Japan. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 1120-1128
 24. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, et al. A randomized trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut* 2017; 66: 783-793
 25. Yang D, Zou F, Xiong S, et al. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1383-1393
 26. Coman RM, Gatoda T, Forsmark CE, et al. Prospective evaluation of the clinical utility of endoscopic submucosal dissection (ESD) in patients with Barrett's esophagus: A Western center experience. *Endosc Int Open* 2016; 4: E715-721
 27. Subramaniam S, Chedgy F, Longcroft-Wheaton G, et al. Complex early Barrett's neoplasia at 3 Western centers: European Barrett's Endoscopic Submucosal Dissection Trial (E-BEST). *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 608-618
 28. Yang D, Coman RM, Kahaled M, et al. Endoscopic submucosal dissection for Barrett's early neoplasia: a multicenter study in the United States. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 600-607
 29. Chevaux JB, Piessevaux H, Jouret-Mourin A, et al. Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's early neoplasia. *Endoscopy* 2015; 47: 102-112
 30. Barret M, Cao DT, Beuvon F, et al. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 207-215
 31. Manner H, Pech O, Heldmann Y, et al. The frequency of lymph node metastasis in early-stage adenocarcinoma of the esophagus with incipient submucosal invasion (pT1b sm1) depending on histological risk patterns. *Surg Endosc* 2015; 29: 1888-1896

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

**ТРАДИЦИИ И МОДИФИКАЦИИ В ТЕХНИКАТА ЗА
ЕЗОФАГЕКТОМИЯ ПО *IVOR LEWIS***

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

доц. д-р Николай Белев, дм

УМБАЛ *Еврохоспитал*, Пловдив

Катедра по пропедевтика на хирургичните болести, Медицински университет – Пловдив

ТРАДИЦИИ И МОДИФИКАЦИИ В ТЕХНИКАТА ЗА ЕЗОФАГЕКТОМИЯ ПО *IVOR LEWIS*

доц. д-р Николай Белев, дм

УМБАЛ *Еврохоспитал*, Пловдив

Катедра по пропедевтика на хирургичните болести, Медицински университет – Пловдив

ОБЗОР

Карциномът на хранопровода (КХ) е седмото най-разпространено злокачествено заболяване и шестата най-честа причина за смъртност от злокачествени новообразувания в световен аспект. Езофагектомията по *Ivor Lewis* (ПЕ) остава процедура на избор за ранен и локално авансирал (след неоадювантна терапия) карцином на среден или долен хранопровод, откакто е въведена за първи път през 1946 г. Тя осигурява радикално лечение, но е свързана със значителна заболяемост и смъртност. Въпреки широкото ѝ прилагане, процентът на усложнения остава висок. Все още се съобщава за инсуфициенция на анастомоза до 25%, а езофагеалните структури могат да достигнат до 40%. Ишемията на анастомозата допринася и за двете усложнения и се счита, че те могат да бъдат до голяма степен избегнати.

Минимално инвазивна езофагектомия (МИЕ) по *Ivor Lewis* се прилага в опит да се намалят периоперативните усложнения. Тя демонстрира постоперативни резултати, сравними с отворена ПЕ, и показва потенциал за намаляване на кръвозагубата и болничния престой, но няма данни за значимо подобрене на дългосрочната преживяемост след МИЕ. От друга страна, робот-асистираната минимално инвазивна езофагектомия (РАМИЕ) е обещаваща техника, насочена към намаляване на заболяемостта и смъртността, подобряване на дългосрочната преживяемост и качеството на живот (КнЖ) на пациентите. Роботизираната ПЕ е безопасна и осъществима, но са необходими повече проучвания, за да се докажат ползите от нея. Рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи МИЕ или роботизирана ПЕ с конвенционална отворена ПЕ, са оправдани за определяне на оптималната хирургична процедура за лечение на КХ.

Увод

Карциномът на хранопровода (КХ) е на шесто място по обща смъртност между злокачествените новообразувания, което означава, че заболяването е отговорно за един на всеки 18 смъртни случая от рак през 2020 г. Приблизително 70% от случаите се срещат при мъже и има дву- до трикратна разлика в заболяемостта и смъртността между половете.¹ Източна Азия показва най-високите регионални нива на заболяемост както при мъже – 18.2/100000, така и при жени – 6.8/100000, отчасти поради голямата заболяемост в Китай, последвано от Южна Африка – 9.4/100000 при мъже и 8.4/100000 при жени, Източна Африка – 8.4/100000 при мъже и 6.4/100000 при жени, Северна Европа – 8.2/100000 при мъже и 2.7/100000 при жени и Южна Централна Азия – 7.1/100000 и 4.2/100000. Кабо Верде и Малави имат най-високи нива на заболяемост в световен мащаб при мъже и жени.² Общата 5-годишна преживяемост при КХ остава ниска, въпреки подобрените нива на преживяемост от 5% между 1975 г. и 1977 г. до 19% между 2002 г. и 2008 г.¹⁰

Налични са няколко хирургични техники, като изборът на подход зависи от локализацията на тумора, степента на лимфаденектомия, общото състояние на пациента и предпочитанията на хирурга. Двете най-чести отворени техники са трансхиаталната езофагектомия (ТХЕ) и трансторакалната езофагектомия (ТТЕ). По правило ТХЕ включва лапаротомия с тъпа дисекция на хранопровода (без торакотомия) и цервикална езофагогастрална анастомоза.³ Езофагектомията по *Ivor Lewis (ILE)* е класическата ТТЕ, която се състои от лапаротомия и гясна торакотомия с интраторакална анастомоза. Подходът по *McKeown* с три разреза е модифицирана ТТЕ, която използва гясна торакална и коремна част на ILE с добавена лява

цервикална анастомоза. Сравнена с ТХЕ, ТТЕ позволява отстраняване на интраторакален езофагеален тумор с по-широк радиален ръб и онкологична медустинална лимфна дисекция⁵, но е свързана със значителна вътрешболнична заболяемост (но не и смъртност), предимно с респираторни усложнения.^{6, 7} Прилагане на ТХЕ носи по-нисък процент на усложнения, но може да се извърши само ограничена лимфаденектомия без дисекция на каринални и паратрахеални лимфни възли.^{6, 7} Въпреки че не се наблюдава значителна разлика в 5-годишната преживяемост между групите с ТХЕ и ТТЕ, има тенденция към полза за преживяемостта: общата преживяемост (ОП) е 29% в групата с ТХЕ срещу 39% в групата с ТТЕ.^{2, 11-13}

За да се намали хирургическата заболяемост и смъртност, са изследвани множество минимално инвазивни подходи при езофагектомия. Няколко проучвания показват значително намаляване на кръвозагубата, честотата на усложненията и болничния престой, когато е приложена минимално инвазивна езофагектомия (МИЕ).^{14, 15} Обаче МИЕ има няколко присъщи ограничения, като двуизмерен образ, намалена координация око-ръка и намаляване на степента на свобода на движение.¹⁶ Това може да създаде трудности при медустинална лимфна дисекция и анастомоза по време на торакокопска езофагектомия. Роботизираните системи са проектирани да преодолеят някои недостатъци на стандартната минимално инвазивна хирургия. Роботизираната система *da Vinci (Intuitive Surgical, Inc. Калифорния, САЩ)* осигурява система за увеличение с триизмерна визуализация и специални артикулиращи инструменти, които предлагат повече степени на свобода.¹⁰ Тя преобразува движението на ръката на хирурга в прецизни движения на хирургически инструменти в реално време, филтрира тремора и възстановява естествената ко-

ординация око-ръка. Тези технически подобрения улесняват прецизната дисекция в ограничено операционно поле и могат да бъдат от полза за медуастиналната дисекция на хранопровод и околни лимфни възли.¹⁶

Цел на настоящия обзор е описание и развитие на техниката на ILE в контекста на съвременните възможности за визуализиране и миниинвазивни техники за постигане на по-добри периперативни и онкологични резултати.

Материал и метод

Извършено е систематично търсене в PubMed, Medline и Cochrane с ключови думи *езофагектомия по Ivor Lewis, минимално инвазивна езофагектомия, робот асистирана езофагектомия и хибридна езофагектомия*. Намерени са пионерските публикации на всяка техника. Анализирани са данните от 5 метаанализа, множество рандомизирани проучвания и проспективни серии, сравняващи резултатите от приложение на различните техники. Описани са техническите аспекти на различните процедури.

Отворена ILE

Комбинацията от лапаротомия и дясна торакотомия за резекция на КХ е предложена през 1946 г. в лекцията на Кралския колеж по хирургия от Ivor Lewis. Първоначално ILE е двуетапна процедура. Първият етап се състои от лапаротомия и мобилизиране на стомаха, а вторият етап, извършен 10 до 15 дни по-късно, е дясна торакотомия, резекция на хранопровода и езофагастралната анастомоза. Операцията е успешна при пет от седем пациенти, което е огромно постижение за този период. С течение на времето комбинираният подход се превръща в едноетапна процедура, като ILE продължава да се използва широко до наши дни.² Подходяща е за тумори на дистален храно-

провод и гастроезофагеална връзка (ГЕВ). За карцином, разположен на или над карина, авторът предпочита подход с три полета (McKeown). Всъщност ILE е първият избор за лезии в стадий cT1N0M0, T2N0M0 и T3N0 или TanyN1 след индукционна терапия, разположени под карина. Предимствата на ILE включват отлична визуализация на всички части на операцията, възможност за извършване на лимфаденектомия в две анатомични зони, по-нисък процент на инсуфициенция и стеноза на анастомозата, по-малък шанс за нараняване на възвратните ларингеални нерви (ВЛН). Недостатъците включват необходимост от разделна вентилация, болка, свързана с дясна торакотомия, потенциал за по-висока честота на респираторни усложнения и бързо развитие на сепсис, ако възникне инсуфициенция. Има няколко компонента на ILE, които се различават при различните хирурзи. Те включват: техника на дренаж на пилора (пилоромиотомия или пилоропластика, или инжектиране на ботокс или нищо); извършване на йелюностомия; ширина на стомашната тръба; техника на анастомоза (механична срещу ръчно зашита) и т.н.

Постоперативните грижи след ILE трябва да бъдат насочени към превенция на респираторни усложнения, контрол на болка, стриктен баланс на инфузионна терапия, идентифициране и лечение на предсърдни аритмии и поддържане на хранене, особено след индукционна терапия. Респираторните усложнения са важен източник на заболяемост и смъртност. Препоръчва се използване на торакален епидурален катетър за контрол на болка при торакотомия и насърчаване на дихателната рехабилитация. В една статия на гръдни хирурзи от Massachusetts General Hospital се препоръчва ранна екстубация като средство за намаляване честотата на пневмонията.² Синдромът на остър респираторен дис-

трес (ОРДС) на първи или втори следоперативен ден е много тежко протичащ и носи много висок риск от смъртност (поне 50%). Авторите смятат, че предоперативна микроаспирация и огромният системен възпалителен отговор, породен от езофагектомията, са причини за възникването му; ролята на предоперативното лъчехимиолечение (ЛХЛ) остава спорна. По-нататъшните изследователски проучвания за неговите провокиращи фактори, ранното му идентифициране и мерките за агресивна намеса са от решаващо значение за намаляване на смъртността. Предсърдната аритмия е най-често срещаното усложнение в поредицата на авторите; обикновено се контролира лесно с *amiodarone*.¹⁷ Техническите усложнения включват хилоторакс, инсуфициенция на анастомоза, дехисценция на степлерната линия, стриктура на анастомоза и краева некроза на стомах. Увреждането на АВН е следствие от агресивна лимфна дисекция в горен медиастинум. Сравняването на честотата на усложненията е възпрепятствано от липсата на единни дефиниции, неотчитане на събития и комбинация от хирургични подходи в някои от докладите.^{3,6} Честотата на пневмония варира от 8% до 26%.³⁻⁵ Изтичане на анастомоза се открива при 3% до 8%.¹⁸⁻²¹ Смъртността варира между 1.4% и 10%.³⁻⁶ Известно е също, че езофагектомията е процедура, която се влияе от нивото на болницата, в която е извършена, и от опита хирурга.²²⁻²⁴

Минимално инвазивна ПЛЕ (МИ-ПЛЕ)

За да се намали хирургическата травма и да се преодолеят някои от недостатъците на ПЛЕ, използват се различни минимално инвазивни подходи за езофагектомия, включително всяка комбинация от лапароскопия вместо лапаротомия, торакокопия вместо

торакотомия и интраторакална анастомоза. *Watson et al.* за първи път описват изцяло ендоскопска ПЛЕ при двама пациенти, която включва ръчно асистирана лапароскопия за стомашна мобилизация и ясна торакокопия за езофагеална дисекция и анастомоза.^{7, 25, 26} *Nguyen et al.* по-късно съобщават за серия от трима пациенти, оперирани изцяло минимално инвазивно чрез комбиниране на лапароскопия и торакокопска резекция на дистален хранопровод с интраторакална анастомоза за реконструкция.^{27, 28} Всички описани пациенти не са имали следоперативни проблеми. През 2006 г. *Bizekis et al.* описават опит върху 50 пациенти, подложени на МИ-ПЛЕ от 2002 г. до 2005 г.²⁷ Тридесет и пет пациенти (70%) са подложени на хибридна ПЛЕ (лапароскопска стомашна мобилизация, комбинирана с миниторакотомия); при останалите (30%) е приложено напълно МИ-ПЛЕ (лапароскопия и торакокопия). При всички пациенти е извършена анастомоза чрез циркулярен стаплер. Оперативната смъртност е 6% (3/50). Трима пациенти (6%) се усложняват с инсуфициенция на анастомоза, като всички са менажирани неоперативно успешно. Четирима пациенти (8%) развиват постоперативна пневмония.²⁷ Не са регистрирани увреждания на АВН. В заключение авторите считат, че МИ-ПЛЕ е технически осъществима и може да минимизира мобилизацията на стомаха, да избегне увреждания на АВН и да позволи разширяване на стомашната резекция в случай на тумори на ГЕВ или ЕК, пропагиращ през нея.²⁷

Технически аспекти на МИ-ПЛЕ.

Като пионери в МИЕ, *Luketich et al.* описват техниката на МИ-ПЛЕ.^{29, 30} За лапароскопската част от процедурата пациентът първоначално се позиционира в обратна позиция на *Trendelenburg* и се поставя ендотрахеална тръба с двоен лумен като подготовка за по-късния торакокопски етап. Използват се пет коремни порта. Първо се поставя 10-

12 mm порт чрез техника на *Hasson* в епигастриума между мечовидната кост и пъпа, вдясно от средна линия. Следващите портове се поставят под директна лапароскопска визуализация. Специално 5 mm порт за камера е разположен точно вляво от средна линия на същото ниво, като 10 mm порт. Два допълнителни порта от 5 mm се вмъкват в десния и левия подребрен ръб. Последният 5 mm порт е поставен на десния хълбок за чернодробен ретрактор.

В наш протокол мобилизацията на стомаха се извършва чрез 4-троакарна техника като за ретракция на ляв чернодробен паренхим използваме "triangle" подход с лигатура 2-0, поставена през фиброзната част на хепатодуоденалния лигамент след неговата мобилизация и изведена на предна коремна стена под мечовидния израстък. След ревизия на коремната кухина и изключване на авансирало заболяване гастрохепаталният лигамент се разделя. Откритото дясно краче на диафрагмата се дисецира, последвано от дисекция на левото краче, докато се освободи гастроезофагеалната връзка. По голямата кривина на стомаха се мобилизира чрез разделяне на късите стомашни съдове с помощта на биполярен или ултразвуков енергиен инструмент. След това гастрокolicният лигамент се разделя, като се внимава да се запази дясната гастропилорична аркада. Задните гастроезофагеални връзки се разделят след ретракция на стомаха напред. Прави се пълна дисекция на целия ствол, съпроводена със селективна дисекция, мобилизация и прекъсване на лявата гастрична артерия. След това *Luketich et al.* извършват пилороластика, докато някои автори не го правят. Създава се стомашна тръба чрез ексцизия на малката кривина в посока към фундуса на стомаха, като се запазват десните стомашни съдове. Има някои вариации по отношение на диаметъра на стомашната трансплант. *Luketich et al.* съ-

общават за увеличаване на исхемията, последвана от висока честота на дихисценция на стаплерната линия, при твърде тесен трансплантат (3-4 cm в диаметър). Препоръката е създаване на стомашна тръба с 5-6 cm в диаметър.³⁰ *Berrisford et al.* също наблюдават по-често исхемия на стомашния кондуит, което е свързано с по-честото изпускане на шевната линия при използване на 4 cm стомашна тръба.³¹ Понастоящем се препоръчва създаването на стомашен трансплантат с ширина 5 cm при MIE от *Wee and Morse*.³² Съвременната миниинвазивна техника позволява висока дисекция и мобилизация на езофага в заден медиастинум, което значително улеснява трансторакалния етап.

Дискусионно е поставянето на хранителна йеюностома, като от една страна, са ползите от ранно чревно хранене, осигурявайки покой на анастомозата и нутриенти в подходящ вид, а от друга – усложненията от страна на хранителната йеюностома.

В торакоскопската фаза пациентът се поставя в ляво странично декубитално положение. Проверява се позицията на тръбата с двоен лумен и се използва разделна вентилация с един бял дроб. Торакоскопският етап се извършва през три торакоскопски порта. Един 10 mm порт за камера се поставя в осмо междуреброе, точно зад задна аксиларна линия. Разрезите за работните портове се поставят в 5-о и 10-о/11-о междуреброе. След разделяне на долния белодробен лигамент медиастиналната плевра (която е частично мобилизирана при лапароскопския етап) се разделя до ниво на вена азигус, за да се разкрие торакалният хранопровод, и вената се разделя с ендоваскуларен стаплер. Хранопроводът се мобилизира периферно от диафрагмата до ниво около 2 cm над карина, като около него се поставя гренаж на *Penrose*. Извършва се дисекция на медиастинални лимфни възли. Дисталният

хранопровод и предварително изграденият стомашен трансплантат се извеждат нагоре в гръдния кош. След това проксималният хранопровод се пресича над вена азигус. На мястото на порта в 8-о междуребрие дължината на разреза се увеличен до 5 cm за отстраняване на препарата и завършване на изграждането на интраторакална анастомоза. След това излишната част от стомашния канал се изрязва с ендостаплер и гръдната кухина се дренира.

Има различни техники за интраторакална анастомоза в условията MI-ILE, включително техники за ръчно шиене и анастомозиране с циркулярен и линеарен съшивател. Честотата на инсуфициенция на анастомоза варира от 0% до 10%, а стенозата на анастомоза варира от 0% до 27.5%.³³

Резултати след MI-ILE. Теоретично премахването на необходимостта от торакотомия, лапаротомия или и двете може да намали хирургическата травма, болката, раневата инфекция, кардиопулмонарните усложнения, престоя в интензивното отделение и болничния престой, както нивата на смъртност. Въпреки че е доказано, че MI-ILE е безопасен и осъществим метод, едва през последните години ясно се дефинират предимствата ѝ пред конвенционална ILE. Окончателният отговор за предимствата и ползите от MI-ILE се усложнява от липсата на достатъчно добре структурирани рандомизирани изпитвания, малкия брой институционални серии, пристрастията на публикациите за задоволителни резултати и техническите вариации.

Напоследък има няколко проучвания, целящи да сравнят отворена езофагектомия с МИЕ.²⁷ В метаанализ от 2016 г. с 4 рандомизирани контролирани проучвания и 16 проспективни серии общо са включени 6025 болни. О тях 2091 (35%) се претърпели МИЕ, а 3934 (65%) са оперирани чрез класическа ILE. Резултатите показват, че МИЕ е

по-добър избор за оперативно лечение на КХ, тъй като пациентите имат по-малка кръвозагуба, по-малко респираторни усложнения и подобрена ОП в сравнение с отворената техника. В друг метаанализ на *Harriott et al.* са изследвани 130 проучвания с включени 16053 пациенти. При 8081 (50.3%) е извършена отворена операция, при 6648 (40.2%) МИЕ, а при 1524 (9.5%) хибридна процедура. Въпреки по-кратката продължителност на оперативната интервенция и по-малката честота на инсуфициенция на анастомозата при конвенционална операция, МИЕ и хибридна езофагектомия се асоциират с по-ниска честота на общи усложнения, редуцирана постоперативна смъртност и скъсен постоперативен престой. На практика МИЕ се свързва с по-ниска честота на постоперативната смъртност и съкратен болничен престой в сравнение с хибридната езофагектомия.^{34, 35}

Технически аспекти и резултати на РАМИЕ

Някои ограничения на минимално инвазивните подходи при езофагектомия включват двуизмерен изглед, намалена свобода на движение, тясно оперативно поле на медиастинума и намалена координация око-ръка. Роботизираната система осигурява възможност за преодоляване на някои от тези ограничения чрез предлагане на 3-измерна камера с 10x увеличение и артикулиращи инструменти в областта на китката. Основно предимство на РАМИЕ пред конвенционалната и минимално инвазивна хирургия е улесняване на извършването на сложни минимално инвазивни процедури чрез комбиниране на 10-кратно увеличен триизмерен изглед на интраоперативното поле с възможност за тъканна дисекция без тремор със седем степени на свобода. Тези предимства ясно се демонстрират при извършване на торакал-

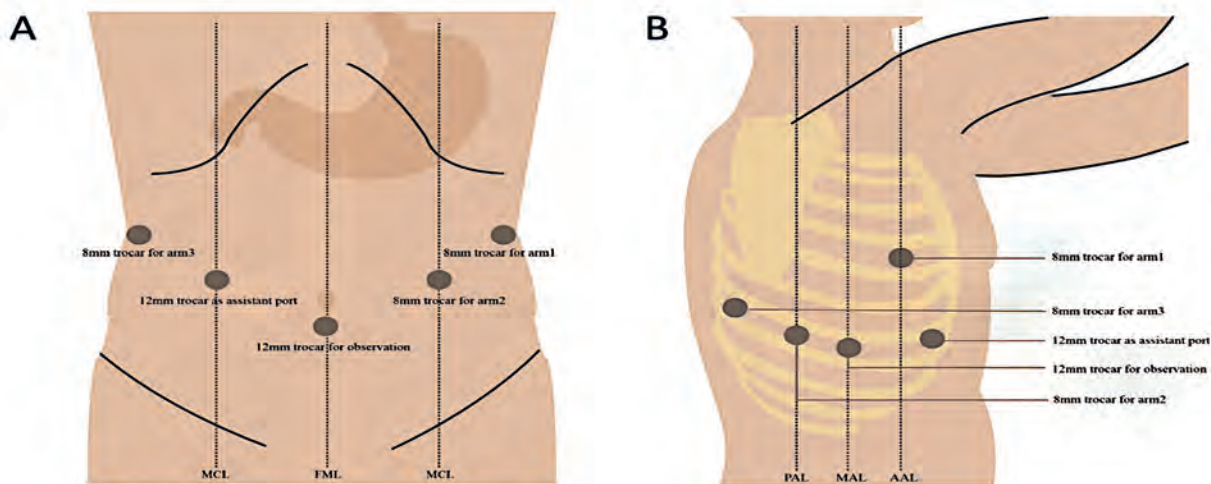
на дисекция на хранопровод, медиастинална лимфна дисекция и конструиране на интра-торакална езофаго-гастроанастомоза. Процедурата се определя като тотална робот асистирана, когато и двата етапа са извършени от роботизирана система (Т-РАМИЕ). Операциите, съчетаващи торакална фаза, асистирана от робот, с лапароскопска или отворена абдоминална фаза, се определят като хибридна робот асистирана минимално инвазивна езофагектомия (Х-РАМИЕ).³⁶

Хирургическа техника на РАМИЕ.

За коремната част пациентът е позициониран по гръб и в 15°-25° обратна позиция на *Trendelenburg* (със или без ~10° ротация надясно). Най-често се поставят пет троакара (три за роботизирани ръце, един за визуализация и един като помощен порт). Чернодробен ретрактор може да се постави през допълнителен субкисфоидален разрез.^{37, 38} За екартиране на ляв чернодробен дял може да се използва “triangle” прийом или ретрактор на *Nathanson*.

За торакалната част пациентът се поставя в ляво странично декубитално положение, като се прилага разделна вентилация на единия бял дроб. По същия начин обикновено се поставят пет троакара. Пример за поставяне на троакар е показан на *Фиг. 1*.

Абдоминален етап. Започва с екартиране на ляв чернодробен дял, като се използват посочените прийоми.^{39, 40} След като бъде оценена аберантната лява стомашна артерия, хепатогастралният лигамент се дисектира по протежение на малката кривина до дясно краче на диафрагмата. След това се извършва D2 лимфаденектомия, обхващаща лимфните възли около обща чернодробна артерия, лява стомашна артерия и слезка. Левите стомашни съдове се лигират с помощта на Hem-o-lok Clip и da Vinci Endowrist Vessel Sealer или Harmonic скалпел. Гастроколичният лигамент се разрязва по голямата кривина към галака от приблизително 2 cm от гастроепиплоичната аркада. Последва мобилизация на голяма кривина с щателна дисекция, клипсирание и прекъсване на късите стомашни съдове. Левите гастроепиплоични съдове се разделят, а десните гастроепиплоични съдове се запазват като основно хранещи транспланта. Кохеризацията на дванадесетопръстника не се извършва рутинно. В този момент стомахът е напълно мобилизиран.⁴⁰ Абдоминалният етап може да започне с пръкъсване на гастроколичния лигамент и мобилизация на голяма кривина в зависимост от предпочитанията на хирурга.⁴¹ След това е необходимо да се оформи



Фигура 1. Позиция на троакари и роботизирани ръце

стомашна тръба с размери 4-5 cm. Кондуитът се развива от антрум към фундус по дължината на голямата кривина с няколко ендостаплера с височина 4.8 mm на скобите и дължина 60 mm на пълнителя. Върхът на стомашния остатък се пришива с долната част на спесимена чрез два прекъснати копиринени шева, което позволява да бъде повдигнат в гръдната кухина лесно и без усукване.¹⁴ Повечето центрове предпочитат да инжектират индоцианиново зелено (ICG) интравенозно, за да оценят перфузията на кондуита, за което се съобщава, че потенциално намалява риска от инсуфициенция на анастомоза.⁴² Някои автори извършват интрамускулни апликации с ботокс в областта на пилора, за да подобрят ранното изпразване на стомаха и да предотвратят постоперативен рефлукс.⁴³ Тези мерки обаче не са задължителни и трябва да бъдат допълнително валидирани за ефективност. Монтирането на йеюностомия (обикновено на 20-30 cm дистално от лигаментата на Treitz) е последна стъпка на коремната част за имплантиране на хранителна сонда, която осигурява следоперативно ентерално хранене. Ролята на йеюностомията обаче все още остава дискутабилна.^{44, 45}

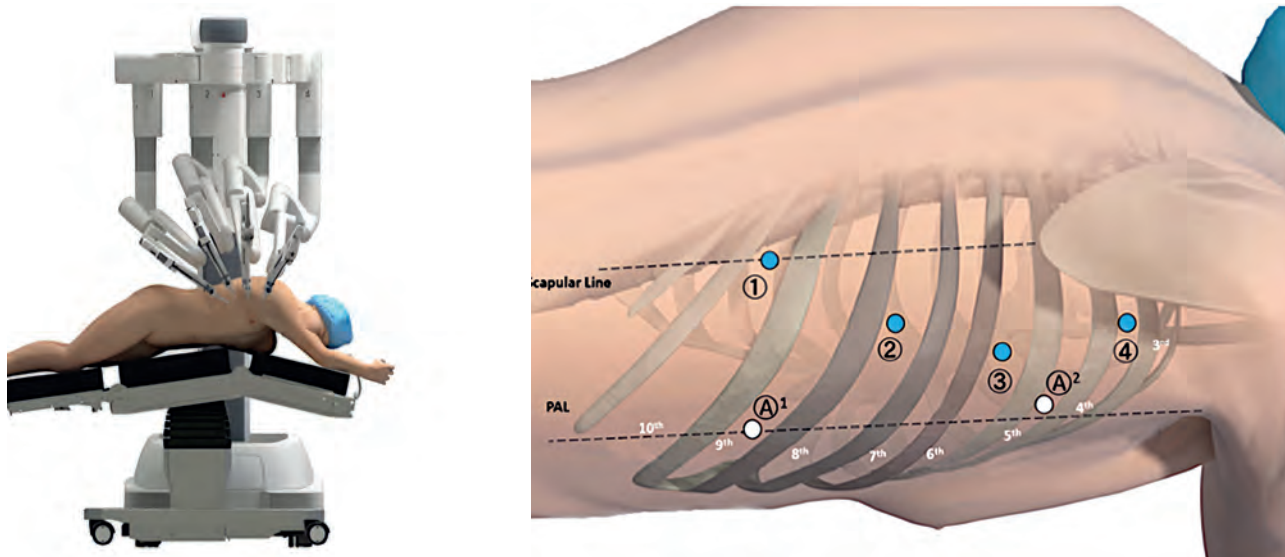
Торакална фаза и езофагеална дисекция. Според местоположението на тумора дисекцията обикновено отстранява всички тъкани отгоре по протежение и над перикарда, от нивото на хиатус и долна празна вена до карина, долна част на трахея и десен главен бронх, отзад по дължината на гръдна аорта, а латерално – по плевралните повърхности (Фиг. 2). Следователно равнината на дисекция е в съответствие с описания мезоезофагус, дефиниран от адвентицията на аортата, медустиналната плевра с оглед на вентилирания ляв бял дроб и перикарда. Ако нивото на дисекция не може да се поддържа ясно поради авансирал тумор или предоперативна неоадювантна терапия, въз-

можно е разширяване на нивото на резекция с отстраняване на медустинална плевра и/или перикард. Хранопроводът се прекъсва малко над нивото на предварително лигираната вена азигус с линеен стаплер, а след това се изрязва краниално от него с ножица, за да се получи материал за срочно изследване на проксимален резекционен ръб.⁴⁶

Изтегляне на стомаха в гръдната кухина. Този прийом трябва да се извършва с изключителна предпазливост поради риск от увреда на стомашна тръба. Асистентът от страната на пациента трябва да подпомага издърпването на стомаха с лапароскопски инструменти. Обръща се специално внимание да не се усуква трансплантата, като стомашно-еиплоичната аркада се държи дорзално. Стомахът се изтегля в гръдния кош през удължения хиатус, докато зоната на незавършената стомашна тръба при остатъчния стомах се разположи удобно в средата на дясна гръдна кухина. Това гарантира, че се използва максималната налична дължина на стомашната тръба.

Обсъждане

Карциномът на хранопровода е смъртоносно заболяване с обща 5-годишна преживяемост само от 19% и езофагектомията остава основно лечение.⁴⁷ След въвеждане на МИЕ през 1992 г.⁶ техниката се подобрява непрекъснато, което води до по-добри резултати, въпреки че много пациенти продължават да бъдат обременени от хирургична заболяемост, влошено КнЖ (например хранене чрез йеюностома) и продължителна хоспитализация. Прилагането на ПЕ е процедура, при която се отстранява хранопровода до нивото на вена азигус заедно с регионални лимфни възли и здрав от туморна засягане проксимален резекционен ръб. Анастомозата между остатъка на хранопровода и новосъздадения стомашен цилиндър, изтелен в гръдната кухина, се осъществява



Фигура 2. Позиция на пациента в торакална фаза и позициониране на роботизираните ръце

интраторакално чрез ръчна или механична техника. Високият процент усложнения и периоперативна смъртност (1.4-10%) се дължи на инсуфициенцията на анастомозата (8-25%) и белодробни усложнения (8-26%). В опит да се подобрят резултатите от езофагектомия *Cuschieri et al.* разработиха и първи докладваха за МИЕ през 1992 г.⁴⁸ Техниката се смяташе за експериментална до забележителната серия от 222 процедури на *Luketich et al.* от 2003 г., които докладваха оперативна смъртност само 1.4%.⁴⁹ Оттогава процедурата е широко възприета и прогресивно се развива, тъй като гръдните хирурзи продължават да включват допълнителни иновации в техниката. Въпреки доказаните предимства пред отворена ПЕ, МИЕ демонстрира подобни постоперативни резултати. Последните данни показват, че средната продължителност на болничен престой остава приблизително една седмица за МИЕ.^{8, 39} Средната продължителност на престоя в интензивно отделение обикновено е между 1 и 3 дни както за отворена, така и за МИЕ процедура. Докладваните 30-дневни нива на рехоспитализация са между 9% и 15%. Докладваните нива на усложнения остават в диапазона от 23% до 65%.⁵⁰

В серия от 142 болни, докладвани от *Ashiku SK, et al.*, се предлага модифицирана тотална МИЕ, генерираща минимална оперативна травма и по-малко постоперативни усложнения (инсуфициенция на анастомоза, стриктура на хранопровода, белодробни усложнения). Тези резултати са постигнати чрез нова техника за създаване на торакална езофагогастрална анастомоза. При нея се намаляват оперативните стъпки, запазва се дясната стомашна артерия, минимизира се травмата на тъканите, премахва се необходимостта от рутинни сонди за хранене и се премества анастомозата от върха на стомашния цилиндър към средата на задната част на тялото на стомаха. По този начин езофагогастралната стаплерна линия се създава по-близо до останалото двусъдово кръвоснабдяване.⁵¹ Авторите не регистрират следоперативни смъртни случаи. Нито един пациент не е починал по време на хоспитализация, като индексът на 30-дневна смъртност е 0.7% (95%CI 0.02-3.9%) в сравнение с докладвани проценти в други серии от 0-11% (повечето в диапазона 2-4%). Не е имало ранни повторни хоспитализации. Честотата на инсуфициенция на анастомозата е 1.82% (95%CI 0.4-6.0%) в

сравнение с други серии с честотата средно 10% (5.5-21%).⁵²⁻⁵⁷ Белогробни усложнения са установени при 14 пациенти (9.9%) (95%CI 5.5-16.0%), от които 9 (6.3%) са с пневмония и 2 случая (1.4%) са с емпием, като не са описани болни с ОРДС. Тези резултати са обнадеждаващи в сравнение с данни от други центрове, които показват честота на постоперативна пневмония средно до 8% (2-20%) и честота на плеврален емпием от 0% до 4.1% (средно 3.8%). Процентите на ОРДС, докладвани в предишни серии, варират от 1% до 8%, с медиана от 3.3%, а докладваните честоти на хилоторакс варират от 1% до 11%, със средна честота от 3%. При дългосрочно проследяване не са установени стриктури на хранопровода.^{50, 58-60}

Метаанализ от 2021 г. има за цел да се сравнят хирургичните резултати (обща заболяемост, инсуфициенция на анстомозата, 30-дневна смъртност) между отворена езофагектомия, хибридна и Т-МИЕ. Общо 130 проучвания с 16053 пациенти са включени в метаанализа, като при 8081 (50.3%) е извършена отворена езофагектомия, 1524 (9.5%) са с хибридна и 6448 (40.2%) са с Т-МИЕ. Рискът от инсуфициенция на анастомозата е по-нисък след отворена езофагектомия (OR 0.71; 95%CI 0.62-0.81, $p < 0.0001$). Общият процент на заболяемост е 45% (95%CI 38-52%) след отворена езофагектомия, 40% (95%CI 25-59%) след хибридна техника и 37% (95%CI 32-43%) след Т-МИЕ. Оценката на риска показва по-високи шансове за следоперативна смъртност след отворена езофагектомия (OR 2.22; 95%CI 1.76-2.81, $p < 0.0001$) и хибридна техника (OR 1.93; 95%CI 1.32-2.81, $p < 0.001$) в сравнение с Т-МИЕ. Средната продължителност на болничния престой е 14.1 (диапазон 8-28), 12.5 (диапазон 8-18) и 11.9 (диапазон, 7-30) дни, съответно след отворена езофагектомия, хибридна техника и Т-МИЕ ($p = 0.003$). Като заключение се посочват по-ниски нива на

обща заболяемост след хибридна и Т-МИЕ, намалена следоперативна смъртност и по-кратък болничен престой в сравнение с отворена езофагектомия. Данните за Т-МИЕ се свързват с по-ниски нива на смъртност и по-кратък болничен престой от хибридната техника.

Необходими са допълнителни проучвания за широко приемане на Т-МИЕ като по-безопасен метод.⁶¹ Причините за благоприятните резултати от предложената техника вероятно са многофакторни. Докато хирургичните принципи на езофагектомията фундаментално не са променени, прави впечатление рационализацията на няколко технически аспекта, елиминирайки необходимостта от пилороластика, йелюностомия и кохеризация. Обърнато е щателно внимание на използваната техника „без захващане“, за да се избегне тъканна травма на стомашния канал. Намаляването на болничния престой отразява не само подобрените интраоперативни техники, но и подобрените периоперативни интензивни грижи. Запазването на дясната плевра и възстановяването на медиастиналната обвивка елиминира необходимостта от сонда за хранене и позволява ранно отстраняване на назогастралната сонда с последващо започване на орално хранене на първи следоперативен ден.

Въпреки оптимистичните резултати на *Ashiku et al.*, в метаанализ на *Casas et al.* се заключава, че Т-МИЕ по *Ivor Lewis* е предизвикателна процедура с високи нива на заболяемост и са необходими нови стратегии за подобряване на постоперативните резултати. Тази констатация е направена на базата на общо 5619 пациенти, от които 4781 (85.1%) са подложени на лапароскопска/торакоскопска езофагектомия и 838 (14.9%) – на робот-асистирана езофагектомия. Средната възраст на пациентите е 63.5 (55-67) години и 75.8% от тях са мъже. Общата за-

болеяемост и основните ѝ нива са съответно 39% (95%CI 33-45%) и 20% (95%CI 13-28%). Честотите на постоперативна пневмония и аритмия са съответно 10% (95%CI 8-13%) и 12% (95%CI 8-17%). Степената на инсуфициенция на анастомозата в проучванията е 8% (95%CI 6-10%), честотата на хилоторакс е 3% (95%CI 2-5%), а смъртността е 2% (95%CI 2-2%). Средният престой в интензивно отделение и продължителността на болничен престой са съответно 2 (1-4) и 11.2 (7-20) дни.⁵⁰

Извършването на езофагектомия чрез роботизирана система da Vinci е обещаваща минимално инвазивна техника, насочена към намаляване на заболяемостта и смъртността, подобряване на дългосрочната преживяемост и повишаване на КнЖ на пациентите. В метаанализ *Angeramo et al.* се изследват периоперативни резултати (продължителност на оперативна интервенция, интраоперативна кръвозагуба), честота на общи усложнения, инсуфициенция на анастомозата и 30-дневна смъртност след РАМИЕ и МИЕ, като и при двете техники е извършена интраторакална анастомоза. За анализ са включени общо 6249 пациенти, от които 5275 (84%) са подложени на МИЕ и 974 (16%) – на РАМИЕ. Роботизираната езофагектомия има по-дълго оперативно време и по-малко интраоперативна кръвозагуба. Честотата на инсуфициенция на анастомозата е сходна и при двата подхода. Пациенти, подложени на РАМИЕ, имат значимо по-ниски нива на постоперативна пневмония (OR 0.46; 95%CI 0.35-0.61, $p < 0.0001$) и обща заболяемост (OR 0.67; 95%CI 0.58-0.79, $p < 0.0001$). Средният болничен престой е сходен и при двете процедури – РАМИЕ 12.1 срещу МИЕ 11.9 дни ($p = 0.64$). Подобни са нива на 30-дневна смъртност след РАМИЕ и МИЕ (OR 0.69; 95%CI 0.34-1.38, $p = 0.29$). Броят на изследвани лимфни възли е сходен при двете процедури, но РАМИЕ е свързан

с по-високи нива на R0-резекция (OR 2.84; 95%CI 1.53-5.26, $p < 0.001$).

Въз основа на тези резултати РАМИЕ може да се препоръча като предпочитана хирургична процедура за езофагектомия в център по роботизирана хирургия и с обективна икономическа обосновка.⁶² Хирургичните работи се използват все повече поради потенциалните им предимства, особено при технически сложни оперативни интервенции, при които традиционните минимално инвазивни техники достигат практически ограничения. Засега роботизираната езофагектомия е стандартизирана процедура в центрове със завършена крива на обучение. Обучителната крива е стръмна и инцидентното извършване на РАМИЕ в непрофилирани центрове не предполага предимства на методиката. Стандартизираната хирургична процедура влияе положително върху постоперативните резултати. В този смисъл съществуват технически предизвикателства и практически решения в хода на РАМИЕ (Табл. 2).⁴⁸

Заклучение

Езофагектомията е общоприета лечебна стратегия за радикално третиране на карцином на дистален хранопровод, свързана обаче с висок процент на усложнения и постоперативна смъртност. Езофагектомия по *Ivor Lewis* е една от най-често използваните отворени техники. Чрез минимално инвазивните подходи за езофагектомия се прави опит да се намали периоперативната заболеваемост и смъртност.

Напълно минимално инвазивната езофагектомия по *Ivor Lewis* е предизвикателна процедура с високи нива на заболяемост. Въпреки че нарастващият опит в МИЕ вероятно ще подобри следоперативните показатели, все още са необходими стратегии за подобряване им. Оптимистични изглеждат някои постоперативни резултатите след

Таблица 2. Предизвикателства и предлагани решения по време на РАМИЕ

Предизвикателство	Решение
Гастролуза: мобилизиране на голяма кривина и фундус	Стомашната мобилизация трябва да се извършва от медиално към латерално с дисекция на ретростомашни сраствания, както и на късите стомашни артерии. За тази стъпка R4 ръката на робота се използва за повдигане стомаха.
Разширение на трансхиатална дисекция	Необходимо е да се направи дисекция само на няколко сантиметра трансхиатално. Това може да се извърши по-лесно и прецизно в торакалната фаза поради оптималната визуализация.
Позиция на пациента по време на торакалната фаза	Пациентът се позиционира в ляво странично декубитално положение, с дясна страна на гръден кош нагоре и ръце в позиция на плувец за експозиция на аксила; операционната маса се завърта в модифицирана позиция (~ 45° ротация латерално).
Теглене на стомаха без чувство за обратна връзка	Този приём трябва да се изпълнява с максимално внимание. Асистентът трябва да подпомага тегленето чрез лапароскопски граспер.
Позициониране на инструментите и камерата по време на осъществяване на анастомозата	Смяна на камерата в рамо 1 или 2. Премахване на инструмента от ръка 3, за да се получи повече работно пространство за асистента.
Избягване утължаване на оперативното време	Зависи от разреза за отстраняване на спесимена/въвеждане на съшивател, практикуване на поетапен подход, базиран на модули: - започване с робот в коремна фаза; - разширяване до дисекция на хранопровода в гръдна фаза; - финализиране на анастомозата с помощта на робота.

РАМИЕ, извършени в центрове от експерти със завършена крива на обучение. Необходимо са резултати от допълнителни рандомизирани контролирани проучвания, които биха могли да стандартизират и валидизират най-добрата методика за езофагектомия.

Литература

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (3): 209-49. doi: 10.3322/caac.21660 .
- Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus with special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br J Surg* 1946; 34: 18-31
- Housman B, Lee DS, Wolf A, et al. Major modifications to minimize thoracic esophago-gastric leak and eradicate esophageal stricture after Ivor Lewis esophagectomy. *J Surg Oncol* 2021; 124 (4): 529-539. doi:10.1002/jso.26550
- Jacobi CA, Zieren HU, Zieren J, Müller JM. Is tissue oxygen tension during esophagectomy a predictor of esophagogastric anastomotic healing? *J Surg Res* 1998; 74 (2): 161-164 doi:10.1006/jrsr.1997.5239
- Junemann-Ramirez M, Awan MY, Khan ZM, Rahamim JS. Anastomotic leakage post-esophagegastrectomy for esophageal carcinoma: retrospective analysis of predictive factors, management and influence on longterm survival in a high volume centre. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27 (1): 3-7. doi:10.1016/j.ejcts.2004.09.018
- Huang L, Onaitis M. Minimally invasive and robotic Ivor Lewis esophagectomy. *J Thorac Dis* 2014; 6 (S3): S314-S32. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.32.
- Grimminger PP, Staubitz JI, Perez D, et al. Multicenter experience in robot-assisted minimally invasive esophagectomy—a comparison of hybrid and totally robot-assisted techniques. *J Gastrointest Surg* 2021; 25 (10): 2463-2469. doi: 10.1007/s11605-021-0506
- Nora I, Shridhar R, Meredith K. Robotic-assisted

- Ivor Lewis esophagectomy: Technique and early outcomes. *Robot Surg* 2017; 4: 93-100. doi: 10.2147/RSRR.S99537 44-8
9. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30
 10. Mathisen DJ, Grillo HC, Wilkins EW Jr, et al. Transthoracic esophagectomy: A safe approach to carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 137-143
 11. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1662-1669
 12. Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, et al. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 2001; 72 (1): 306-313
 13. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 2003; 238: 486-494
 14. Gemmill EH, McCulloch P. Systematic review of minimally invasive resection for gastro-oesophageal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1461-1467
 15. Camarillo DB, Krummel TM, Salisbury JK Jr. Robotic technology in surgery: past, present, and future. *Am J Surg* 2004; 188: 2S-15S
 16. Lanuti M, de Delva, Maher A, et al. Feasibility and outcomes of an early extubation policy after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 2037-2041
 17. Rentz J, Bull D, Harpole D, et al. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy: A prospective study of 945 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1114-1120
 18. Visbal AL, Allen MS, Miller DL, et al. Ivor Lewis esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1803-1808
 19. Karl RC, Schreiber R, Boulware D, et al. Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogas-trectomy. *Ann Surg* 2000; 231: 635-643
 20. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1662-1669
 21. Dimick JB, Wainess RM, Upchurch GR, et al. National trends in outcomes for esophageal resection. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 212-218
 22. Casson AG, Van Lanschot JJB. Improving outcomes after esophagectomy: The impact of operative volume. *J Surg Oncol* 2005; 92: 262-266
 23. Chang AC, Birkmeyer JD. The volume-performance relationship in esophagectomy. *Thorac Surg Clin* 2006; 16: 87-94
 24. Grimminger OP, Staubitz JI, Daniel Perez D. Multicenter experience in robot-assisted minimally invasive esophagectomy – A comparison of hybrid and totally robot-assisted techniques. *J Gastrointest Surg* 2021; 25: 2463-2469
 25. Huang L, Onaitis M. Minimally invasive and robotic Ivor Lewis esophagectomy. *J Thorac Dis* 2014; 6 (S3): S314-S321. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.32
 26. Watson DI, Davies N, Jamieson GG. Totally endoscopic Ivor Lewis esophagectomy. *Surg Endosc* 1999; 13: 293-297
 27. Nguyen NT, Follette DM, Lemoine PH, et al. Minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 593-596
 28. Nguyen NT, Roberts P, Follette DM, et al. Thoracoscopic and laparoscopic esophagectomy for benign and malignant disease: lessons learned from 46 consecutive procedures. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 90213
 29. Levy RM, Wizorek J, Shende M, et al. Laparoscopic and thoracoscopic esophagectomy. *Adv Surg* 2010; 44: 101-116
 30. Pennathur A, Awais O, Luketich JD. Technique of minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: S2159-2162
 31. Berrisford RG, Wajed SA, Sanders D, et al. Short-term outcomes following total minimally invasive oesophagectomy. *Br J Surg* 2008; 95: 602-610
 32. Wee JO, Morse CR. Minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: S60-62
 33. Maas KW, Biere SS, Scheepers JJ, et al. Minimally invasive intrathoracic anastomosis after Ivor Lewis esophagectomy for cancer: A review of transoral or transthoracic use of staplers. *Surg Endosc* 2012; 26: 1795-1802
 34. Lu I, Weidong H, Yan Chen R, Xiaoxuan W. Minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy for esophageal cancer: a meta-analysis. *Oncotargets Therapy* 2016; 9: 6751-6762. <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S112105>
 35. Harriott CB, Cristian A, Angeramo CA, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022; 164 (6): e233-e254. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.12.051>
 36. Shen T, Zhang Y, Cao Y, Li Ch. Robot-assisted Ivor Lewis esophagectomy (RAILE): A review of surgical techniques and clinical outcomes. *Frontiers Surg* 2022; 9: 998282. doi: 10.3389/fsurg.2022.998282
 37. Chouliaras K, Hochwald S, Kukar M. Robotic-assisted Ivor Lewis esophagectomy – A review of the technique. *Updates Surg* 2021; 73 (3): 831-838. doi: 10.1007/s13304-021-01000-y

38. Egberts JH, Biebl M, Perez DR, et al. Robot-assisted oesophagectomy: recommendations towards a standardised Ivor Lewis procedure. *J Gastrointest Surg* 2019; 23 (7): 1485-1492. doi: 10.1007/s11605-019-04207-y
39. Egberts JH, Biebl M, Perez DR, et al. Robot-assisted oesophagectomy: recommendations towards a standardised Ivor Lewis procedure. *J Gastrointest Surg* 2019; 23 (7): 1485-1492. doi: 10.1007/s11605-019-04207-y
40. Zhang Y, Xiang J, Han Y, et al. Initial experience of robot-assisted Ivor-Lewis esophagectomy: 61 consecutive cases from a single Chinese institution. *Dis Esophagus* 2018; 31 (12): 1-8. doi: 10.1093/dote/doy048
41. Heid CA, Lopez V, Kernstine K. How I do it: Robotic-assisted Ivor Lewis esophagectomy. *Dis Esophagus* 2020; 33 (Suppl_2): 16. doi: 10.1093/dote/daaa070
42. Ladak F, Dang JT, Switzer N, et al. Indocyanine green for the prevention of anastomotic leaks following esophagectomy: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2019; 33 (2): 384-394. doi: 10.1007/s00464-018-6503-7
43. Cerfolio RJ, Bryant AS, Canon CL, et al. Is botulinum toxin injection of the pylorus during Ivor Lewis [corrected] esophagogastrectomy the optimal drainage strategy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137 (3): 565-572. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.08.049
44. Kim MS, Shin S, Kim HK, et al. Role of intraoperative feeding jejunostomy in esophageal cancer surgery. *J Cardiothorac Surg* 2022; 17 (1): 191. doi: 10.1186/s13019-022-01944-1
45. Tian J, Mei X, Guo M, et al. Effectiveness of jejunostomy for enteral nutrition during complete thoracoscopic and laparoscopic Ivor-Lewis esophagectomy in thoracic segment esophageal carcinoma. *J Cardiothorac Surg* 2020; 15 (1): 142. doi: 10.1186/s13019-020-01162-7
46. Egberts JH, Bieb M, Perez DR, et al. Robot-assisted oesophagectomy: recommendations towards a standardised Ivor Lewis procedure. *J Gastrointest Surgery* 2019; 23 (7): 1485-1492. doi: 10.1007/s11605-019-04207-y
47. Njei B, McCarty TR, Birk JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: a SEERdatabase analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31 (6): 1141-1146
48. Cuschieri A, Shimi S, Banting S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach. *J R Coll Surg Edinb* 1992; 37 (1): 7-11
49. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 2003; 238 (4): 486-494
50. Ashiku SK, Patel AR, Horton BH, et al. A refined procedure for esophageal resection using a full minimally invasive approach. *J Cardiothorac Surg* 2022; 17: 29. doi:10.1186/s13019-022-01765-2
51. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394-424
52. Berger AC, Bloomenthal A, Weksler B, et al. Oncologic efficacy is not compromised and may be improved with minimally invasive esophagectomy. *J Am Coll Surg* 2011; 212 (4): 560-566
53. Biere SSAY, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2012; 379 (9829): 1887-1892
54. Briez N, Piessen G, Torres F, et al. Effects of hybrid minimally invasive oesophagectomy on major postoperative pulmonary complications. *Br J Surg* 2012; 99 (11): 1547-1553
55. Findlay L, Yao C, Bennett DH, et al. Non-inferiority of minimally invasive oesophagectomy: An 8-year retrospective case series. *Surg Endosc* 2017; 31 (9): 3681-3689
56. Gao Y, Wang Y, Chen L, Zhao Y. Comparison of open three-field and minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12 (3): 366-369
57. Kauppi J, Räsänen J, Sihvo E, et al. Open versus minimally invasive esophagectomy: clinical outcomes for locally advanced esophageal adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2015; 29 (9): 2614-2619
58. Sihag S, Kosinski AS, Gaisert HA, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy for esophageal cancer: a comparison of early surgical outcomes from the society of thoracic surgeon's national database. *Ann Thorac Surg* 2016; 101 (4): 1281-1288
59. Sakamoto T, Fujiogi M, Matsui H, et al. Comparing perioperative mortality and morbidity of minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy for esophageal cancer: a nationwide retrospective analysis. *Ann Surg* 2019; 274: 324-330
60. Casas M, Angeramo C, Harriott C. Surgical outcomes after totally minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2021; 48 (3): 473-481 <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.11.119>
61. Angeramo CA, Harriott CB, María A, Casas MA. Minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: Robot-assisted versus laparoscopic-thoracoscopic technique. Systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2021; 170 (6): 1692-1701. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.07.013>

СТЪПКИ В МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНАТА И РОБОТИЗИРАНА ЕЗОФАГЕКТОМИЯ ПО *IVOR LEWIS* И В ТРИПОЛЕВАТА ЕЗОФАГЕКТОМИЯ ПО *MCKEOWN*

доц. д-р Цветан Минчев, дм¹

доц. д-р Веселин Маринов, дм²

проф. д-р Кирил Драганов, дмн²

д-р Антон Ангелов¹

д-р Слави Бизъков¹

д-р Анастазия Петреска²

д-р Николай Кътев²

¹Клиника по гръдна хирургия, Аджубадем Сити Клиник, УМБАЛ Болница *Токуда*, София

²Клиника по чернодробна, жлъчна, панкреатична и обща хирургия, Аджубадем Сити Клиник, УМБАЛ Болница *Токуда*, София

ОБЗОР

В сравнение с отворения подход, минимално инвазивната езофагектомия (МИЕ) предлага няколко предимства, включително по-малки разрези с намалена болка, подобрени козметични резултати и по-ранно връщане на пациента към нормално функциониране. Робот-асистирана минимално инвазивна езофагектомия (РАМИЕ) се основава на стандартната МИЕ, като предлага триизмерна визуализация, по-добра артикулация на инструмента, филтриране на тремора и по-добра ергономичност, улеснявайки техническата прецизност и комфорта на хирурга. Развиващата се литература показва, че когато се извършва от опитни хирурзи, РАМИЕ води до подобрени периоперативни резултати с дългосрочна онкологична еквивалентност на отворените подходи и може да предложи предимства в сравнение с традиционния МИЕ.

Този преглед се фокусира върху ключовите стъпки за извършване на 3-полеви *McKeown*, 2-полеви *Ivor Lewis* и трансхиатални роботизирани езофагектомии, данни относно краткосрочни и дългосрочни резултати и кратък преглед на предстоящите проучвания, сравняващи РАМИЕ с МИЕ.

Увод

През последните две десетилетия минимално инвазивните подходи към езофагектомия се възприемат с нарастваща честота. Предимствата на минимално инвазивната хирургия (МИХ) включват по-малки разрези, по-малко болка, подобрени козметични резултати, намалена продължителност на вътреболничен престой и по-бързо връщане на пациента към нормален живот. Когато се извършват при торакални малигнени заболявания, минимално инвазивните резекции водят до нива на излекуване, сравнителни с тези при отворени процедури.¹⁻⁵ Резултатите са интерполирани и в роботизираната хирургия.

Първата минимално инвазивна езофагектомия (МИЕ) е съобщена през 1992 г.⁶, а първата робот-асистирана минимално инвазивна езофагектомия (РАМИЕ) с интра-торакална анастомоза е докладвана през 2002 г.⁷ Този доклад бе последван от първата трансхиатална роботизирана езофагектомия през 2003 г. и първата роботизирана езофагектомия по *McKeown* с цервикална анастомоза през 2004 г.^{8,9} Оттогава много автори съобщават за периоперативната безопасност, ефикасност и потенциални предимства на роботизирана езофагеална резекция. Ранният опит с РАМИЕ предполага повишена честота на усложнения, инсуфициенция на анастомозата и загуба на трансплантата¹⁰⁻¹³ в сравнение с отворените достъпи и МИЕ, по-новата литература обаче показва профил на усложнения, сравним с МИЕ^{2, 14, 15}. Тази еволюция в резултатите след РАМИЕ вероятно се дължи на стъпаловидната крива на обучение, свързана с въвеждането на нова технология, особено за сложна операция като езофагектомия. Подобренията с течение на времето могат също да се дължат на приемането на структурирани протоколи за обучение

и прокториране на роботизирани операции, предназначени да подобрят уменията и безопасността на хирурга.¹⁶

Цел на този преглед е да се съсредоточи върху техническите подробности за изпълнението и резултатите след РАМИЕ с 2 полета, включително скорошни и текущи проучвания, както и потенциални бъдещи тенденции. Споделяме и личен опит в тези оперативни интервенции (50 МИЕ и 70 РАМИЕ пациенти) и в начина на изпълнение на интраторакални анастомози.

I. Минимално инвазивна и роботизирана езофагектомия по *Ivor Lewis*

Индикации за оперативно лечение

Индикациите за РАМИЕ са аналогични както при отворена езофагектомия и МИЕ, включително карцином на хранопровод (КХ), *Barrett*-ов хранопровод (БХ) с високостепенна дисплазия (неподатлива или неуспешна ендоскопска терапия), езофагеална стриктура и крайна фаза на ахалазия. Противопоказание за РАМИЕ е наличие на обширни торакални или коремни сраствания, които изключват МИХ. В допълнение, ако стомахът е резециран или кръвоснабдяването му е прекъснато от предишна операция, може да се наложи алтернативен езофагеален трансплантат, като дебело черво или йеюnum. В такива случаи може да се наложи отворена операция, тъй като опитът с миниинвазивни и роботизирани подходи за използване на трансплантати, различни от стомаха, е ограничен.

РАМИЕ на две оперативни полета (*Ivor Lewis* РАМИЕ)

Позиция на пациента и поставяне на абдоминални портове. *Ivor Lewis* РАМИЕ започва с пациент в легнало положение, с

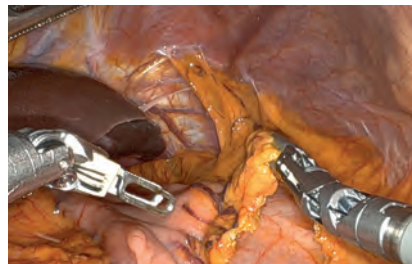
СТЪПКИ В МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНАТА И РОБОТИЗИРАНА ...



Фиг 1. А



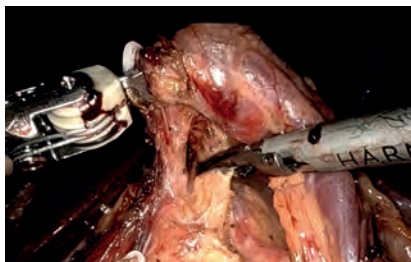
Фиг 1. В



Фиг 1. С



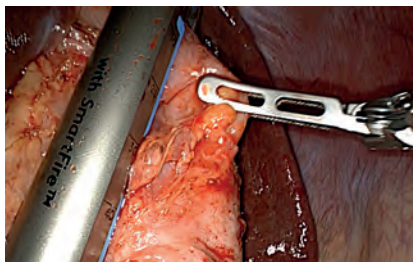
Фиг 1. D



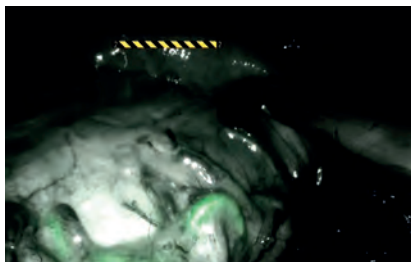
Фиг 1. E



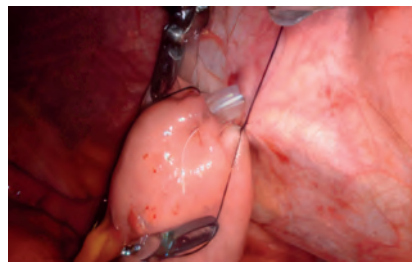
Фиг 1. F



Фиг 1. G



Фиг 1. H



Фиг 1. I

лице и торс, обърнати нагоре. Обикновено се използват четири роботизирани порта (един 12 mm и три 8 mm), както е показано на Фиг. 1А. Необходим е 12 mm порт в горен десен коремен квадрант за създаване на стомашен трансплантат с помощта на роботизиран стаплер. В корема се прониква с техника *Hassan* или *Optiview*, като се използва 0-градусова 5 mm камера в ляв горен квадрант; този порт по-късно се преобразува в 8 mm роботизиран порт. Може да се ползва и игла на *Veress* за първоначален пневмопритонеум. След като се проникне в перитонеалната кухина, въглеродният диоксид се инсуфлира до постоянно налягане от 15 mm Hg, а останалите портове се поставят под визуален контрол. Използват се три други роботизирани порта (един 8 mm в средна линия, един 8 mm в ляв стра-

ничен квадрант и един 12 mm в десен горен квадрант). Всички тези разрези са на еднакво разстояние от *processus xiphoides*. Един 5 mm отвор за екартиране на черен гроб може да бъде поставен или странично в десен горен квадрант, или близо до *processus xiphoides*. Накрая се поставя асистентски порт, позициониран ниско в таза, обикновено отгясно на пациента, за да се улесни поставяне на хранителна йеюностома в ляв долен коремен квадрант. В нашата практика до момента не се е налагало поставяне на йеюностома. Ние използваме 12 mm порт за инсуфлация без клапа (*AirSeal*, *Conmed*, *Utica*, NY), като асистентски порт и за скрояване на трансплантат. Той изпълнява двойна функция, осигурявайки контролирана въздушна инсуфлация, и същевременно е достатъчно голям, за да позволи преминаване на

тупфери, локални хемостатични средства и автоматичен линеарен ушивател (Endo GIA universal XL Medtronic).

Абдоминална част на операцията.

След щателано изследване за метастатично разпространение се започва абдоминалната дисекция. Дясната гастроениплоична артерия се идентифицира в големия оментум (Фиг. 1В). Започвайки от нивото на пилора, гастрокolicният лигамент се разделя по протежение на голяма кривина на стомаха с помощта на роботизиран Vessel Sealer, като се внимава да се запази дясната гастроениплоична съдова аркада. След като десният гастроениплоичен ствол изтънява проксимално по дължината на голямата кривина, равнината на дисекция се премества по-близо до стомаха и късите стомашни съдове се лигират (Фиг. 1С). След разделяне на гастрокolicния лигамент в неговата цялост задната дисекция на стомаха е завършена (Фиг. 1D). Идентифицират се ляво и дясно диафрагмално краче и покриващият ги перитонеум се дисецира и остава към резецирания препарат. Pars flaccida (гастрохепатален лигамент) се разделя, като се внимава да се запазят всички допълнителни клонове на лява чернодробна артерия, ако са големи (Фиг. 1Е). Идентифицира се лявата стомашна артерия, лимфните възли в нейната основа се дисецират и съгът се прекъсва с помощта на роботизиран бял съдов стаплер с извит връх. Когато ще се извършва медиастинална дисекция, може да се постави гренаж на Penrose с клипс или марлена лента около долна част на хранопровода за по-късно теглене от гърдния кош.

След това се създава стомашен трансплантат чрез разделяне на малката кривина на стомаха. Хирургът може да използва линийка за измерване на трансплантата с напречен диаметър 4-5 cm (Фиг. 1F) и след това да го оформи със серийно използване на сини и зелени роботизирани стаплери 45 mm

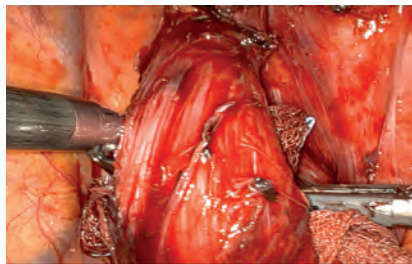
или механичен ендоскопски линеарен ушивател 45/60 mm. Стомашният трансплантат се прекъсва изцяло от проксималния стомах и се зашива за трансплантата (Фиг. 1G). Използвайки режим за изобразяване в близка на инфрачервена област на роботизираната конзола, може да се приложи интравенозно индоцианиново зелено (ICG), за да се определи кръвоснабдяването на трансплантата (Фиг. 1H). Литературата е двусмислена относно използването на ICG, тъй като няма убедителни доказателства, демонстриращи намалени нива на инсуфициенция на анастомозата.^{17, 18} Ние обикновено използваме 5 mg ICG, инжектирани интравенозно от анестезиологичния екип, последвани от промиване с физиологичен разтвор. Съдовата аркада се анализира с помощта на близко инфрачервено изображение в рамките на една минута след инжектиране. Поставя се шев на преходната точка, където се отбелязва загуба на перфузия в стомашния трансплантат. Пилоропластиката на Heineke-Mikulicz се извършва при желание на хирурга чрез отваряне на преден аспект на пилора надлъжно и затварянето му напречно, като се използват шевове 2-0 Ethibond (Ethicon Inc., Somerville, NJ). Линията на шева е подкрепена с патч от оментум. В проксималния ъелонум се поставя хранеща ъелоностома 12-14 Fr и се извежда към кожата през малък разрез в лява предна коремна стена (Фиг. 1I). Пилоропластиката скъсява трансплантата с 2-4 cm. В нашата практика до момента допълнителна ендоскопска пилороластика се е наложила при двама пациенти заради нарушен пасаж.

Гръдна част на операцията. След завършване на абдоминалната фаза пациентът се реинтубира с ендотрахеална тръба с двоен лумен, като се верифицира положението ѝ с бронхоскоп, и се поставя в ляво странично декубитално положение. Еднобелодробна вентилация се установява чрез ле-

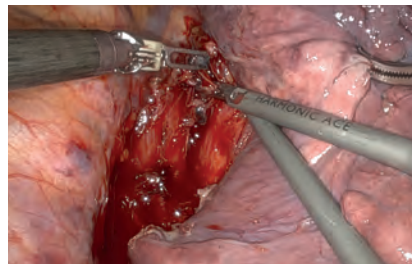
СТЪПКИ В МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНАТА И РОБОТИЗИРАНА ...



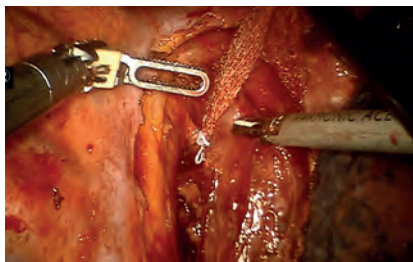
Фиг. 2. А



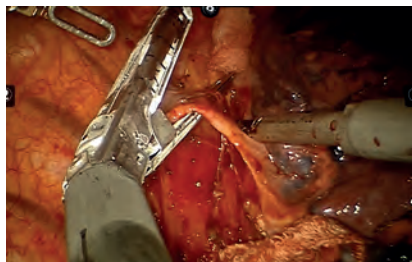
Фиг. 2. В



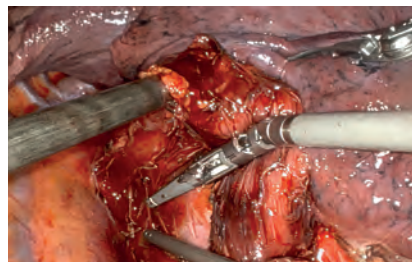
Фиг. 2. С



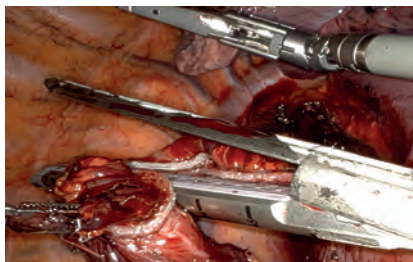
Фиг. 2. D



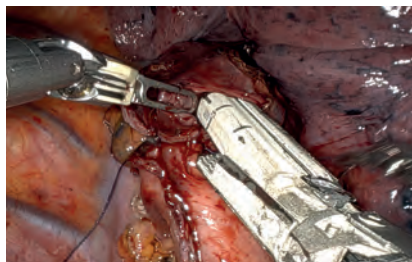
Фиг. 2. E



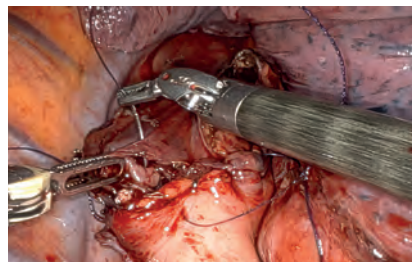
Фиг. 2. F



Фиг. 2. G



Фиг. 2. H



Фиг. 2. I

вия бял дроб. Използват се четири роботизирани порта за улесняване на торакалната мобилизация на хранопровода, в допълнение към пети безклапанен асистентен порт за инсуфлация (Фиг. 2А). В осмо междуреброе се поставят три роботизирани порта, започвайки отпред по предна аксиларна линия (12 mm), задна аксиларна линия (8 mm) и отзад, приблизително на 2 cm от гръбначен стълб (8 mm). Роботизиран порт 8 mm се поставя в трето или четвърто междуреброе отпред, за да позволи мобилизиране на горната част на хранопровода. Помощен безклапан инсуфлационен порт 12 mm се поставя ниско в плевралната кухина около десето междуреброе, на ниво на диафрагма. Гръдният кош обикновено се инсуфлира с въглероден диоксид до налягане от 8-10 mm Hg; ние използваме налягане около 6 mm Hg.

При забавен колапс на дроба може да се бронхоаспирира вдясно.

С помощта на извит биполярен инструмент Vessel Sealer или ултразвуков роботизиран инструмент (препоръчван от нас) се извършва периферна мобилизация на хранопровода, започвайки от ниво на хиатус, продължавайки по-горе до ниво на *v. azugos*. Започвайки от долен белодробен лигамент (Фиг. 2В), цялата паразофагеална лимфоидна тъкан или се отстранява серийно по време на дисекцията, или се оставя към резецирания препарат. Всяка субкаринална лимфна тъкан също се дисецира, а интермедиерният бронх обикновено се скелетира в процеса (Фиг. 2С). Отварянето на контралатерална плевра не е грешка и понякога се налага заради лимфна дисекция или туморна инфилтрация. Коремният дренаж на *Penrose*

се изтегля в гръдния кош, осигурявайки периферна дисекция на хранопровода (Фиг. 2D). След мобилизиране на хранопровода към входа на гръдния кош *v. azygos* се разделя близо до горна куха вена (SVC) с помощта на бял роботизиран (ръчен) съдов ушивател с *ultram* връх (Фиг. 2E).

След като дисекцията на хранопровода е завършена, той се прекъсва приблизително 2-3 cm по-високо от *v. azygos* или на ниво около вената (взависимост от дължината на трансплантата) (Фиг. 2F) и стомашният трансплантат се изтегля в гръдния кош (Фиг. 2G). Проксималната езофагеална граница се изпраца за бързо хистологично изследване (зефрир), за да се гарантира, че е отрицателна за метаплазия, дисплазия или карцином (Фиг. 2H). Проксималният стомах се апроксимира медиално от хранопровода с 4 cm припокриване и се налагат шевове по кантовете. На хранопровода се прави минимална езофаготомия до ръба на шевната линия от прекъсването му, а след това се прави минимална гастротомия в проксималния край на трансплантата. Между двата отвора се прави трансмурален шев за апроксимация на лигавицата на стомах и хранопровод. Въвежда се лилав линеарен ушивател (Endo GIA universal XL Medtronic) и лонгитудинално се зашива задна стена на анастомозата при тракция на латералните конци. Под контрол се въвежда назогастрична сонда и се фиксира за носа на пациента. Предната стена на анастомозата се шие ръчно на два етажа с продължителен шев *Viclock 4/0*, като краят на конца може да се заключи с малък клипс или да се завърне.

Така описаният метод е най-използван и препоръчван от нас.³⁵ Той не превръща операцията в хибридна със задна миниторакотомия за въвеждане на циркулярен ушивател или алтернативно с трансорален ушивател тип *наковалня* (OrVil™, Medtronic). При използвания от нас метод не се изисква дълъг

трансплантат за направа на анастомоза без напрежение, а шевната линия може да се подсили с оментум от стомаха. Анастомозата може да се изпълни изцяло с ръчен шев на предна задна стена 2 етажа и е лесно осъществима поради изключителните възможности на робота (четирима болни, оперирани от нас). Крачетата на диафрагмата и трансплантатът се фиксира за тях с шевове, за да няма дърпане и усукване. Нито един конкретен метод не е доказал превъзходство по отношение на инсуфициенция на анастомозата, въпреки че техники с ушивател изглеждат водят до по-малко структури от тези, които са напълно зашити.^{19, 20}

След създаването на анастомозата в съседство с трансплантата се поставя Blake (Ethicon 18ch) дренаж, а през предната торакоцентеза в плевралната кухина се поставя гръден дренаж (преди повторно раздуване на десен бял дроб) при директно визуализиране и затваряне. Препаратът се изважда през асистентския порт (леко разширен), поставен в армирана найлонова торба. През асистентския порт интраоперативно се прилага междуребрнен блок с дълга игла с *ropivacain* на 5 нива и пациентът се обезболява трайно с висок епидурален катетър. След позициониране по гръб се прави графия на белия дроб с мобилен рентген тип „кугел“ за изключване на контралатерален пневмоторакс.

Постоперативни грижи

В протокола, следван при нас, след операция пациентът се приема в интензивно отделение за един ден и след като стане клинично стабилен, се премества в обикновено хирургично отделение. Прилага се парентерално хранене до 4-5-ти следоперативен ден. Извършва се контрол на анастомозата с водноразтворим контраст и при липса на усложнения се започва ентерално хранене през назогастрична сонда. С перора-

СТЪПКИ В МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНАТА И РОБОТИЗИРАНА ...

лен контраст се провежда контрол на 7-ми следоперативен ден и се започва хранване през устата с премахване на назогастричната сонда. Гръдният грен се отстранява обикновено на 8-ми следоперативен ден според количество и вид на екстравазата. Пациентът се изписва и се храни с течнокашава храна до 10-ти ден от изписването. Този протокол насърчава ранна дехоспитализация на пациента.

II. Триполева езофагектомия по McKeown

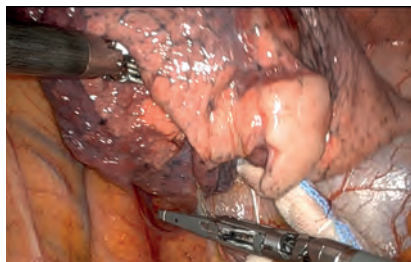
Позициониране на пациента и поставяне на портове. РАМИЕ по McKeown започва с езофагеална дисекция в гръден кош. Поставя се ендотрахеална тръба с двоен лумен и пациентът се завърта в ляво странично декубитално положение. Белият гроб

е изолиран и четири роботизирани порта се използват за мобилизиране на хранопровода, със или без асистент порт, подобно на торакалната фаза при езофагектомия по Ivor Lewis (Фиг. 3А). В осмо междуреброе се поставят три роботизирани порта – един отпред на предна аксиларна линия (12 mm), друг в задна аксиларна линия (8 mm) и трети (8 mm) отзад на приблизително 2 cm от гръбначен стълб. В третото или четвъртото междуреброе отпред се поставя 8 mm роботизиран порт, за да се улесни горната мобилизация на хранопровода. Приблизително в десето междуреброе (ниско в плевралната кухина) се поставя помощен 12 mm безклапан инсуфлационен порт и гръдният кош се инсуфлира до налягане от 6-8 mm Hg.

Гръдна част на процедурата. Дисекцията започва от долен белодробен лигамент и продължава отзад по протежение



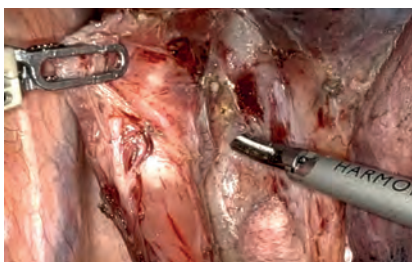
Фиг 3. А



Фиг 3. В



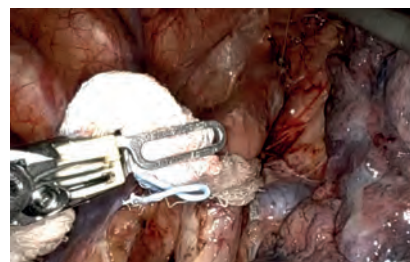
Фиг 3. С



Фиг 3. D



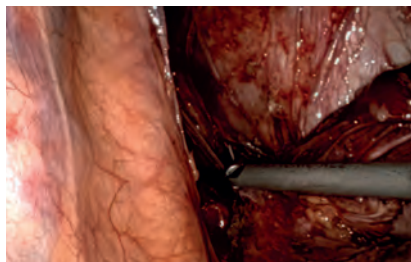
Фиг 3. E



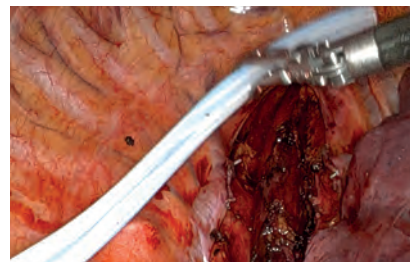
Фиг 3. F



Фиг 3. G



Фиг 3. H



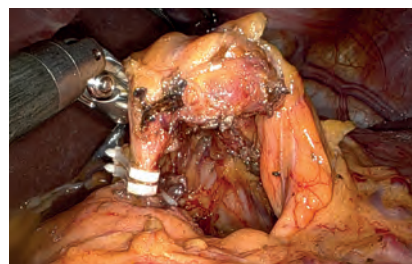
Фиг 3. I



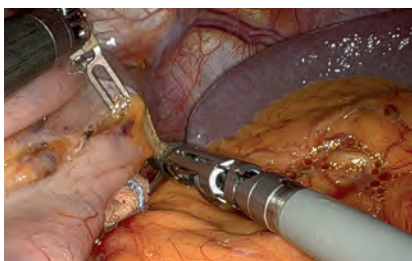
Фиг 4. А



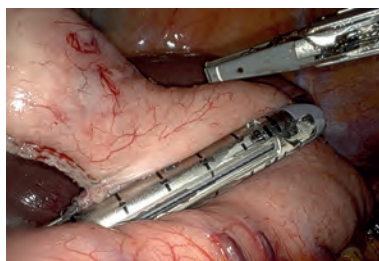
Фиг 4. В



Фиг 4. С



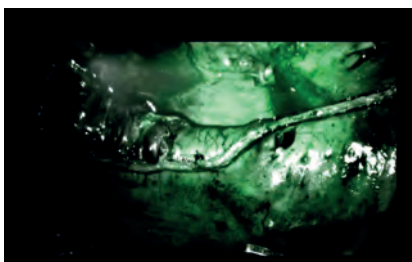
Фиг 4. D



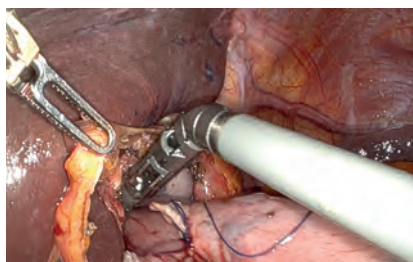
Фиг 4. E



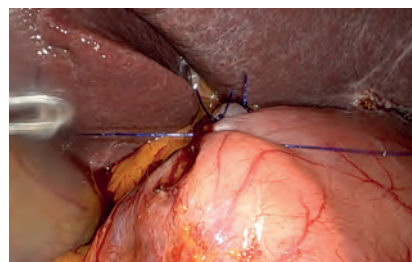
Фиг 4. F



Фиг 4. G



Фиг 4. H



Фиг 4. I

на хранопровода (Фиг. 3B). Последният се дисецира периферно заедно с параезофагеалната лимфна тъкан. Около хранопровода се поставя дренаж на Penrose или марлена лента, за да подпомогне горната и долната мобилизация (Фиг. 3C). В процеса дихателните пътища са скелетирани (Фиг. 3D). Трябва да се внимава да не се нарани *ductus thoracicus*; ако има съмнение, трябва да бъде клипсиран или лигиран. *V. azigos* се разделя близо до SVC, като се използва съдов ушивател с извит връх, поставен през предния порт (Фиг. 3E). За дисекция се използва ултразвуков роботизиран инструмент или Vessel Sealer. Дисецират се каринални и леви параезофагеални лимфни възли. Работата около ляв главен бронх трябва да е изключително внимателна поради опасност от перфорация. Клипсират се по-големите аортни артериални

клончета. Преди това поставеният дренаж на Penrose се позиционира в горна част на гръдния кош за извличане от шията (Фиг. 3F и G). Може да бъде поставен втори дренаж на Penrose на ниво на диафрагма за по-късно извличане от корема (Фиг. 3H). След осигуряване на адекватна хемостаза се поставя гръден дренаж през предния разрез и се насочва към върха (Фиг. 3I). Преди затваряне на разрезите, белият гроб се раздува отново при директна визуализация.

Стомашина дисекция. Пациентът се поставя в легнало положение с лице и торс, обърнати нагоре. Шията на пациента е изпъната и е обърната леко надясно, излагайки нейната лява долна предна част. По рутинен стерилен начин се подготвят шия, предна част на гръден кош и корем. Коремните отвори са разположени както при РАМИЕ по

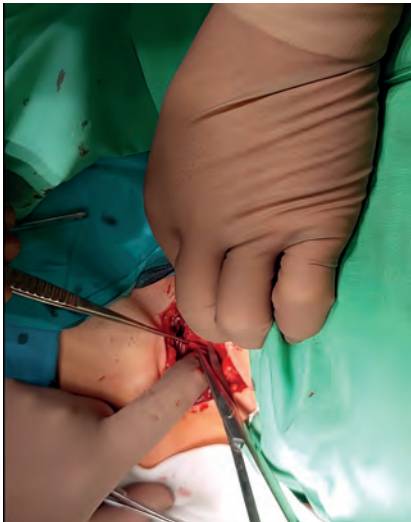
Ivor Lewis (Фиг. 4А). Обикновено се използват четири роботизирани порта (еден 12 mm и три 8 mm); в десен горен квадрант е необходим 12 mm порт за създаване на стомашен трансплантат с помощта на роботизиран ушивател.

В корема се прониква през ляв горен квадрант с техника Hassan или Optiview с 0-градусова 5 mm камера. Този порт по-късно се преобразува в 8 mm роботизиран порт. След попадане в перитонеума коремът се инфлуира с въглероден диоксид до налягане от 15 mm Hg. Под директна визуализация се поставят три допълнителни роботизирани порта (еден 8 mm в средна линия, един 8 mm в ляв страничен квадрант и един 12 mm в десен горен квадрант). Тези портове са разположени на еднакво разстояние от processus xiphoideus. Може да бъде поставен 5 mm отвор за екартиране на черния дроб или странично в десен горен квадрант, или близо до processus xiphoideus. Накрая се поставя асистентски порт, позициониран ниско в таза, обикновено отгясно на пациента, за да се улесни поставяне на хранителна йеюностома в ляв долен коремен квадрант.

Започвайки дисекцията в коремната кухина, гастрocolичният лигамент се разделя по протежение на голяма кривина на стомаха с помощта на роботизиран Vessel Sealer, като се внимава да се запази дясната гастроепиплоична съдова аркада (Фиг. 4В). След като десният гастроепиплоичен ствол изтънява проксимално по дължината на голямата кривина, равнината на дисекция се премества по-близо до стомаха и късите стомашни съдове се лигират (Фиг. 4С). След разделяне на гастрocolичния лигамент в неговата цялост задната дисекция на стомаха е завършена (Фиг. 4D), когато се идентифицират ляво и дясно диафрагмално краче и покриващият ги перитонеум се дисецира, оставайки към резецирания препарат.

Дисекцията продължава в медуастинума, докато долният дренаж на Roux, поставен по време на гръдната фаза на процедурата, не бъде открит и представен в хирургичното поле. Лявата стомашна артерия се идентифицира и разделя с помощта на роботизиран съдов стаплер или полимерни клипси. Pars flaccida се разделя и се създава максимално дълъг трансплантат (Фиг. 4Е) със серийно използване на роботизираните 45 mm сини или зелени ушиватели (Фиг. 4F). Допълнителна дължина на трансплантата може да се постигне чрез внимателно разтягане на стомаха надлъжно, докато стаплера се задейства. Използвайки близо до инфрачервеното изоблъчение, може да се приложи интравенозно *indocyanine green* (ICG), за да се позволи идентифициране на точката на преход на перфузия по протежение на трансплантата. Може да се постави шеф, за да се маркира тази точка, насочвайки създаването на езофагогастрална анастомоза в област с адекватна стомашна перфузия (Фиг. 4G). Накрая трансплантатът се маркира и ситуационно се зашива за резектата под кардия, за да се осигури доставянето му до шията без усукване, докато се издърпва нагоре през медуастинума (Фиг. 4H).

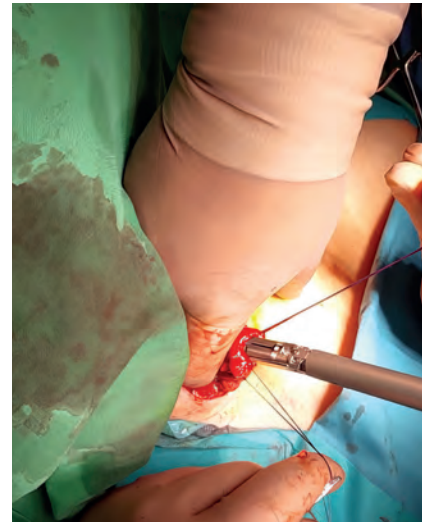
Ние не практикуваме извършване на дренажна процедура на пилор. При избор на такава стратегия се започва с пилоропластика на *Heineke-Mikulicz*, както е описано по-горе, и подкрепване с патч на краче от оментум (Фиг. 4I). Ако пилорът не достигне диафрагмалния хиатус, може да се извърши маньовър на *Kocher*. По желание на хирурга в проксималния йеюноум се поставя 12-14 Fr хранваща йеюностома и се извежда навън към кожата в ляв долен коремен квадрант. В нашата практика извършване на пилоропластика се е наложило вторично само при двама пациенти.



Фиг 5. А



Фиг 5. В



Фиг 5. С

Лява цервикална дисекция и изрязване на анастомоза. Прави се кос разрез от 5 cm отпред на ляв стерноклеидомастоиден (SCM) мускул, който се простира цефално от югулума. Платизмата се разделя и левият SCM се екартира странично. Използвайки електрокаутеризация, левият *m. omohyoideus* се пресича и долните подезични мускули се разделят както е необходимо, за да се осигури излагане на цервикалния хранопровод. Може да се наложи да бъде клампирана и лигирана лява долна тиреоидна артерия, тъй като често нарушава тази експозиция. Лигирането на съда трябва да се извърши възможно най-странично, за да се избегне нараняване на ляв възвратен ларингеален нерв (RLN). Увреждането му се предотвратява чрез избягване на електрокаутеризация и поставяне на метални клипси или ретрактори в областта на лява трахеоезофагеална (ТЕ) бразда. За прибиране на трахеята и подобряване на излагането на цервикалния хранопровод се използва показалецът на асистента, а не метален ретрактор. Оптимален инструмент за улесняване на експозицията на шията е ретракторът Henley, който е със сменяеми остриета с различна дължина. Дългият бранш се използва за прибиране на каротидната обвивка, а късият бранш се из-

ползва на противоположната ръка за прибиране на долни подезични мускули. Както бе споменато по-горе, ретракторно острие не трябва да се поставя в трахео-езофагеалната бразда, за да се предотврати нараняване на RLN.

По-нататък хранопроводът се мобилизира по периферията, като се използва комбинация от тъпа и остра дисекция. Равнината на дисекция се поддържа на повърхността на хранопровода, като се внимава да се избегне левият RLN, разположен по-напред към трахеята. След като хранопроводът е мобилизиран изцяло, апикалният дренаж на Penrose, който е поставен по време на гръдната фаза на процедурата, се палпира ръчно и се изтегля в оперативното поле. След това резектатът се изтегля постепенно нагоре към шията (Фиг. 5А). Докато трансплантатът се изтегля внимателно през медиастинума, трябва да се извърши директна лапароскопска визуализация от корема. Трябва да се гарантира, че трансплантатът няма да се пресече, докато се издърпва нагоре в медиастинума. След като трансплантатът е оставен напълно и преходният шев е идентифициран, се извършва или линейна (функционална от край до край), или изцяло ръчно защита ана-

стомоза. Ние предпочитаме първия подход, използващ GIA ушивател. Общият отвор може да бъде затворен или с ТА ушивател, или с помощта на ръчно защита техника (Фиг. 5Б, С). Преди завършване на предната стена на анастомозата под директна визуализация се прекарва назогастрична сонда. Остава се дренаж в цервикалното ложе, за да се следи за изтичане. След поставяне на два шева 2-0, закрепващи трансплантата към диафрагмата, пневмоперитонеумът се намалява и разрезите на корем и шия се затварят послойно.

Лимфна дисекция при РАМИЕ

Степената на дисекция на лимфни възли е важна тема в торакално-хирургичната литература. За разлика от резекциите за колоректален карцином, не е дефинирана граница за адекватно събиране на лимфни възли за КХ или КГЕВ; различни съобщения определят различни прагове. Важен е фактът, че общият брой на лимфни възли не взема под внимание местоположението на събраните нодални басейни – дали са в корем, гръден кош или шия. Следователно по-добра мярка за адекватност на лимфаденектомията е честотата на локорегионални рецидиви след различните подходи за езофагектомия. Големи кохортни проучвания установяват среден брой на регионални възли по време на РАМИЕ от 25-29.^{15, 21, 22} Степената на локорегионални рецидиви обаче не е добре дефинирана, тъй като проучванията не разграничават локални и далечни рецидиви при определяне на преживяемост без болест (ПББ). В сравнение с отворен или МИЕ подход се съобщава, че честотата на локални рецидиви след РАМИЕ е сравнима или по-ниска.^{5, 23} Роботизираните хирургически платформи могат да предложат предимства при лимфна дисекция по протежение на RLN в

горна част на гръден кош, извършена с пациент в легнало или странично декубитално положение.^{24, 25} Редица публикации също потвърждават по-ниската честота на RLN-невропраксия и парализа на гласни връзки при РАМИЕ в сравнение с МИЕ.^{26, 27}

Дискусия

С нарастващото излагане на роботизирани хирургични техники и с непрекъснати подобрения в роботизирания дизайн и технология, включително с въвеждане на роботизирани ушиватели и енергийни устройства, броят на роботизирани онкологични операции нараства.^{28, 29} Основно предимство на настоящите роботизирани системи, сравнени с отворена езофагектомия, са седемте степени на свобода в инструментите на китката, позволяващи на хирурга да работи ергономично с ъгли, сравними с човешката китка. Тази сръчност позволява дисекции на хранопровод и лимфни възли, подобни на отворена процедура, улеснява интракорпоралното зашиване и завързване на възли и подобрява способността на хирурга да оперира на труднодостъпни места, като връх на гръден кош, субкаринално пространство и флексура спленика. Допълнителни предимства на настоящите роботизирани платформи включват триизмерна визуализация, 10-кратно увеличение и б-херцов филтър за движение, предназначен да елиминира тремора. В сравнение с други минимално инвазивни системи роботизираните хирургически платформи предлагат по-дълги инструменти с фиксирана опорна точка, поддържана от роботизирани ръце, което потенциално води до намален стрес върху гръден кош и коремна стена. В някои роботизирани операционни зали се използва операционна конзола за втори хирург, което позволява операция в тандем и улеснява обучението по динамичен и поддържащ начин.

Като се имат предвид тези предимства, не трябва да е изненада нарастващо-

то използване на роботизирани техники при извършването на езофагектомия. Докато първоначалният опит с РАМИЕ беше свързан с по-висок процент на усложнения, следващите доклади показваха, че техниката може да се осъществи с превъзходни периперативни резултати и еквивалентна онкологична преживяемост в сравнение с отворените и традиционните минимално инвазивни подходи.^{14, 15, 33, 34} Такъв опит предполага, че потенциалните недостатъци на настоящите роботи, включително липсата на хаптична обратна връзка и позиционирането на хирурга на отдалечена конзола в нестерилна среда, могат да бъдат смекчени от опита на хирурга и присъствието на обучени асистенти в стерилни поле. Честотата на сериозни усложнения, като голям неконтролиран кръвоизлив, е на приемливо ниско ниво.^{31, 32}

Текущи проучвания за РАМИЕ

Многобройни ретроспективни проучвания подкрепят превъзходство на МИЕ и РАМИЕ в сравнение с отворена езофагектомия. До момента обаче са докладвани само ограничен брой проспективни, рандомизирани, контролирани проучвания (РКП). Едно РКП (TIME) на 115 пациенти от 5 европейски центъра оценява резултати от 59 пациенти, произволно разпределени за МИЕ и сравнени с 56 пациенти, рандомизирани за отворена езофагектомия. Първоначалните резултати са публикувани през 2012 г., а дългосрочните – през 2017 г.^{1, 4} Докато изходните демографски и клинични характеристики са сходни и в двете групи, общата 3-годишна преживяемост е по-висока в групата с МИЕ (50.5% срещу 40.4%), въпреки че разликата не е статистически значима ($p = 0.207$). Степената на 3-годишна ПББ също е сходна между двете групи – 40.2% за МИЕ

срещу 35.9% за отворена езофагектомия (HR 0.691; 95%CI 0.389-1.239). Белогробните усложнения са достоверно по-ниски в групата с МИЕ (12% срещу 34%, $p = 0.005$), както и загубата на кръв (200 mL срещу 475 mL, $p < 0.001$) и болничният престой (11 срещу 14 дни, $p = 0.044$), въпреки конверсии в осем случая. Степената на инсуфициенция на анастомоза, честотата на повторни операции и 30-дневната смъртност са сходни между групите.

Изпитване ROBOT е РКП, публикувано през 2019 г.⁵ Пациентите с КХ са рандомизирани за РАМИЕ ($n = 54$) или отворена езофагектомия ($n = 55$). Цифрите са подобни на тези от проучване TIME, но с достоверно по-малко общи усложнения, свързани с операция, след РАМИЕ (59% срещу 80%; $p = 0.02$), по-малко белогробни усложнения (32% срещу 58%; $p = 0.005$) и по-ниска честота на предсърдно мъждене (22% срещу 46%, $p = 0.01$). От друга страна, не са отбелязани разлики между двете групи в нива на инсуфициенция на анастомозата или смъртност. Средният престой в интензивно отделение, болничният престой, честотата на R0-резекция и броят на дисецирани лимфни възли не се различават значимо между двете групи.^{34, 35} Функционалното възстановяване, отчетените от пациентите резултати за болка и краткосрочните оценки на качество на живот са в полза на подхода РАМИЕ. Като цяло, проучването установява подобри краткосрочни резултати след роботизирана езофагектомия в сравнение с отворен подход.

Нито едно проучване не сравнява непосредствено РАМИЕ с МИЕ. Наскоро стартираното изпитване РАМИЕ е предназначено да сравни РАМИЕ с МИЕ в рандомизирана контролирана среда.³⁰ Включва четири центъра от Китай, ще се фокусира върху пациенти с ПКХ, а първична крайна цел е 5-годишна обща преживяемост (ОП), с вторични крайни цели

– 3-годишна ОП и ПББ, 5-годишна ПББ, краткосрочни резултати и качество на живот (КнЖ). Хипотезата на изпитването е, че РАМИЕ ще доведе до еквивалентни онкологични резултати и дългосрочно КнЖ, заедно с по-кратко оперативно време, по-ниски периперативни усложнения и по-кратък болничен престой в сравнение с МИЕ.

Проучване REVATE е двуцентрово, отворено РКП на ПКХ и ще сравни лимфна дисекция около RLN по време на РАМИЕ срещу МИЕ.²⁵ Двете институции, участващи в това РКП, са от Китай и Тайван, където ПКХ е по-актуален от АКХ, предпочитайки тумори на горен или среден хранопровод, където дисекцията на лимфни възли около RLN е критична. Проучването, макар и значимо за тази популация пациенти, ще бъде трудно да се приложи към западни популации, състоящи се предимно от пациенти с АКХ на дистален хранопровод или КГЕВ.

Заклучение

Роботизираните подходи към езофагектомия се използват с повишена честота и подобряват установените техники на МИЕ, предлагайки превъзходна сръчност, маневреност, ергономичност и визуализация. Рандомизирани и нерандомизирани проучвания демонстрират еквивалентни онкологични резултати между роботизирана и отворена езофагектомия, с превъзходни резултати за роботизирания подход по отношение на болничен престой, следоперативна заболяемост и цялостно КнЖ. Тъй като хирурзите се обучават в роботизирани техники и ги прилагат по-нататък в арсенала си за лечение, употребата на РАМИЕ за подходящо подбрани случаи на КХ несъмнено ще продължи да се увеличава. С въвеждането на нови и конкурентни роботизирани технологии надеждата е, че тяхната цена ще намалее, което ще позволи по-нататъшно навлизане на пазара.

Литература

1. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1887-1892
2. Puntambekar S, Kenawadekar R, Kumar S, et al. Robotic transthoracic esophagectomy. *BMC Surg* 2015; 15: 47
3. Safranek PM, Cubitt J, Booth MI, Dehn TC. Review of open and minimal access approaches to oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1845-1853
4. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, et al. Minimally invasive versus open esophageal resection: three-year follow-up of the previously reported randomized controlled trial: The TIME trial. *Ann Surg* 2017; 266: 232-236
5. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2019; 269: 621-630
6. Collard JM, Lengele B, Otte JB, Kestens PJ. En bloc and standard esophagectomies by thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 675-679
7. Melvin WS, Needleman BJ, Krause KR, et al. Computer-enhanced robotic telesurgery. Initial experience in foregut surgery. *Surg Endosc* 2002; 16: 1790-1792
8. Horgan S, Berger RA, Elli EF, Espat NJ. Robotic-assisted minimally invasive transhiatal esophagectomy. *Am Surg* 2003; 69: 624-626
9. Kernstine KH, DeArmond DT, Karimi M, et al. The robotic, 2-stage, 3-field esophagolymphadenectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1847-1849
10. van Hillegersberg R, Boone J, Draaisma WA, et al. First experience with robot-assisted thoracoscopic esophagolymphadenectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc* 2006; 20: 1435-1439
11. Kernstine KH, DeArmond DT, Shamoun DM, Campos JH. The first series of completely robotic esophagectomies with three-field lymphadenectomy: Initial experience. *Surg Endosc* 2007; 21: 2285-2292

12. Dunn DH, Johnson EM, Morphey JA, et al. Robot-assisted transhiatal esophagectomy: A 3-year single-center experience. *Dis Esophagus* 2013; 26: 159-166
13. Cerfolio RJ, Wei B, Hawn MT, Minnich DJ. Robotic esophagectomy for cancer: Early results and lessons learned. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 28: 160-169
14. He H, Wu Q, Wang Z, et al. Short-term outcomes of robot-assisted minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a propensity score matched analysis. *J Cardiothorac Surg* 2018; 13: 52
15. Tagkalos E, Goense L, Hoppe-Lotichius M, et al. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) compared to conventional minimally invasive esophagectomy (MIE) for esophageal cancer: A propensity-matched analysis. *Dis Esophagus* 2020; 33: doz060
16. van der Sluis PC, Ruurda JP, van der Horst S, et al. Learning curve for robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy: Results from 312 cases. *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 264-271
17. Ladak F, Dang JT, Switzer N, et al. Indocyanine green for the prevention of anastomotic leaks following esophagectomy: A meta-analysis. *Surg Endosc* 2019; 33: 384-394
18. Okusanya O, Lu M, Luketich JD, Sarkaria IS. Intraoperative near infrared fluorescence imaging for the assessment of the gastric conduit. *J Thorac Dis* 2019; 11: S750-754
19. Plat VD, Stam WT, Schoonmade LJ, et al. Implementation of robot-assisted Ivor Lewis procedure: Robotic hand-sewn, linear or circular technique? *Am J Surg* 2020; 220: 62-68
20. Zhang H, Wang Z, Zheng Y, et al. Robotic side-to-side and end-to-side stapled esophagogastric anastomosis of ivor lewis esophagectomy for cancer. *World J Surg* 2019; 43: 3074-3082
21. Sarkaria IS, Rizk NP, Goldman DA, et al. Early quality of life outcomes after robotic-assisted minimally invasive and open esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2019; 108: 920-928
22. van der Sluis PC, Tagkalos E, Hadzijušufovic E, et al. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy with intrathoracic anastomosis (Ivor Lewis): Promising results in 100 consecutive patients (the European experience). *J Gastrointest Surg* 2020; doi: 10.1007/s11605-019-04510-8
23. Na KJ, Park S, Park IK, et al. Outcomes after total robotic esophagectomy for esophageal cancer: a propensity-matched comparison with hybrid robotic esophagectomy. *J Thorac Dis* 2019; 11: 5310-5320
24. Oshikiri T, Yasuda T, Harada H, et al. A new method (the "Bascule method") for lymphadenectomy along the left recurrent laryngeal nerve during prone esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc* 2015; 29: 2442-2450
25. Chao YK, Li ZG, Wen YW, et al. Robotic-assisted esophagectomy vs video-assisted thoracoscopic esophagectomy (REVATE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20: 346
26. Chao YK, Wen YW, Chuang WY, Cerfolio RJ. Transition from video-assisted thoracoscopic to robotic esophagectomy: A single surgeon's experience. *Dis Esophagus* 2020; 33: doz033
27. Chen J, Liu Q, Zhang X, et al. Comparisons of short-term outcomes between robot-assisted and thoracoscopic esophagectomy with extended two-field lymph node dissection for resectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis* 2019; 11: 3874-3880
28. Konstantinidis IT, Ituarte P, Woo Y, et al. Trends and outcomes of robotic surgery for gastrointestinal (GI) cancers in the USA: Maintaining perioperative and oncologic safety. *Surg Endosc* 2019; doi: 10.1007/s00464-019-07284-x
29. Sheetz KH, Claffin J, Dimick JB. Trends in the adoption of robotic surgery for common surgical procedures. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e1918911
30. Yang Y, Zhang X, Li B, et al. Robot-assisted esophagectomy (RAE) versus conventional minimally invasive esophagectomy (MIE) for resectable esophageal squamous cell carcinoma: Protocol for a multicenter prospective randomized controlled trial (RAMIE trial, robot-assisted minimally invasive Esophagectomy). *BMC Cancer* 2019; 19: 608
31. Абдоминален етап на робот-асистирана дистална езофагектомия с езофаго-гастропластика – резултати при първите 32 онкологични случая. К. Драганов, В. Маринов, Цв. Минчев, А. Петреска, Н. Кътев, Д. Русенов, П. Карагъзов, И. Тишков, А. Стилянова, Е. Стоянова, Г. Тунчева, А. Ангелов, С. Бизьоков. Клиника по чернодробно-жлъчна, панкреатична и обща хирургия, Отделение по гръдна хирургия, Отделение по интервенционална гастроентерология, АСК УМБАЛ Токуда София;

СТЪПКИ В МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНАТА И РОБОТИЗИРАНА ...

- Сборник XVIII национален конгрес по хирургия с международно участие 06-08 октомври 2022г., Плевен, Резюме и доклади ISBN-978-954-756-299-8
32. Тотално миниинвазивен подход при лечението на рака на хранопровода. В. Маринов, Ц. Минчев, Н. Кътев. Клиника по чернодробно-жлъчна, панкреатична и обща хирургия, Отделение по гръдна хирургия, Аджикадем Сити Клиник, МБАЛ Токуда ЕАД, София; Сборник доклади от 16-ти конгрес по хирургия, 1/2018 / стр. 768-772; ISSN 2603- 4034
33. Лапароскопска/торакокопска цервикоабдоминална резекция на хранопровода с едновременна гастро-езофагопластика. В. Маринов, Ц. Минчев, Н. Кътев, К. Драганов, Р. Гайдарски, Д. Русенов, А. Ел-Тал. Клиника по чернодробно-жлъчна, панкреатична и обща хирургия, Отделение по гръдна хирургия, Аджикадем Сити Клиник, МБАЛ Токуда ЕАД, София; Сборник доклади от 16-ти конгрес по хирургия, 1/2018 / стр. 883; ISSN 2603- 4034
34. Лапароскопски/торакокопски резекции при карцином на хранопровода и кардията; Маринов В., Минчев Ц., Ангелов А., Кътев Н., Бизьоков С., Драганов К., Каменова Б. Направление миниинвазивна и лапароскопска хирургия, Клиника по чернодробно-жлъчна, панкреатична и обща хирургия, Клиника по гръдна хирургия. Аджикадем Сити Клиник УМБАЛ “Токуда” Болница София ЕАД стр. 12-16 Сборник доклади от 17ти конгрес по хирургия 2/2021; ISSN 2603-4034
35. Робот-асистирана езофагектомия и гастропластика в случаи на рак на хранопровода и гастро-езофагеалната възка. Ц. Минчев, В. Маринов, К. Драганов, А. Ангелов, С. Бизьоков, Е. Манолов, Н. Кътев, А. Петреска, Клиника по гръдна хирургия, Клиника по чернодробна, жлъчна, панкреатична и обща хирургия, Аджикадем Сити Клиник, Токуда Болница, София, стр. 24-27; Сборник доклади от 17-ти конгрес по хирургия, 2/2021; ISSN 2603-4034

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

**ХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН
КАРЦИНОМ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА**

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

**проф. д-р Даниел Костов, гмн
д-р Юлия Калчева**

Клиника по хирургия, МБАЛ Варна към Военномедицинска академия, София

ХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН КАРЦИНОМ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА

проф. д-р Даниел Костов, дмн
д-р Юлия Калчева

Клиника по хирургия, МБАЛ Варна към Военномедицинска академия, София

ОБЗОР

Честотата на карцинома на гастроезофагеална връзка (КГЕВ) се увеличава през последната декада от 22.3% до 35.7%. *Siewert* (1996) класифицира КГЕВ в три типа. Тип I се определя и лекува по правилата за карцином на хранопровод, а тип III се лекува като стомашен карцином. Тумори тип II по *Siewert* се различават от останалите два тумора по анатомични и биологични особености, характеризирани се с висока диференциация, дълбока инвазия, склонност към метастазиране и неблагоприятен резултат. Тяхното лечение е дискутабилно и към момента те са две рандомизирани, проспективни, контролирани проучвания, които да предложат ясна хирургична стратегия – торакоабдоминален или абдоминотрансхиатален подход. Метаанализ регистрира по-висока честота на кардиопулмонални усложнения след торакоабдоминален достъп в сравнение при тумори тип II по *Siewert*. Миниинвазивните методи, включително робот-асистираната хирургия, предлагат успешна алтернатива на конвенционалните оперативни техники с добри онкологични резултати и значително подобро качество на живот, докато дългосрочните резултати предстои да бъдат проучени. Засега липсва проспективно рандомизирано контролирано проучване, сравняващо ползата от минимално инвазивната трансторакална езофагектомия (*Ivor-Lewis*) с минимално инвазивната трансхиатална резекция при тумори тип II по *Siewert*.

Увод

Според данни на Globocan карциномът на хранопровод (КХ) се нарежда на 6-то място по честота като причина за смърт от онкологично заболяване и на 7-мо място по заболяемост.¹ Карцином с епицентър от

1 до 5 cm проксимално и на 2 cm дистално от гастроезофагеалната връзка (КГЕВ) се класифицира, като аденокарцином на хранопровод (АКХ). Това са тумори съответно тип I и II по класификацията на *Siewert*, докато тип III тумори (епицентър > 2 cm дистално от гастроезофагеалната връзка) се кла-

сифицира според правилата за карцином на стомах.^{2,3}

Хирургичното лечение е единствено, което осигурява радикалност и добра прогноза. Специфичната локализация на КГЕВ е предизвикателство по отношение на избор на оперативен достъп, резекционен обем и лимфна дисекция.⁴ Резектабилен КГЕВ, стадиян като T1a и обхващащ мукоза, подлежи на ендоскопска радикална резекция. Тумор в стадий T1b с ангажиране на субмукоза е показан за радикална езофагектомия. Локално авансирани тумори от T2 до T4a с метастази в регионални лимфни възли от N1 до N3 се приемат за резектабилни. Карцином в стадий T4b с ангажиране на сърце, трахея, бял дроб, магистрални съдове, панкреас, черен дроб, слезка, метастази в супраклавикуларни лимфни възли или с данни за далечни метастази се приемат за нерезектабилни. Фактори като възраст и пърформанс статус (PS) влизат в съображение при определяне на лечебния подход.^{5,6} Тенденцията към нарастване на честотата на КГЕВ е предпоставка за търсене на оптимално лечебно поведение. Класификацията на *Siewert* води до по-добро разбиране на патологията и прецизиране на хирургичния подход.⁷

В настоящия обзор представяме хирургичните техники, прилагани за лечение на КГЕВ, с техни показания, предимства, недостатъци и онкологични ползи.

Хирургични техники

Съществува широк набор от хирургични подходи за лечение на КГЕВ – доказателство, че проблемът с избора на подходяща лечебна стратегия и оперативен достъп са актуални. Цел на хирургичния подход са радикалност (R0 резекция), адекватна лимфна дисекция и ниска честота на следоперативни усложнения и смъртност. Изборът на хирургичен подход се базира на класифика-

цията по *Siewert*.^{7,8} При карцином тип I по *Siewert* се препоръчва езофагогастректомия с комбиниран торакален и абдоминални достъпи и лимфна дисекция на определени абдоминални (N1 1, 2, 3a, 7) и медиастинални лимфни възли (105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112).^{5,6,8}

Засега най-голямо предизвикателство по отношение на хирургичен подход и обем на лимфна дисекция остава карцином тип II по *Siewert*. Метаанализ на *Zonglin Li, et al.* (2022) сравнява резултати след трансторакална и трансхиатална езофагектомия.⁵ ⁹ Анализът демонстрира сходни резултати след прилагане на двете оперативни техники по отношение на онкологична полза, краткосрочни и дългосрочни следоперативни резултати. Предимствата на трансторакалната езофагектомия са по-радикална дисекция на медиастинални лимфни възли, по-добро зрително поле, по-лесно техническо изпълнение на интраторакалната аناстомоза. Основните недостатъци са свързани със значителната оперативна травма. Трансхиаталният достъп е с предимство по отношение на обем на оперативна травма, по-кратко оперативно време, но недостатъците са ограничено зрително поле към хранопровода и по-ниска по обем лимфна дисекция в медиастинум (N110, 111, 112).^{5,6,8} ⁹ Независимо от сравнимите резултати, все още липсват данни от проспективно рандомизирано проучване за тумори тип II по *Siewert*. Към момента тече международно мултицентрично проспективно проучване CARDIA с участие на клиници от Германия, Холандия, Франция, Ирландия, Швеция и Швейцария.^{9,10} Анализът на получените данни се предполага да доведе до консенсусно решение по отношение лечението на карциноми тип II по *Siewert*.

В Европа и САЩ са предпочитани езофагектомия по *Ivor Lewis*, *McKeown*, трансхиатална езофагектомия и минимално

ХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН КАРЦИНОМ ...

Таблица 1. Хирургични методи при КГЕВ

Методика	Достъпи и локализация на анастомозтата
Операция по <i>Ivor Lewis</i>	Лапаротомия + десностранна торакотомия
Операция по <i>McKeown</i>	Лапаротомия + десностранна торакотомия + шийна анастомоза
Минимално инвазивна операция по <i>Ivor Lewis</i>	Лапароскопия + миниторакотомия/торакоскопия
Минимално инвазивна операция по <i>McKeown</i>	Десностранна торакоскопия + минилапаротомия/лапароскопия + шийна анастомоза
Трансхиатална езофагектомия	Лапаротомия + шийна анастомоза
Роботизирана минимално инвазивна езофагектомия	Гръдна анастомоза
Левостранен трансторакален достъп – операция на <i>Sweet</i>	Гръдна анастомоза
Левостранен торакоабдоминален достъп	Гръдна анастомоза

инвазивните им еквиваленти. Левият трансторакален/торакоабдоминален достъпи са популярни в страните от Далечния изток, но са по-малко прилагани в Европа поради конституционални особености на Кавказката раса.^{5, 6, 8}

Езофагектомия по *Ivor Lewis*

Операцията е предложена от *Ivor Lewis* през 1946 г. и включва анблок субтотална езофагектомия и проксимална резекция на стомах с лимфна дисекция в медиастинум и паракардиално, като целта е постигане на R0 резекция.¹¹ Индикации за операцията са КГЕВ тип I по *Siewert*, стадири като (T1b-4a) и T1a N0 тумори, неподходящи за ендоскопска резекция. Тумори тип I по *Siewert* в стадий T1b N0 или интермедиерни стадий T2/T3 N1, без данни за далечни метастази, подлежат на оперативно лечение след приложена неоадвантно химио/химиолъчелечение. На радикално оперативно лечение подлежат и локално авансирани карциноми в стадий T4a с инфилтрация на перикард, плевра, диафрагма, но след проведено неоадвантно химио/химиолъчелечение.^{5, 6, 11} При

нужда от широка мобилизация на хранопровода операцията на *Ivor Lewis* се прилага и при тумори тип II по *Siewert*. Предимствата са технически лесно постигане на адекватен проксимален марж, осигуряващ R0 резекционни линии на хранопровод, достатъчна по обем лимфна дисекция в горен абдомен и медиастинум и практически изключена увреда на п. *laryngeus recurrens* (NLR).^{8, 12} Недостатъци на оперативната интервенция са ограничен проксимален достъп към хранопровода, което е предпоставка за R1 резекционна линия, значителната оперативна травма и необходимост от промяна на позицията на пациента в хода на операцията.^{8, 12} Важен недостатък на анастомозата е интраторакалното ѝ позициониране и при инсуфициенция е свързана с висока честота на морбидитет и смъртност.

Езофагектомия по *McKeown*

Операцията е предложена от *McKeown* през 1976 г. и включва мобилизация на хранопровод и стомах през лапаротомия и десностранна торакотомия. Основната разлика с операцията по *Ivor Lewis* е нивото

на анастомозата, която при *McKeown* е екстраторакално на нивото на шия.¹³ Операцията се прилага основно при тумори тип I и понякога при тип II по *Siewert*, в случаи на необходимост от пълна мобилизация на хранопровода.^{8, 13} Предимствата на оперативната интервенция са по-ниска честота на локален рецидив поради широка мобилизация на хранопровода, ниска честота на инсуфициенция на анастомозата, широка по обем лимфна дисекция, включително и в горен медиастинум. Друго важно предимство на операцията на *McKeown* е екстраторакалната анастомоза, която се поддава лесно на лечение при инсуфициенция.^{8, 13} Недостатъци на методиката са повишен риск от увреда на NLR, значителен оперативен стрес и необходимост от промяна на позицията на пациента в хода на оперативната интервенция.^{8, 12, 13}

Трансхиатална езофагектомия (ТХЕ)

Операцията изисква коремна и шийна достъп, като дисекцията в медиастинума се извършва на сяло. Анастомозата може да е екстраторакално на ниво на шия или в горен медиастинум. Широко популяризирана от определени автори, ТХЕ продължава да предизвиква противоречиви мнения, независимо от съобщавани добри онкологични резултати.^{14, 15} Показана е при тумори в областта на гастроезофагеалната връзка, достъпни за манипулация през коремната кухина, тумори в областта на средна и дистална трета на хранопровод при селектирани пациенти.¹⁴ Тумори тип II по *Siewert* подлежат основно на ТХЕ, но онкологичната полза от операцията подлежи на допълнително проучване. Предимства на ТХЕ са намалена оперативна травма, скъсено оперативно време, липса на необходимост от промяна в позицията на пациента в хода на операцията, нисък риск от медиастинит при екстраторакална ана-

стомоза на ниво шия.^{12, 14} Недостатъци на метода са инсуфициентна лимфна дисекция в горен и среден медиастинум, липса на визуален контрол при работа в медиастинум, повишен риск от R1 проксимална резекционна линия на хранопровода, а при анастомоза в горен медиастинум – висока честота на инсуфициенция, предпоставка за която е лошото кръвоснабдяване на хранопровода в горен медиастинум. При шийна анастомоза рискът от увреждане на NLR е висок.^{12, 15}

Минимално инвазивни техники за езофагектомия (МИЕ)

В този хирургичен дял влизат езофагектомиите по *Ivor Lewis/McKeown*, извършени изцяло минимално инвазивно или по хибридна методика, и минимално инвазивната лапароскопска трансхиатална езофагектомия.^{5, 16} Практически всички пациенти с КГЕВ, преценени като резектабилни, подлежат на миниинвазивно хирургично лечение. Относителни контраиндикации са обемисти тумори или пакети лимфни възли, налагащи дисекция, която би била технически трудна в условия на миниинвазивен достъп.^{5, 16, 17} Предимства на миниинвазивните оперативни методи са намалена кръвозагуба, ниска по обем оперативна травма, намалена честота на следоперативни усложнения, постигане на R0 резекционни линии и подобрена визуализация в трудно достъпни зони.¹⁶⁻¹⁸ Основни недостатъци са двуизмерност на образа, влошена координация ръка-око и намалена свобода на движение.¹⁶⁻¹⁸

Робот-асистирана миниинвазивна езофагектомия (РАМИЕ)

Техниката е алтернатива на класическата МИЕ, като първите публикации са от началото на 2000 г. Международен консен-

сус за РАМИЕ, публикуван през 2019 г., дефинира следните индикации: предпочита се пред традиционните минимално инвазивни методики, независимо от клиничен стадий и проведено неоглобавно лечение.¹⁹ Техниката на РАМИЕ е метод на избор при тумори тип I и по преценка при тумори тип II по *Siewert*. Трансхиаталната РАМИЕ е особено подходяща в случаи на тумори тип III и II по *Siewert*.²⁰ Предимства на метода са подобрен образ в сравнение с конвенционалните методики, усъвършенствана мобилност на работните инструменти, висока прецизност на дисекцията на хранопровод и лимфни възли.^{20, 21} Недостатъци са висока цена на оборудването, дълга обучителна крива и продължително време за предоперативна подготовка.²²

Избор на хирургична техника

Според метаанализ от 2022 г. на *Xing H, et al.*, сравняващ резултати от езофагектомия по *Ivor Lewis* и *McKeown*, операцията на *Ivor Lewis* е свързана с достоверно по-ниска честота на инсуфициенция на анастомозата.²³ Метаанализът сравнява двете методики независимо от начина им на изпълнение – отворена езофагектомия, хибридна или напълно миниинвазивна, като се набляга на факта, че принципните разлики не са в подхода, а по скоро в типа анастомоза.²³ Като основно предимство за по-ниска честота на инсуфициенция на анастомоза при *Ivor Lewis* се посочва по-доброто кръвоснабдяване на торакалния отдел на хранопровода и липсата на напрежение, а както причина за висока честота на инсуфициенция след операцията по *McKeown* се визуира компресия от околните тъкани, компрометирано кръвоснабдяване на стомашния трансплантат и напрежение между двата края на анастомозата. Авторите отчитат и значително по-ниска

честота на увреда на NLR след операция по *Ivor Lewis*.^{23, 24} Независимо че при операция на *McKeown* честотата на инсуфициенция е по-висока, усложнението се диагностицира бързо и се овладява относително лесно поради достъпност на анастомозата. Последствията при инсуфициенция след операция на *Ivor Lewis* често са фатални.²³ Рандомизирано проспективно проучване от 2021 г. на *van Workum, et al.*, както и ретроспективно проучване от 2018 г. на *Brown et al.* показват категорични предимства в полза на операцията на *Ivor Lewis* по отношение на честота на усложнения, при сходни онкологични резултати.²³⁻²⁵

Докамо за КГЕВ тип I и III по *Siewert* има консенсусно утвърдени препоръки за лечение, то дебатът за достъп при тумори тип II по *Siewert* продължава да е актуален, независимо от техническото усъвършенстване на методиките и адаптирането им в ерата на миниинвазивната хирургия.^{5, 15} Метаанализи на *Rindani R, et al.* от 1999 г. и *Hulscher et al.* от 2001 г., въпреки хетерогенност на включените данни, показват почти идентични ранни следоперативни нива на усложнения, като при трансхиаталната група са установени по-висок процент на инсуфициенция на анастомозата и увреда на NLR, но при по-ниска честота на ранна следоперативна смъртност. По отношение на онкологичните резултати и 5-годишната преживяемост показателите са сходни при двете групи болни.¹⁵ Данни от четири големи рандомизирани проспективни проучвания не успяват да дадат категоричен отговор и препоръка за оптимален оперативен достъп.^{11, 15, 26, 27} Изводите от анализите установяват, че пациенти в добро общо състояние и висок пърформанс статут имат полза от трансторакален подход поради по-добри дългосрочни резултати и по-обемна лимфната дисекция. Интересен аспект на проблема е, че успехът на даден подход често е

в пряка зависимост от опыта на съответния оперативен екип и индивидуалния подход към съответния пациент.

Следващ дискуссионен въпрос касае минимално инвазивните техники, сравнени с конвенционални. Обзор от 2022 г. на данни от проспективни кохортни проучвания и метаанализи предоставя детайлни и актуални резултати от оперативни техники при КГЕВ, като ползата от минимално инвазивните техники е категорична.²⁸ Рандомизирано мултицентрично проспективно проучване, проведено от 2009 г. до 2012 г. във Франция, сравнява резултати след конвенционална езофагектомия през гръден и кореман достъп срещу хибридна МИЕ, съчетаваща лапароскопия с торакотомия.¹⁶ Независимо от съществуващите недостатъци в дизайна на проучването, произтичащи от рандомизация на институционално ниво и малък брой участници, резултатите показват предимства на минимално инвазивната методика спрямо конвенционалната по отношение на честота на следоперативна смъртност и интраоперативни усложнения.^{16, 28} По отношение на болничен престой, следоперативни усложнения и оперативно време резултатите са съпоставими между двете групи. Проучване във Великобритания (ROMIO 2016-2019) сравнява техники на хибридна МИЕ/тотално МИЕ срещу отворена методика по отношение на ранен постоперативен период, възстановяване и усложнения. Данните, публикувани до момента, не показват съществени разлики в проследяваните показатели между двете методики.^{28, 29} Проспективно рандомизирано проучване (TIME) проследява качеството на живот (КнЖ) и късните следоперативни усложнения при пациенти, оперирани по повод КГЕВ по отворена и тотално минимално инвазивна техника.^{28, 30, 31} На първата година след интервенцията пациентите, претърпели минимално инвазивна операция,

съобщават за по-добро КнЖ по отношение на физическо възстановяване, общо здравно състояние и болка. Честотата на късните усложнения, като бенигна стеноза на анастомозата, не се различава между двете групи. Общата преживяемост (ОП) и преживяемостта без болест (ПББ) също не показват съществени различия между двете групи.^{30, 31}

Езофагектомията продължава да бъде предизвикателство пред хирургичното съсловие. Стремещът към по-добра онкологична полза и ниска честотата на следоперативни усложненията логично насочват хирурзите към овладяване на спецификите на робот-асистираната хирургия. През 2006 г. е извършена първата робот-асистирана операция по *McKeown* и от тогава насам са проведени няколко рандомизирани проучвания в Европа, САЩ и страните от Далечния изток.²⁸ Според актуален метаанализ от 2023 г. на *Zhang et al.* върху РАМИЕ е направено заключение, че методиката е с категорични ползи пред конвенционална и МИЕ по отношение на абдоминална лимфна дисекция и честотата на слеоперативни усложнения.²⁸ Класическата МИЕ и РАМИЕ споделят общи черти, като дълга обучителна крива и технически предизвикателства, изискващи специфични умения и оборудване.

Интересен е фактът, че двете методики възникват почти едновременно и се развиват паралелно и независимо една от друга. Различните центрове за лечение на КГЕВ правят директен преход от конвенционална операция към класическа минимално инвазивна или робот-асистирана, като това е свързано с отсъствие на адекватно сравнение между тях.²⁸ Анализ на резултати от цитираните проучвания, сравняващи минимално инвазивни оперативни техники и конвенционални оперативни методи показва, че те са съпоставими по

отношение на онкологична полза, лимфна дисекция и следоперативна преживяемост. Данните от проучването TIME установяват подобрена 3-годишна преживяемост след минимално инвазивно лечение с около 10% спрямо отворена операция. Проучване ROBOT утвърди за първи път безопасността и приложимостта на РАМИЕ по отношение на обща преживяемост (ОП) и преживяемост без болест (ПББ). Следваща стъпка е сравнение между класически минимално инвазивни оперативни техники с робот-асистирану.^{28, 31}

Според резултати на метаанализ на Zhang Y, et al. РАМИЕ е безопасна и приложима алтернатива на класическа МИЕ, със сравними периоперативни резултати, демонстрирайки известно превъзходство по отношение на интраабдоминална и медиастинална лимфна дисекция, особено по хода на лъч NLR. Необходимо е провеждане на проспективни рандомизирани проучвания за адекватна оценка на двете техники.³²

Докаато за КГЕВ тип I и III по Siewert съществува установена хирургична стратегия, то за тип II все още е налице неяснота. Анализ на резултати от проведени и текущи клинични проучвания са ключът към постигане на консенсусно решение.^{9, 10} Предимствата на минимално инвазивните оперативни техники са свързани с по-бързо следоперативно възстановяване, по-добро КнЖ на първа година след операцията, ниска честота на следоперативни усложнения, при съпоставими онкологични резултати. Минимално инвазивните техники са алтернатива на конвенционалната хирургия, особени при пациенти със съпътстващи заболявания и напреднала възраст. Отворената хирургия може да бъде предпочетена в случаи на предходни оперативни интервенции, обемисти тумори, затруднена лимфна дисекция, анатомична пречка за използване на стомаха в етапа за реконструкция.

Заклучение

Робот-асистираната хирургия е развиваща се минимално инвазивна оперативна техника, която при КГЕВ предоставя по-добра визуализация на оперативното поле и висока мобилност на инструментите. Основни нейни недостатъци са висока цена, дълга криза на обучение и продължителност на операцията. Сравнена с конвенционална хирургия, наличните до момента данни показват сходни онкологични резултати и еднаква честота на следоперативни усложнения.^{5, 28, 31, 32} Предимства на робот-асистираната хирургия са подобрено КнЖ, редуция на следоперативна болката и по-бързо функционално възстановяване на пациентите. Дългосрочните резултати предстои да бъдат анализирани

Литература

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249. doi.org/10.3322/caac.21660
2. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85 (11): 1457-1459. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x
3. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, et al. TNM classification of malignant tumours, Eighth edition. | Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2017, LCCN 2016039430| ISBN 9781119263579 (paper) ISBN 9781119263548 (Adobe PDF) | ISBN 9781119263562 (epub)
4. Yoshitomo Y, et al, Surgical and perioperative treatment strategy for resectable esophagogastric junction cancer, *Japan J Clin Oncology* 2022; 52 (5): 417-424. doi.org/10.1093/jjco/hyac019
5. National Comprehensive Cancer Network (2023). Esophagogastric junction cancers (version 2.2023)
6. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33 (10): 992-1004. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003

7. Berlth F, Hoelscher AH. History of esophagogastric junction cancer treatment and current surgical management in Western Countries. *J Gastric Cancer* 2019; 19 (2): 139-147. doi: 10.5230/jgc.2019.19.e18
8. Zhang S, Orita H, Fukunaga T. Current surgical treatment of esophagogastric junction adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11(8): doi: 10.4251/wjgo.v11.i8.567
9. von Rahden BH, Stein HJ, Siewert JR. Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (41): 6608-6613. doi: 10.3748/wjg.v12.i41.6608
10. Leers JM, Knepper L, van der Veen A, et al. The CARDIA-trial protocol: A multinational, prospective, randomized, clinical trial comparing transthoracic esophagectomy with transhiatal extended gastrectomy in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ) type II. *BMC Cancer* 2020; 20 (1): 781. doi: 10.1186/s12885-020-07152-1
11. D'Journo XB. Results of thoracoabdominal Ivor Lewis esophagectomy. *Shanghai Chest* 2018; 2: AB008. doi: 10.21037/shc.2018.AB008
12. Hashimoto T, Kurokawa Y, Mori, et al. Surgical treatment of gastroesophageal junction cancer. *J Gastric Cancer* 2018; 18 (3): 209-217. doi: 10.5230/jgc.2018.18.e28
13. D'Amico TA. McKeown esophagogastrectomy. *J Thorac Dis* 2014; 6 (Suppl 3): S322-324. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.28
14. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: Changing trends, lessons learned. *Ann Surg* 2007; 246 (3): 363-372; doi: 10.1097/SLA.0b013e31814697f2
15. Barreto JC, Posner MC. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (30): 3804-3810. doi: 10.3748/wjg.v16.i30.3804
16. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Fédération de recherche en chirurgie (FRENCH) and French Eso-Gastric Tumors (FREGAT) Working Group. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380 (2): 152-162. doi: 10.1056/NEJMoa1805101
17. Huang L, Onaitis M. Minimally invasive and robotic Ivor Lewis esophagectomy. *J Thorac Dis* 2014; 6 (Suppl 3): S314-321. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.32
18. Darwish MB, Nagatomo K, Jackson T, et al. Minimally invasive esophagectomy for achieving R0. *JLSLS* 2020; 24 (4): e2020.00060. doi: 10.4293/JLSLS.2020.00060
19. Witek TD, Brady JJ, Sarkaria IS. Technique of robotic esophagectomy. *J Thorac Dis* 2021; 13 (10): 6195-6204. doi: 10.21037/jtd.2020.02.43
20. Li B, Yang Y, Toker A, et al. Cooperative Group of International Expert Consensus on Robot-assisted Esophagectomy for Esophageal Cancer. International consensus statement on robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE). *J Thorac Dis* 2020; 12 (12): 7387-7401. doi: 10.21037/jtd-20-1945
21. van Boxel GI, Kingma BF, Voskens FJ, et al. Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy: past, present and future. *J Thorac Dis* 2020; 12 (2): 54-62. doi: 10.21037/jtd.2019.06.75
22. Lin MW, Lee JM. Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy: Is it advantageous over thoracoscopic esophagectomy? *J Thorac Dis* 2017; 9 (3): 490-491. doi: 10.21037/jtd.2017.03.01. PMID: 28449452; PMCID: PMC5394087
23. Xing H, Hu M, Wang Z, Jiang Y. Short-term outcomes of Ivor Lewis vs. McKeown esophagectomy: A meta-analysis. *Front Surg* 2022; 9: 950108. doi: 10.3389/fsurg.2022.950108
24. van Workum F, Verstegen MHP, Klarenbeek BR, et al. ICAN collaborative research group. Intrathoracic vs cervical anastomosis after totally or hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: A randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2021; 156 (7): 601-610. doi: 10.1001/jamasurg.2021.1555
25. Brown AM, Pucci MJ, Berger AC, et al. A standardized comparison of peri-operative complications after minimally invasive esophagectomy: Ivor Lewis versus McKeown. *Surg Endosc* 2018; 32 (1): 204-211. doi: 10.1007/s00464-017-5660-4
26. Soltani E, Mahmoodzadeh H, Jabbari, et al. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for esophageal SCC: Outcomes and complications. *J Cardiothorac Surg* 2022; 17 (1): 150. doi: 10.1186/s13019-022-01912-9
27. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347 (21): 1662-1669. doi: 10.1056/NEJMoa022343

ХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН КАРЦИНОМ ...

28. Triantafyllou T, van der Sluis P, Skipworth R, et al. The implementation of minimally invasive surgery in the treatment of esophageal cancer: A step toward better outcomes? *Oncol Ther* 2022; 10 (2): 337-349. doi: 10.1007/s40487-022-00206-3
29. Brierley RC, Gaunt D, Metcalfe C, et al. Laparoscopically assisted versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer – The randomised oesophagectomy: Minimally invasive or open (ROMIO) study: protocol for a randomised controlled trial (RCT). *BMJ Open* 2019; 9 (11): e030907. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030907
30. Biere SS, Maas KW, Bonavina L, et al. Traditional invasive vs. minimally invasive esophagectomy: A multi-center, randomized trial (TIME-trial). *BMC Surg* 2011; 11: 2. doi: 10.1186/1471-2482-11-2
31. Maas KW, Cuesta MA, van Berge Henegouwen MI, et al. Quality of life and late complications after minimally invasive compared to open esophagectomy: Results of a randomized trial. *World J Surg* 2015; 39 (8): 1986-1993. doi: 10.1007/s00268-015-3100-y
32. Zhang Y, Dong D, Cao Y, et al. Robotic versus conventional minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: A meta-analysis. *Ann Surg* 2023; 278 (1): 39-50. doi: 10.1097/SLA.0000000000005782

НЕОБИЧАЙНИЯТ ПАЦИЕНТ С КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД урТ0N+ – КАКВО СЛЕДВА

доц. д-р Наталия Чилингирова, дм

МБАЛ Сърце и мозък – Плевен

ОБЗОР

Неоадювантната терапия (НАТ) може да подобри ефикасността на лечението и преживяемостта при локално авансирал карцином на хранопровод (КХ). Патологичният стадий след терапия се счита за най-добър предиктор за преживяемост след неоадювантно лъчехимиолечение (НАЛХЛ). Пациенти, получили патологичен пълнен отговор (pCR), имат значимо подобрена дългосрочна преживяемост в сравнение със случаите с резидуална болест. Пациентите с пълнен отговор на първичния тумор, но с позитивни лимфни възли (урТ0N1) са с ниска честота, но подлежат на допълнителни изследвания за определяне на прогнозата. Преходни проучвания съобщават, че имат по-лоша 5-годишна преживяемост от тези с урТ0N0. Други обаче показват, че остатъчните метастази в лимфни възли не влияят на прогнозата. Въпреки противоречивите данни от различни малки проучвания, позитивните лимфни възли след НАТ са маркер за лоша преживяемост. Този обзор се фокусира главно върху резултати от две големи проучвания (азиатско и европейско) с кохорта от пациенти с урТ0N+ след проведена НАЛХЛ и езофагектомия.

Увод

Плоскоклетъчният карцином (ПКХ) и аденокарциномът (АКХ) представляват над 95% от злокачествените тумори на хранопровода. През по-голямата част от 20. век преобладава ПКХ, но с времето честотата на АКХ (предимно в дистален хранопровод и гастроезофагеална връзка, КГЕВ) се увеличава граматично в западните страни и сега преобладава сред малигнените заболявания на хранопровода. Инак, в световен мащаб

ПКХ все още е с по-голяма честота.¹ По правило ПКХ и АКХ се различават по редица характеристики, включително местоположение и предразполагащи фактори.

Поведението при локално авансирал КХ бележи значително развитие. Съчетаното лъчехимиолечение (СЛХЛ), последвано от хирургична резекция, е крайъгълен камък при тези пациенти. Няколко проучвания и мета-анализи² демонстрират по-добра преживяемост при неоадювантно СЛХЛ (нСЛХЛ) в сравнение със самостоятелно приложение на

локална терапия и този подход обикновено се предпочита за потенциално резектабилен стадий Т3/Т4 или локализиран карцином на торакален хранопровод с позитивен нодален статус (N+). Този подход дава възможност за оценка на отговора от проведеното лечение чрез дефиниране на патологична регресия на тумора.³ Патологичният пълен отговор (pCR), дефиниран като пълно обратно развитие на тумора в резецирания хранопровод и лимфните възли (ЛВ) – урТ0N0, е отличителен белег на успешно проведено нСЛХЛ и е с прогностична стойност за благоприятен изход от заболяването. Предходни проучвания показват, че постигането на pCR е свързано с добра 5-годишна обща преживяемост (ОП), надхвърляща 60%, независимо от хистологичен подтип и протокол на провеждано нСЛХЛ.^{4,6} Степента на регресия на тумора и броят на положителни лимфни възли изглежда са най-важните фактори, влияещи върху ОП.^{4,5} Въпреки това, при определени пациенти патологичен пълен отговор се постига в мястото на първичния тумор, но в регионалните ЛВ се отчита остатъчно заболяване (урТ0N+). Честотата на урТ0N+ след нСЛХЛ е като цяло ниска, но варира значително между 2.9% и 11.4%.⁷ За разлика от пациентите, които постигат pCR, резултатите от преживяемостта на групата урТ0N+ остават слабо проучени. Наличието на резидуални метастази в ЛВ е свързано с лоша прогноза при АКХ с Т0, докато нодалният статус не е индикатор за преживяемост при пациенти с ПКХ.⁷

Доказателства и избор на стратегии

Този обзор се фокусира главно върху резултати от две големи проучвания – азиатско и европейско – с кохорта от пациенти с урТ0N+ след проведено нСЛХЛ и езофагектомия.

Проучване на Yin-Kai Chao et al.⁸ Публикувано е в *Annals of Thoracic Surgery* през 2016 г. и обхваща 1103 пациенти с ПКХ, лекувани с нСЛХЛ, последвано от езофагектомия. От тях 369 пациенти са с урТ0 (50 с урТ0N+ и 319 с урТ0N0). При пациенти с урТ0N+ средният брой метастатични ЛВ е 1.9 (между 1 и 12). От тях 41 пациенти са класифицирани като урN1, 8 – като урN2 и 1 – като урN3. Дозата на проведеното нСЛХЛ преди езофагектомията се различава значително между двете групи. Трябва да се отбележи, че най-висока честота на нодални метастази е идентифицирана в подгрупата, получила най-висока доза лъчелечение – 12.1%, 9.5% и 19.9% при пациенти, получили съответно < 4000 cGy, 4000 до 5000 cGy и > 5000 cGy ($p = 0.024$). Средният брой дисецирани ЛВ е използван като граница за класифициране на степен на дисекция (LND) като висока LND (≥ 20 дисецирани ЛВ) срещу ниска LND (< 20 дисецирани ЛВ). Високите LND са по-често извършвани при пациенти с урТ0N+. Трябва да се отбележи, че степента на LND в цялата кохорта е значително свързана с честотата на откриване на лимфни метастази – 16.3% при пациенти, получили по-голяма LND, срещу 8.9% при пациенти, получили по-малка LND ($p = 0.049$).

По статистически данни смъртността след езофагектомия е 3.52% на 30-и ден и 4.88% на 90-и ден. Липсват значителни разлики, когато пациентите са стратифицирани според техния нодален статус – 3.45% и 4.70% при пациенти с N0 срещу 4% и 6% при пациенти с N+ ($p > 0.05$). При пациенти с урТ0N+ величината на ОП на 1-ва, 2-ра и 3-та години са съответно 70.6%, 37.6% и 30.1% и са значително по-ниски от ОП при пациенти с урТ0N0 – съответно 84.1%, 70.3% и 55.9% ($p < 0.001$). Проведените анализи сочат, че по-голям брой положителни ЛВ (урN1 срещу урN2/N3) е най-значим неблагоприятен прогностичен фактор при пациенти с урТ0

НЕОБИЧАЙНИЯТ ПАЦИЕНТ С КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД уrT0N+ ...

N+ (HR 3.76; $p = 0.011$). Обратно, установено е, че обемът на LND има прогностично значение при пациенти с уrT0N0 – по-малка срещу по-голяма (HR 1.49; $p = 0.045$). Наблюдава се стъпаловидно намаление на 3-годишните нива на ОП в следните групи: уrT0N0 с по-голяма по обем LND (61.2%), уrT0N0 с по-малка по обем LND (50.3%) и уrT0N+ (30.1%) ($p < 0.001$).

Въз основа на тези резултати може да се твърди, че появата на метастази в АВ при пациенти, които нямат остатъчен първичен тумор след нСЛХЛ, не е необичайно – 13.6% в настоящото проучване. Въпреки това, може да се спекулира, че действителното разпространение на метастази в АВ може да е неточно определено поради недостатъчна лимфна дисекция. Освен това наличието на лимфни метастази има неблагоприятно прогностично значение при пациенти с уrT0. Трябва да се отбележи, че броят на метастази в АВ (урN1 срещу урN2/N3) при пациенти с уrT0N+ се асоциира с ОП, което предполага, че N-статусът може да осигури значима прогностична стратификация в тази специфична подгрупа. Резултатите имат категорично значение за прогнозата при пациенти с ПКХ, провели нСЛХЛ, и предполагат, че заболяването уrT0N+ е особена категория, и още през 2016 г. е предложено да бъде взето предвид при предстоящото тогава преразглеждане на системата на AJCC за TNM-стадиране.

Предвид напредъка при провеждане на нСЛХЛ (което води до увеличение на pCR) и в светлината на опасенията, свързани с усложненията след езофагеална резекция, нараства дебатът дали планираната езофагектомия може да бъде избегната при пациенти без клинично изявено заболяване (клиничен пълен отговор) след нСЛХЛ.⁹⁻¹¹ От една страна, използването на оптимизирани протоколи за панендоскопско изследване може да подобри диагностичната увереност

за липса на остатъчен първичен тумор¹², но отсъствието на резидуални лезии в мястото на първичния тумор не изключва наличие на регионално ангажиран АВ. Според радиационната теория малките по размер или хиперваскуларизирани тумори са по-лесни за овладяване от по-големи или хиповаскуларизирани лезии, когато се третират с една и съща доза лъчелечение.¹³ Поради по-малкия си размер метастатичните АВ трябва да бъдат по-радиочувствителни от първичния тумор. При този сценарий персистирането на ангажирани АВ след пълно обратно развитие на първичния тумор се очаква да бъде необичайно. Резултатите от проучването на *Yin-Kai Chao et al.* изненадващо показват, че най-малко 13.6% от пациентите с пълен отговор на първичния тумор все още имат остатъчно засягане на АВ – откритие, което има неблагоприятни прогностична стойност за преживяемостта. Въпреки че ОП на пациенти с уrT0N+ е значимо по-ниска от тази с уrT0N0, прогнозата е различна според броя засегнати АВ, т.е. броят на метастази в АВ (урN1 срещу урN2/N3) е достоверно свързан с ОП, като преживяемостта след 3 години е по-лоша в подгрупата уrT0 N2/N3 (11.11%). За разлика от това, наблюдаваната 3-годишна ОП от 46.05% при пациенти с уrT0N1 е обект на последващи изследвания за подходи за по-агресивно лечение.

В цитираното проучване честотата на нодални метастази, наблюдавана при пациенти с уrT0, е 13.6% и е подобна на тази, докладвана в предишни проучвания.¹⁴⁻¹⁷ Честотата на откриване на нодални метастази е 16.3% при пациенти, получили по-широк обем на LND срещу 8.9% при случаи, получили по-малки LND ($p = 0.049$). По-големи LND се асоциират с по-добра идентификация на нодални метастази, а пациенти, чието заболяване уrT0N0 е диагностицирано с по-малка по обем LND, показват по-ниски нива на ОП в сравнение с тези, идентифицирани при

по-големи LND. Интересно е, че обемът на LND е с независима предиктивна стойност за преживяемост при анализите – по-малка по обем срещу по-голяма (HR 1.49; $p = 0.045$). Тези резултати показват, че някои пациенти с урТ0N+ могат да бъдат погрешно класифицирани като урТ0N0 в резултат на по-малка LND, т.е. трябва да се внимава, когато се поставя диагноза рСR при пациенти с малък брой дисецирани ЛВ. Необходими са допълнителни проучвания с по-големи размери на извадката, за да се потвърди съответната хипотеза.

Част от ограниченията на проучването на *Yin-Kai Chao et al.* включват ретроспективния му характер и липсата на информация за обема на проведеното лъчелечение. Резултатите от предоперативните образни изследвания, например компютър-томография (КТ), ендоскопска ехоскопия (ЕЕ) и позитронно-емисионна томография (ПЕТ/КТ) също не са налични. Не е известно и точното местоположение на метастатични възли. Проучването обхваща само пациенти с ПКХ и не представя данни за групи хистологични подтипове.

Въз основа на резултатите от проучването може да се направи извод, че поне 13.6% от пациентите с ПКХ без остатъчен първичен тумор след нСЛХЛ демонстрират метастази в ЛВ, които имат неблагоприятна прогностична стойност. Броят на позитивни ЛВ е и най-важният прогностичен фактор в тази група пациенти.

Проучване на *Derupere LP, et al.*¹⁸ Публикувано е през 2018 г. и изследва ретроспективно пациенти с ПКХ и АКХ, провели лечение с нСЛХЛ, последвано от хирургична резекция с лимфна дисекция. От 1901 случая, третирани с езофагектомия за КХ, 466 пациенти са включени в проучването, като средното проследяване след операция е 32.3 месеца (между 0.2 и 203 месеца). В резултатите 149 пациенти (32.0%) са с рСR след

нКЛХЛ (урТ0N0), 141 (30.3%) са с непълен отговор на ниво първичен тумор, но с негативни лимфни възли (урТ+N0), 31 (6.7%) са с пълен отговор по отношение на първичен тумор, но поне с един метастатичен лимфен възел (урТ0N+) и 145 (31.1%) са с непълен отговор както на първичния тумор, така и на лимфните възли (урТ+N+). Полът, хистологията, локализацията, клиничният стадий, дозата на лъчелечение и степента на регресия на тумора по Mandard са достоверно различни между дефинираните четири основни групи на отговор. Възрастта, хирургичният подход, режимът на лечение и броят на резецирани лимфни възли не се различават между четирите групи. Допълнително всички групи са разделени на база хистологията: включени са 282 пациенти с АКХ (60.5%) и 184 с ПКХ (39.5%).

При анализ на резултатите от пациентите с АКХ 51(18.1%) са в групата на урТ0N0, 105 (37.2%) – в групата на урТ+N0, 14 (5.0%) – в групата на урТ0N+ и 112 (39.7%) – в групата на урТ+N+. При АКХ средната ОП е 30.2 месеца (95%CI 23.0-37.3), медианата на ОП при случаите с урТ0N0, урТ+N0, урТ0N+ и урТ+N+ е съответно 53.0, 36.6, 14.9 и 17.5 месеца. При същия хистологичен подтип преживяемостта без болест (ПББ) е 14.0 месеца (95%CI 10.2-17.9), а медианата на ПББ при пациенти с урТ0N0, урТ+N0, урТ0N+ и урТ+N+ е съответно 53.0, 23.2, 5.5 и 9.0 месеца. Честота на локорегионални рецидиви при пациенти с урТ0N0, урТ+N0, урТ0N+ и урТ+N+ е съответно 7%, 43%, 10% и 31%. Не се наблюдава разлика в ОП между пациенти с урТ0N+ и урТ0N0 ($p = 0.098$), но такава се наблюдава за ПББ ($p = 0.013$). Сравнението между пациенти с урТ+N+ и урТ+N0 показва достоверна разлика в ОП ($p = 0.002$) и ПББ ($p = 0.011$), обаче сравнение между урТ0N+ и урТ+N+ не показва разлики нито в ОП ($p = 0.99$), нито в ПББ ($p = 0.61$).

НЕОБИЧАЙНИЯТ ПАЦИЕНТ С КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД урТ0N+ ...

Групите урТ0N+ и урТ+N+ на АКХ са допълнително разделени според брой на метастатични ЛВ, както е определено от N-статуса (N1 срещу N2/3). Общо 11 пациенти са оценени като урТ0N1, 3 – като урТ0N2/3, 55 – като урТ+N1 и 57 – като урТ+N2/3. И в двете подгрупи се наблюдава значима разлика в средна ОП (съответно $p = 0.005$ и $p = 0.031$) в полза на пациенти с по-малък брой метастатични ЛВ – съответно 21.7 срещу 2.7 месеца и 33.7 срещу 16.2 месеца. В проведеня анализ със значима прогностична стойност за ОП е определена само степента на регресия на тумора според Mandard ($p = 0.014$) и урN ($p = 0.002$)

От включените в проучването пациенти с ПКХ 98 (53.3%) са в групата на урТ0N0, 36 (19.6%) – в групата на урТ+N0, 17 (9.2%) – в групата на урТ0N+ и 33 (17.9%) – в групата на урТ+N+. Средната ОП при ПКХ е 3.0 месеца (95%CI 23.4-52.6), а медианата на ОП при пациенти с урТ0N0, урТ+N0, урТ0N+ и урТ+N+ е съответно 55.2, 26.6, 43.8 и 15.6 месеца. Средната ПББ при пациенти с ПКХ е 18.7 месеца (95%CI 9.1-28.3), а медианата на ПББ при пациенти с урТ0N0, урТ+N0, урТ0N+ и урТ+N+ е съответно 43.5, 8.3, 24.1 и 8.2 месеца. Процентите на локорегионални рецидиви при пациенти с урТ0N0, урТ+N0, урТ0N+ и урТ+N+ са съответно 11%, 17%, 22% и 33%.

Липсва разлика в ОП или ПББ между пациенти с урТ0N+ и урТ0N0 (съответно $p = 0.918$ и $p = 0.125$). Сравнението между случаи с урТ+N+ и урТ+N0 показва достоверна разлика в ПББ ($p < 0.001$), но липсва разлика в ОП ($p = 0.058$). Сравнението между урТ0N+ и урТ+N+ не показва разлики нито в ОП ($p = 0.24$), нито в ПББ ($p = 0.46$).

Групите урТ0N+ и урТ+N+ също са разделени допълнително според брой на метастатични ЛВ, както е определено от N-статуса (N1 срещу N2/3). Оказва се, че 14 пациенти са определени като урТ0N1, 3 – като урТ0N2/3, 20 – като урТ+N1 и 13

– като урТ+N2/3. В групата на урТ0N+ се наблюдава достоверна разлика ($p = 0.025$) в средната ОП в полза на пациентите с по-малък брой метастатични ЛВ – 65.4 срещу 3.0 месеца. Въпреки това, няма значима разлика ($p = 0.42$) в медианата на ОП в групата на урТ+N+ – 16.6 срещу 10.8 месеца. Въз основа на проведеня анализ само възрастта (HR 1.03; 95%CI 1.01-1.05) и степента на регресия на тумора според Mandard ($p = 0.007$) са приети за такива със значима прогностична стойност за ОП при ПКХ.

Обобщено, това проучване при пациенти, провели нСЛХЛ, последвано от езофагектомия, показва, че стадирание урТ0N+ е рядко. Въпреки това, преживяемостта изглежда равна на същата N-категория при пациенти с урТ+, но със сигурност е по-лоша от тази с пациенти с урТ0N0. Тези констатации са в съответствие с публикуваните през 2018 г. препоръки за патологично стадирание на КХ и КГЕВ на AJCC/UICC 8-мо издание, че персистиращите метастази в регионални ЛВ (урN+) имат прогностична стойност за лоша преживяемост, независимо от уТ-стадия.¹⁹ С честота на урТ0N+ от 6.7% проучването на *Depuyere LP, et al.* потвърждава докладваните в литературата данни^{20, 21}, че остатъчно нодално заболяване при пълен патологичен отговор на първичен тумор след нСЛХЛ за ЕК е рядко.

Метаанализ на Lv HW, et al.²² Публикуван е през 2017 г. и анализира съществуващата литература за пациенти с ЕК в стадий урТ0N+. Въпреки че могат да бъдат направени някои методологични коментари по дизайна (не всички пациенти са с урТ0, не са разграничени N1/2/3 и не е включено най-голямото проучване на тази тема на *Chao et al.*²³), метаанализът извежда същото заключение за важността на този прогностичен фактор и корелацията му с лоша преживяемост.

Включени са само 131 пациенти с урТ0N+, независимо от хистологичен тип, и

това отново подчертава рядкостта на този стадий. От друга страна, честотата на pCR (урT0N0) варира в литературата между 20.2% и 48.8%, като се вземат предвид различни хистологични подтипове (по-нисък процент при АКХ в сравнение с ПКХ), различни схеми на химиотерапия и лъчелечение.²⁴ Стадий урT0N0 се регистрира в 18.1% при пациенти с АКХ и в 53.3% при ПКХ. Последният надминава докладваните преди проценти, което подчертава значението на отделната интерпретация при различни хистологични подтипове на КХ.

Тъй като туморите в стадий урT0N+ са редки и 80.6% от пациентите в тази група имат само 1 или 2 позитивни ЛВ, може да се твърди, че някои случаи с урT0N+ могат да бъдат пропуснати и да бъдат поставени в стадий урT0N0 в случай на ограничена лимфна дисекция. Следователно за правилно стадиране на всички пациенти, провели нСЛХЛ, е задължителна радикална резекция с адекватна лимфна дисекция. Досега не може да се докаже ползата за преживяемост от радикална лимфаденектомия при пациенти с КХ след нСЛХЛ, въпреки че някои автори излагат силни аргументи, че тя може да бъде потенциално полезна за ОП, особено при пациенти, при които лимфните възли не са отговорили напълно на лечението (урN+). Цитират се данни за несигнификантно подобрене на 3-годишна ОП при пациенти с урN+, подложени на оптимална лимфаденектомия (55.4%), в сравнение със случаи, третирани със субоптимална лимфна дисекция (35.6%) ($p = 0.087$).²⁵ Проблемът при този подход на разсъждение е, че се взема предвид само остатъчният първичен тумор (урТ), за да се определи оптималната лимфна дисекция, докато най-важните фактори за преживяемост са степен на туморна регресия и лимфно въвличане (урN).²⁶

Очевидно, ограниченията на това проучване са ретроспективният характер и ниският брой пациенти с урT0N+. Следователно

бъдещите изследвания трябва да се фокусират не само върху pCR на първичния тумор, но преди всичко върху степента на туморен отговор след неоадювантно лечение при пациенти с положителни лимфни възли след езофагектомия. Също така трябва допълнително да бъде изследвана важността на обема на лимфна дисекция, особено при пациентите само с един или два положителни ЛВ.

Заклучение

Стадирането урT0N+ при пациенти с КХ, подложени на радикална оперативна интервенция след проведена нСЛХЛ, е рядко, а преживяемостта е незадоволителна и е равна на същата N-категория при пациенти с урT+. Необходими са допълнителни проучвания относно степента на туморен отговор и значението на разширена лимфна дисекция при тези пациенти.

Литература

1. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer Epidemiol* 2016; 41: 88
2. Chan KKW, Saluja R, Delos Santos K, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis. *Int J Cancer* 2018; 143: 430
3. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cance.* 1994; 73: 2680-2686
4. Donahue JM, Nichols FC, Li Z, et al. Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 392-399
5. Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, et al. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1159-1167
6. Vallböhmer D, Hölscher AH, DeMeester S, et al. A multicenter study of survival after neoadjuvant radiotherapy/chemotherapy and esophagectomy for урT0N0M0R0 esophageal cancer. *Ann Sur.* 2010; 252: 744-749

НЕОБИЧАЙНИЯТ ПАЦИЕНТ С КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД ypT0N+ ...

7. Kim MP, Correa AM, Lee J, et al. Pathologic T0N1 esophageal cancer after neoadjuvant therapy and surgery: an orphan status. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 884-891
8. Chao YK, Chen HS, Wang BY, et al. Prognosis of patients with pathologic T0 N+ esophageal squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy and surgical resection: Results from a nationwide study. *Ann Thorac Surg* 2016; 101 (5): 1897-902. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.11.052. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26912307.
9. Piessen G, Messager M, Mirabel X, et al. Is there a role for surgery for patients with a complete clinical response after chemoradiation for esophageal cancer? An intention-to-treat case-control study. *Ann Surg* 2013; 258: 793-800
10. Cavallin F, Scarpa M, Alfieri R, et al. The role of surgery in patients with a complete clinical response after chemoradiation for esophageal cancer. *Ann Surg* 2015; 262: e101
11. Kim JY, Hofstetter WL. Esophagectomy after chemoradiation: Who and when to operate. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 24: 288-293
12. Chao YK, Yeh CJ, Lee MH, et al. Factors associated with false-negative endoscopic biopsy results after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Medicine* 2015; 94: e588
13. Fyles AW, Milosevic M, Wong R, et al. Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. *Radiother Oncol* 1998; 48: 149-156
14. Kim MP, Correa AM, Lee J, et al. Pathologic T0N1 esophageal cancer after neoadjuvant therapy and surgery: an orphan status. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 884-891
15. Law S, Kwong DL, Kwok KF, et al. Improvement in treatment results and long-term survival of patients with esophageal cancer: Impact of chemoradiation and change in treatment strategy. *Ann Surg* 2003; 238: 339
16. Swisher SG, Hofstetter W, Wu TT, et al. Proposed revision of the esophageal cancer staging system to accommodate pathologic response (pP) following preoperative chemoradiation (CRT). *Ann Surg* 2005; 241: 810-817
17. Cho HJ, Kim YH, Kim HR, et al. Oncologic outcomes according to remnant lymph node metastases in pathologic T0 (ypT0) esophageal squamous cell carcinoma following prospective neoadjuvant therapy and surgery. *Ann Surg Oncol* 2012; 22: 1-7
18. Depypere LP, Vervloet G, Lerut T, et al. ypT0N+: the unusual patient with pathological complete tumor response but with residual lymph node disease after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer, what's up? *J Thorac Dis* 2018; 10 (5): 2771-2778. doi: 10.21037/jtd.2018.04.136. PMID: 29997939; PMCID: PMC6006087
19. Rice TW, Ishwaran H, Kelsen DP, et al. Recommendations for neoadjuvant pathologic staging (ypTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals. *Dis Esophagus* 2016; 29: 906-912
20. Blackham AU, Yue B, Almhanna K, et al. The prognostic value of residual nodal disease following neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer patients with complete primary tumor response. *J Surg Oncol* 2015; 112: 597-602. 10.1002/jso.24050
21. Tong DK, Law S, Kwong DL, et al. Histological regression of squamous esophageal carcinoma assessed by percentage of residual viable cells after neoadjuvant chemoradiation is an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2184-92. 10.1245/s10434-010-0995-2
22. Lv HW, Li Y, Zhou MH, et al. Remnant lymph node metastases after neoadjuvant therapy and surgery in patients with pathologic T0 esophageal carcinoma impact on prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96: e7342. 10.1097/MD.00000000000007342
23. Depypere L, Nafteux P. Letter to the editor: ypT0N1 after neoadjuvant therapy and surgery in esophageal carcinoma. Are all ypT0 and ypN1 patients comparable? *Medicine Correspondence Blog*, Wolters Kluwer, 17 August 2017, Available at: journals.lww.com/md-journal/Blog/MedicineCorrespondenceBlog/pages/post.aspx?PostID=63
24. Reynolds JV, Muldoon C, Hollywood D, et al. Long-term outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2007; 245: 707-716. 10.1097/01.sla.0000254367.15810.38
25. Stiles BM, Nasar A, Mirza FA, et al. Worldwide oesophageal cancer collaboration guidelines for lymphadenectomy predict survival following neoadjuvant therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 659-64. 10.1093/ejcts/ezs105
26. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg* 2005; 242: 684-692. 10.1097/01.sla.0000186170.38348.7b

////////////////////////////////////
**НОВАТА „СТАРА“ РОЛЯ НА ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕТО
ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД**
////////////////////////////////////

проф. д-р Татяна Хаджиева, гмн¹

д-р Калоян Йорданов²

д-р Камен Недев³

д-р Марчела Колева⁴

доц. д-р Ася Консулова, гм⁵

¹УМБАЛ *Св. Иван Рилски* – София

²Аджибадем Сити Клиник, УМБАЛ Болница *Токуда* – София

²Аджибадем Сити Клиник, УМБАЛ *Младост* – София

⁴МБАЛ *Св. София* – София

⁵УСБАЛО – София

НОВАТА „СТАРА“ РОЛЯ НА ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕТО ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА

проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн¹

д-р Калоян Йорданов²

д-р Камен Недев³

д-р Марчела Колева⁴

доц. д-р Ася Консулова, дм⁵

¹УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

²Аджубагем Сити Клиник, УМБАЛ Болница Токуда – София

³Аджубагем Сити Клиник, УМБАЛ Младост – София

⁴МБАЛ Св. София – София

⁵УСБАЛО – София

ОБЗОР

Авторите на този обзор излагат съвременните подходи за мултидисциплинарен подход в лечението на карцинома на хранопровода (КХ). Самостоятелно лъчелечение вече отгавна не се прилага при гранично операбилен, локално авансирал и опериран КХ; остава само под формата на телесна радиохирургия за радикално контролиране на локални рецидиви и метастази при олигометастатична болест в съчетание с последващо системно лечение. Последователно се разглеждат доказателствата по подхода GRADE, очертаващи предимствата на: предоперативно (периперативно) лъчехимиолъчение (ЛХЛ) пред самостоятелни хирургия или неоагювантна химиотерапия (НАХТ); дефинитивно ЛХЛ пред системна ХТ; следоперативно ЛХЛ пред наблюдение или агювантна химиотерапия (АХТ), локално лечение при рецидив и лечение в олигометастатичен стадий. Подчертават се новите технологични възможности за модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT-VMAT) и стереотаксична телесна радиохирургия (SBRT) на КХ, редуциращи дозите в околните органи с нисък лъчев толеранс (сърце, бял дроб, гръбначен мозък). Прогнозират се предимства от добавяне на класически и нови противоракови лекарства към модерното лъчелечение.

Увод

С развитието на лъчевата и лекарствената терапия се модернизират и под-

ходите за лечение както на плоскоклетъчен (ПКХ), така и на аденокарцином (АКХ) на хранопровода. Напредъкът в хирургичното им лечение също размества старите стан-

гарту. Различните хистологични подвидове имат различна степен на лъчечувствителност и се развиват около и в зони с нормални тъкани, с ниска различна лъчева поносимост. Обширните зони на лимфогенно метастазирание в трите отдела на хранопровода също усложняват провеждането на лъчелечение.

Този обзор разглежда последователно алгоритмите при лечение на карцином на хранопровода (КХ). Те са избрани от правилата на четири документа, публикувани в литературата – от STS (Society of Thoracic Surgeon) и ASTRO (American Society of Radiation Oncologists), ASCO (American Society of Clinical Oncologists), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и Японското гружество за хранопровод.¹⁻⁴

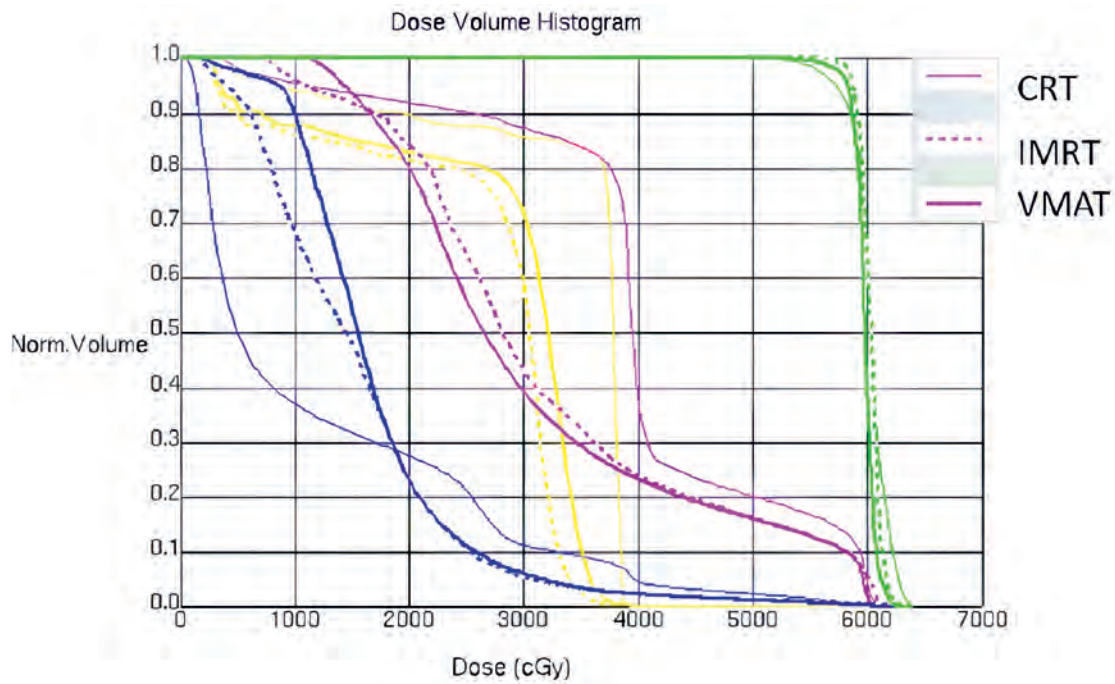
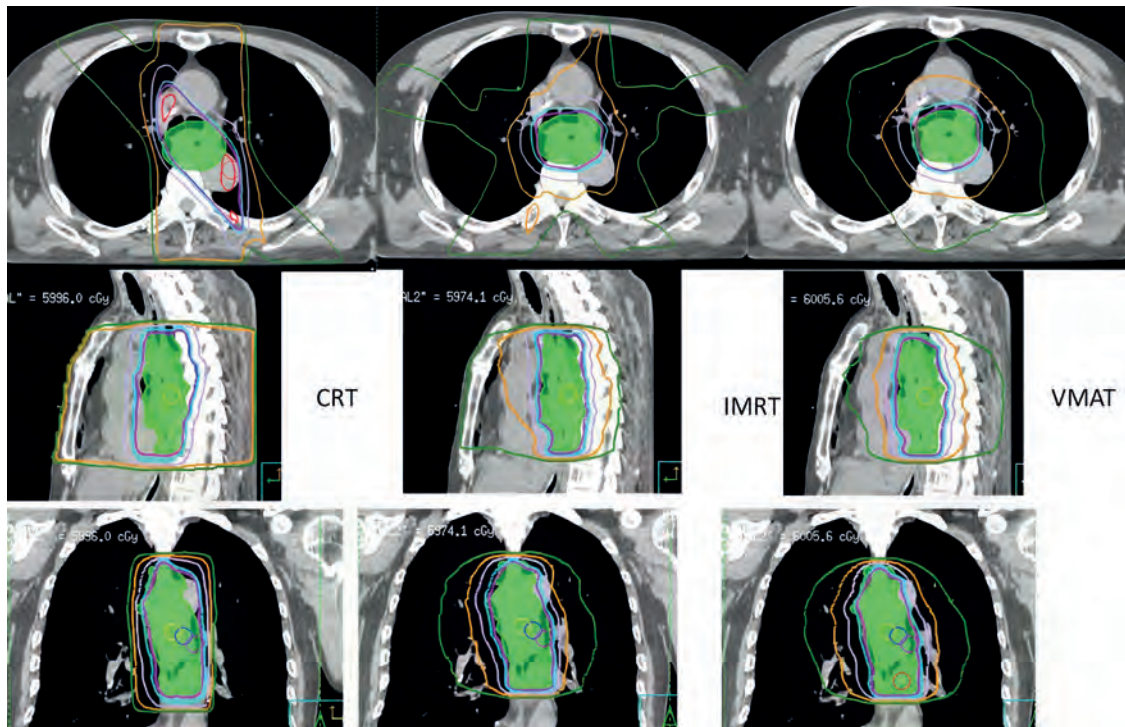
Предоперативно лъчехимиолечение при плоскоклетъчен карцином

Основен дискутабилен въпрос е липсата на критерии за резектабилност.⁵ Това резултира в спорове за лечението между хирурзи и образни диагностични и води до създаване на категорията *гранично резектабилен КХ*. Според NCCN няма консенсус дали тримодален подход е по-добър от лъчехимиолечение (ЛХЛ) без операция при резектабилен плоскоклетъчен карцином на хранопровод (ПКХ). В клиничната практика не всички пациенти с предоперативно ЛХЛ (пЛХЛ) завършват с операция поради лош общ статус, отказ от хирургия или неочаквана поява на далечни метастази.⁶ Рандомизирано проучване (РП) с 431 болни оценява ЛХЛ с езофагектомия срещу самостоятелно ЛХЛ при пациенти с локализиран КХ. С умерено качество на доказателствата е установено, че провеждането на операция след ЛХЛ намалява локалните рецидиви (HR 0.55; 95%CI 0.39-0.76, $p = 0.0004$). Отбелязва се по-висока токсичност, свързана с ЛХЛ и хирургия

(RR 5.11; 95%CI 1.74-15.02, $p = 0.003$) и липса на по-висока обща преживяемост (ОП) (HR 0.99; 95%CI 0.79-1.24, $p = 0.92$).⁷ Jeong *et al.* показват, че пациенти с ПКХ след ЛХЛ и операция, оценени с пълен туморен контрол, имат по-висока двугодишна ОП и преживяемост без болест (ПББ).⁸ Китайски метаанализ обобщава, че добавянето на езофагектомия след пълна ремисия при ПКХ няма предимство пред самостоятелно ЛХЛ, но се повишава ПББ.⁹ Подлежат на обсъждане методите за оценка и прогноза на патологичен пълен отговор (pCR) след ЛХЛ. Ако пациентите се подлежат на операция на 90 дни след ЛХЛ (667 болни), т.нар. спасителна хирургия е възможна, но ОП не е различна в сравнение с оперираните преди 90 дни (7285 болни).⁹

Съществуват множество проучвания дали пЛХЛ е по-добро от неоадювантна ХТ (НАХТ) и операция. Два метаанализа показват предимство за пЛХЛ.^{10, 11} Най-подробният метаанализ е базиран на метода *Baysian* и обсъжда 29 проучвания с 5212 болни, лекувани в периода 1992-2018 г.¹² В най-голямата група от 16 проучвания с 2774 болни категорично се доказва превъзходство на пЛХЛ в сравнение със самостоятелна хирургия (HR 0.75; 95%CI 0.66-0.86). Предимство се демонстрира дори с по-стари радиационни техники и с по-големи лъчеви обеми.¹² Прилагане на пЛХЛ се приема за стандартно поведение при локално авансирал КХ поради повишена честота на R0-резекции в сравнение със самостоятелна хирургия или НАХТ (OR 4.71; 95%CI 1.98-11.24, $I^2 = 0\%$). В две проучвания за предЛХЛ, включени в анализа, се установява статистическа достоверна разлика в ОП срещу самостоятелна ХТ (HR 0.78; 95%CI 0.63-0.96).¹² Подлежат на обсъждане методите за оценка и прогноза на пълна патохистологична ремисия след ЛХЛ.⁸

Химиотерапевтични режими. Автори от Азия считат, че не е известна



Фигура 1. (а) Сравнение на разпределението на дозите при класическо триизмерно конформално лъчелечение (3DCRT) и съвремената техника на IMRT или с арки (VMAT); (б) Хистограма доза-обем, показващи пониски дози в критичните органи (сърце, бели дробове) с IMRT и VMAT (пунктир и непрекъсната линия) (с благодарност към Lu O et al.)³⁰

най-ефективната комбинация за химиотерапевтичен режим в пЛХЛ. Метаанализ от 2019 г. включва 3912 болни от 31 проучвания от Азия, Европа и Америка, които сравняват режими на ХТ както при дефинитивно ЛХЛ, така и при предЛХЛ от 2000 до 2016 г. Направен е отделен метаанализ за ПКХ. Таксан-базираното пЛХЛ води до по-висок обективен отговор (OR 0.26; 95%CI 0.10-0.67, $p = 0.005$) и ОП (HR 0.57; 95%CI 0.36-0.90, $p = 0.02$), с по-висока честота на левкопения от степен 3/4 (OR 35.00; 95%CI 2.01-610.34, $p = 0.01$), неутропения (OR 33.71; 95%CI 9.58-118.7, $p = 0.002$) и диария (OR 10.76; 95%CI 1.86-62.07, $p = 0.008$). Няма разлика в R0-резекция, ПББ и други странични ефекти.¹³ Експерти считат, че трябва да се предпочита режим с *paclitaxel* и *carboplatin* (TP) пред *cisplatin* и *5-fluorouracil* (PF) поради по-добри онкологични резултати, въпреки по-висока токсичност.¹³

Лъчелечение. Модулирано по интензитет лъчелечение с образно ръководене (IMRT с IGRT) е „златен стандарт“ при КХ. Прилагането на триизмерно конформно ЛЛ е техника преди повече от десет години и вече не се предпочита поради по-високи дози в органите под риск (бял дроб, сърце, големи съдове, гръбначен мозък) (Фиг.1 а б). Детайлите на планиране са обобщени в подраздела за дефинитивно ЛХЛ.¹⁴ Ръководство на NCCN постулира дози за пЛХЛ 41.4-50.4 Gy (1.8–2.0 Gy/дневно в 23-28 фракции).³

Предоперативно (периоперативно) лъчехимиолечение при аденокарцином

Първи важен въпрос е дали при пациенти с резектабилен АКХ и гастроезофагеална връзка (КГЕВ) прилагането на пЛХЛ, сравнено със самостоятелна хирургия, подобрява онкологичните резултати. Мета-

анализ на 14 проспективни рандомизирани клинични проучвания при 1422 пациенти с резектабилен аденокарцином на дистален хранопровод, ГЕВ и стомах докладва подобряване на ОП с 19% при болни, провели начално ХТ или пЛХЛ срещу самостоятелна хирургия (HR 0.81; 95%CI 0.73-0.89, $p < 0.0001$).¹⁵ В друг метаанализ на 6168 пациенти с резектабилен АКХ и КГЕВ най-значима полза от добавяне на предоперативно лечение има пЛХЛ, водещо до удължаване на ОП и снижение на риск от смърт с 24% срещу самостоятелна хирургия (HR 0.76; 95%CI 0.67-0.85).¹⁶

Следващият въпрос е дали добавяне на ЛЛ към ХТ, сравнено с агресивна предоперативна ХТ (режим FLOT) повишава онкологичните резултати, локорегионалния контрол, pCR и преживяемостта. Систематичен и метаанализ на 22 клинични проучвания с общо 18260 пациенти с КГЕВ докладва, че предЛХЛ снижава риска от рецидив (HR 0.85; 95%CI 0.75-0.97, $p = 0.01$) и покачва с 2.8% шанса за постигане на pCR (95%CI 2.27-3.47, $p < 0.001$), снижавайки риска за локорегионален рецидив (OR 0.6; 95%CI 0.39-0.91, $p = 0.01$). Не се намалява значимо рискът от смърт в сравнение със самостоятелна ХТ (HR 0.95; 95%CI 0.84-1.07, $p = 0.41$) и рискът за метастазиране (OR 0.81; 95%CI 0.59-1.11, $p = 0.19$).¹⁷ Друг метаанализ на 6 клинични проучвания при 866 пациенти с АКХ и КГЕВ докладва удължаване на 3-годишна ОП с 11.6% при провеждане на пЛХЛ спрямо НАХТ (51.26% срещу 39.68%) при значима степен на хетерогенност ($I^2 = 51\%$, RR 0.78; 95%CI 0.62-0.98, $p = 0.03$). Данни за 5-годишна ОП в три от проучванията при общо 351 пациенти показват увеличаване с 11% (35.56 срещу 24.56%) при липса на хетерогенност ($I^2 = 0\%$; RR 0.69; 95%CI 0.50-0.96, $p = 0.03$). Подобрена е и честотата за постигане на R0-резекция (RR 0.85; 95%CI 0.77-0.93, $p < 0.0006$) и на pCR (RR 0.23;

95%CI 0.09-0.57, $p = 0.001$) при липса на разлика в периоперативна смъртност (RR 1.85; 95%CI 0.93-3.65, $p = 0.08$). Следоперативни усложнения (белогробни и сърдечносъдови) и изпускане на анастомозата са по-чести в групата с пЛХЛ.¹⁸ Различни резултати са докладвани в метаанализ на три РП при 325 пациенти с АКХ, при които провеждане на пЛХЛ или НАХТ имат сходна 3-годишна ОП (46.3 срещу 41.0%; RR 1.13; 95%CI 0.88-1.45, $p = 0.34$) при значима хетерогенност на резултатите ($I^2 = 55.6\%$), но пЛХЛ повишава честотата на рСР (RR 4.69; 95%CI 1.92-11.45, $p = 0.001$, $I^2 = 0.0\%$) и на R0-резекция (RR 1.18; 95%CI 1.07-1.30, $p = 0.001$, $I^2 = 0.0\%$)¹⁹

Дози. В литературата се обсъжда дали ескалация на режима за ХТ и на дозата в предЛХЛ от 41.4 Gy в 23 фракции до 50.4 Gy в 28 фракции води до полза за рСР и преживяемост. Ретроспективен анализ на 176 пациенти с резектабилен КХ, лекувани в Нидерландия за периода 2008-2014 г. чрез интензифициране на НАТ с 6 цикъла *carboplatin* (AUC 2 mg/mL/min) и *paclitaxel* (50 mg/m²) с 50.4 Gy лъчелечение с последваща езофагектомия са сравнени със стандарта на лечение – 5 цикъла с *carboplatin* и *paclitaxel* с 41.4 Gy лъчелечение. При проследяване от 29.3 месеца хирургия е проведена при 73% със средна рСР от 22.5 месеца и 3- и 5-годишна преживяемост без прогресия (ПБП) съответно 42% и 36% и ОП – 47% и 38%. Постигнат е 35% рСР. Странични явления от *степен 3* и повече (основно хематологични) са регистрирани при 58% от пациентите с интензифициран режим. Отговорът е, че при пациенти с резектабилен АКХ не се препоръчва рутинно интензифициране на предЛХЛ.²⁰

Заклучения за предЛХЛ. При пациенти с операбилен локално авансирал ПКХ следва да се препоръчва пЛХЛ пред НАХТ. При пациенти с операбилен локално аванси-

рал АКХ и КГЕВ може да се обсъжда както пЛХЛ, така и НАХТ. Провеждането на пЛХЛ следва да се случва в институции с експертиза в тази област и с възможност за управление на токсичност, поддържане на качество на живот (КнЖ) и превенция на ранни и късни усложнения. Препоръчителен интервал между предЛХЛ и хирургия е в рамките на 6-8 седмици, а препоръчителна възраст е под 80 години. Ръководство на NCCN постулира дози за пЛХЛ – 41.4-50.4 Gy (1.8-2.0 Gy/дневно в 23-28 фракции).³ Избор, дози, приложение и менажиране на токсичност на химиотерапевтични агенти за пЛХЛ зависи от хранителен статус, коморбидност и възраст.

Дефинитивно лъчехимиолечение при плоскоклетъчен карцином

Дефинитивното ЛХЛ (гЛХЛ) е стандартно лечение за операбилен карцином на цервикален хранопровод, като алтернатива на мутиращата фаринголаринго-езофагектомия. Метаанализ на 2071 болни, от които 869 провели гЛХЛ и 1202 голямата операция в 13 рандомизирани и нерандомизирани проучвания (основно от азиатска популация), показва, че двата метода са еднакво ефективни като резултатите в стадий I до III за 2-годишна (OR 1.199; 95%CI и OR 0.922-1.560, $p = 0.177$) и 5-годишна (OR 0.947; 95%CI и 0.628-1.429, $p = 0.796$) ОП са еднакви. Пациенти с лимфни метастази имат статистически незначима по-добра 5-годишна преживяемост след гЛХЛ (OR 0.226; 95%CI 0.044-1.169, $p = 0.076$). Европейските пациенти (в 2 проучвания) имат по-лоша прогноза след гЛХЛ от тези след операция (OR 1.522; 95%CI 1.035-2.238, $p = 0.033$).²¹ Ръководство на NCCN препоръчва гЛХЛ при cT2 N0 с висок риск (LVI, тумор ≥ 3 cm, G3), cT1b–cT2, N+ или cT3–cT4a и при цервикален хранопро-

вод поради мутилираща фаринголаринго-езофагектомия. Противопоказания за гЛХЛ са инфилтрация на големи съдове, трахея, сърце, където се предпочита НАХТ.³

Химиотерапия. Проучвания уточняват режимите за ХТ едновременно с лъчение. Метаанализ от 2019 г. включва 3912 болни от 31 проучвания, които сравняват режимите при гЛХЛ и пЛХЛ от 2000 г. до 2016 г. от Азия, Америка и Европа. Направен е отделен метаанализ за ПКХ. Проучвания сравняват таксан с платина и платина с 5-FU. Таксан-базираното гЛХЛ води до подобър непосредствен клиничен отговор (OR 0.57; 95%CI 0.38-0.85, $p=0.006$) степенна общ отговор (COO) (OR 0.58; 95%CI 0.42-0.79, $p=0.0005$), pCR (OR 0.49; 95%CI 0.29-0.893, $p=0.008$), ПБП (HR 0.74; 95%CI 0.64-0.85, $p=0.0001$) и ОП (HR 0.73; 95%CI 0.63-0.85, $p=0.0001$) в сравнение с режим платина и 5-FU. Схемата таксан-базирано гЛХЛ причинява по-висока честота на левкопения *степен 3-4* (OR 1.80; 95%CI 1.30-2.49, $p=0.0004$) и пневмонит (OR 2.32; 95%CI 1.23-4.38, $p=0.009$). Няма разлика в смъртността, гължаща се на лечението, в двете групи (OR 0.73; 95%CI 0.38-1.40, $p=0.34$).¹³

В съвременния етап на биологична терапия при категорично неоперабилен пациент се проучва добавяне на системна таргетна или имунотерапия. В публикувани три метаанализа (2021 г., 2022 г. и 2023 г.) от азиатски автори се оценява полза от включване на таргетни агенти *cetuximab* и *erlotinib* към гЛХЛ. В 10 фаза III проучвания за гЛХЛ в комбинация с имунотерапия се отбелязва статистически значима полза за преживяемост без рецидив (ПБР) от 84.5% на първа година и 68.3% на втора година, но липсва статистическа значима разлика за ОП. При добавяне на *cetuximab* към гЛХЛ в комбинация със *cisplatin + capecitabine* се отбелязва полза както за ОП, така и за ПБР и локален контрол (HR 0.53). Ползата от до-

бавяне на *cetuximab* към гЛХЛ е най-отчетлива при тумори с обем T3 и T4 и при плоскоклетъчна хистология. От страничните ефекти с най-голям дял се отбелязват лимфорея и езофагит, които не са по-високи в сравнение със самостоятелно гЛХТ.²²⁻²⁴ Избор, дози и приложение на противотуморни лекарства за менажиране на токсичността зависят от хранителен статус, коморбидност и възраст.

Дози, фракционирание и лъчетерапевтични обеми. Дозите при гЛХЛ варират от 41.4 Gy до 50.4 Gy в 28 фракации в различните рандомизирани проучвания. В национално допитване, проведено от ASTRO, най-често прилаганата доза е 50 Gy.²⁵ Насоките на Китайското дружество въз основа на национални база данни препоръчват дози 40-41.4, 45, 50.4 и 54 Gy.²⁶ В нидерландско проучване CROSS²⁷ и в китайско проучване NEOCRTEC5010²⁸ се прилага по-ниска доза (41.4 Gy/23F или 40 Gy/20F), със стойности на pCR над 40% и R0-резекции > 90%, доказвайки, че гЛХЛ от 40 Gy ефективно унищожават туморните клетки. Европейско проучване върху 260 пациенти, лекувани от 2012-2018 г., заключава, че ескалацията на дозата до 61.6 Gy не подобрява локалния туморен контрол в сравнение с 50.4 Gy както за ПКХ, така и за АКХ.²⁹ Дебатът за ефективна доза тече много години, развива се и в азиатската литература. От една страна, има 4 метаанализа, проведени в период 2015-2020 г., които документират повишена полза от ескалация на дозата с модерна лъчетерапевтична апаратура.³⁰⁻³³ Данните са противоречиви: някои автори подчертават, че проучванията в метаанализа са хетерогенни и трябва да се подложат на метарегресионен анализ. Като контрааргумент *Chow R. et al.* извършват анализ на данните от същият метаанализ от 2023 г. и показват, че при селектиране на проучвания върху ПКХ липсва ефект от по-висока доза.³⁴ Към тези

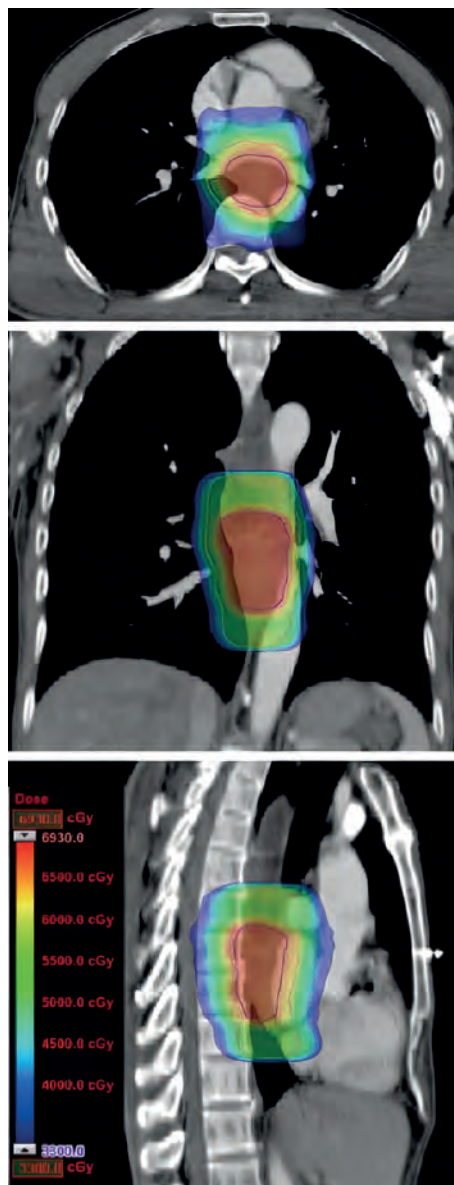
заключения се присъединяват и две китайски рандомизирани проучвания от 22 китайски болници с пациенти, лекувани от 2013 г. до 2017 г., които показват липса на ефект от по-висока доза и по-тежки радиационни пневмонити.^{35, 36}

Въпросът дали облъчване на метастатични лимфни възли, сравнено с елективно облъчване (всички регионални лимфни басейни), демонстрира сравнима полза за преживяемост и токсичност се разисква основно в азиатската литература. Четири метаанализа³⁷⁻⁴⁰ включват 7-20 публикации, сравняващи облъчване на метастатични лимфни възли с елективно облъчване. Всички те показват липса на разлика за локални рецидиви, сходна едно-, две-, и три-годишна ОП (OR 1.004, $p = 0.980$; OR 1.15, $p = 0.594$; OR 0.918, $p = 0.679$) и сигнификантно намалена токсичност – остри езофагити (OR 2.30, $p = 0.001$) и късни пулмонити (OR 2.52, $p = 0.04$) при облъчване на по-малки обеми. Еднаква е честотата в двете групи на миелосупресия над степен 3. Анализът на Egger докладва за симетричен funnel plot ($p > 0.05$), което показва малка нехомогенност.

Дозите при гЛХЛ са най-високи – 50–50.4 Gy (1.8-2.0 Gy/дневно) в 25-28 фракции. При големи обеми може да се обсъжда прилагане на т.нар. техника с едновременен буст в туморните зони (Фиг. 2).

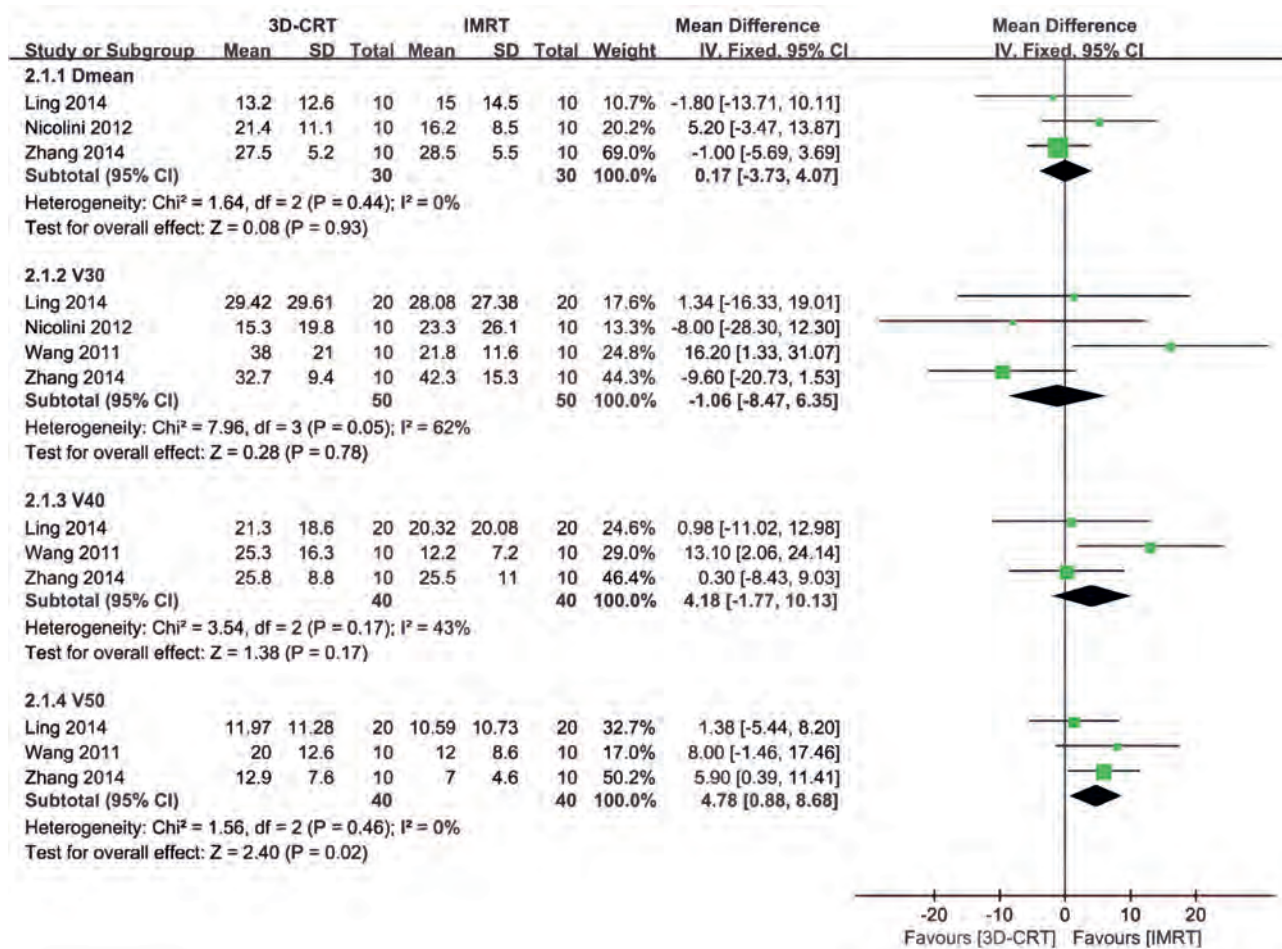
Следоперативно лъчехимиолечение при аденокарцином

Все още не е стандартизирано оптималното лечение при резектабилен АКХ.⁴² Сравняват се резултати от пЛХЛ и следоперативно ЛХЛ (сЛХЛ). Метаанализ на 1601 пациенти (763 с пЛХЛ и 838 със сЛХЛ) показва по-добра ОП (HR 1.18; 95%CI 1.03-1.35) и по-голяма ПБП (HR 1.24; 95%CI 1.05-1.46) при пациенти, провели пЛХЛ и хирургия. По



Фигура 2. Изодозни криви, оцветени с червено, за най-високите дози (едновременно свърхдозирание в тумора с максимум 60 Gy); с останалата цвят – по-ниски дози от 50-55 Gy (с благодарност към Chow R et al.)³¹

отношение на токсичнос процентът на периперативни усложнения е по-висок в групата с пЛХЛ (OR 1.67; 95%CI 1.09-2.56).⁴³ Друг метаанализ на 26 проучвания с 6168 пациенти показва сходна ефективност на пЛХЛ и сЛХЛ, но статистическата достоверност е гранична (HR 0.73; 95%CI 0.50-1.09) поради по-малък брой пациенти, не провели предо-



Фигура 3. Форест плот от метаанализ, показващ категорично предимство за проучвания с IMRT в сравнение с 3D-CRT (с благодарност към Хи D et al.)⁴⁷

перативно лечение.⁴⁴ Не е ясно дали и с какви индикации прилагането на сЛХЛ демонстрира онкологична полза по отношение на локален туморен контрол и ОП. Метаанализ от 2018 г. обсъжда три рандомизирани проучвания с 2165 пациенти, които имат подобрена едногодишна, тригодишна и петгодишна ОП – съответно 1.66 (1.30-2.11), 1.50 (1.24-1.81) и 1.54 (1.22-1.94). Локалните рецидиви са намалени в сравнение с наблюдение след операция (OR 0.58; 95%CI 0.46-0.72), но няма значима разлика в далечното метастазиране (OR 0.94; 95%CI 0.68-1.30).⁴⁵ В друг метаанализ на 9 проучвания с 1650 пациенти се подчертава ползата от сЛХЛ върху ОП при пациенти с лимфни метастази – едногодишна ОП (RR 0.55; 95%CI 0.37-0.82, $p = 0.003$), тригодишна ОП (RR 0.71;

95%CI 0.61-0.83, $p < 0.0001$) и петгодишна ОП (RR 0.86; 95%CI 0.78-0.94, $p = 0.0007$).⁴⁶

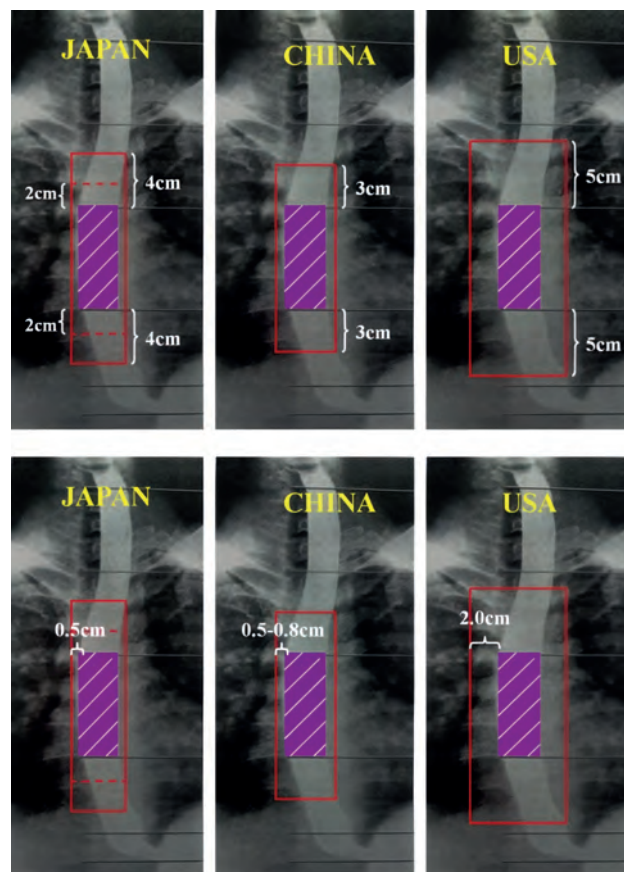
Дози и техники за лъчелечение. Доказателства за полза от прилагане на най-съвременни техники за ЛЛ са демонстрирани в метаанализ, сравняващ IMRT и конформално (3D CRT) лъчелечение и включващ 7 рандомизирани проучвания. Той показва редукция на средните дози в бял дроб и сърце, без разлика в максималната доза в гръбначен мозък, по-добра ОП и еднаква честота на пулмонити и езофагити. В пет от изследванията са направени дозиметрични сравнения, а в две – анализ на лъчеви реакции. Пациентите, облъчени с техника IMRT, имат по-висока ОП в сравнение с тези, при които е приложено 3D CRT) (Фиг. 3).⁴⁷

Заключение. Подходът на сЛХЛ не е равностоен на пЛХЛ по отношение на онкологични ползи и винаги трябва да се предпочита пЛХЛ. Тактика със сЛХЛ при пациенти с АКХ се препоръчва при метастази в лимфни възли, нерадикална операция и при непроведено предоперативно лечение. То трябва да се извършва с IMRT с дози 45-50.4 Gy (1.8-2.0 Gy/дневно, 25-28 фракции).

Препоръки за добра практика при дефинитивно, предоперативно и следоперативно едновременно лъчехимиолечение

Лъчехимиолечение следва да се провежда в институции с експертиза в тази област и с възможност за управление на токсичност, поддържане на качество на живот и превенция на ранни и късни усложнения. Определянето на т.нар. същински туморен обем (GTV) трябва да се базира на хибридни образи от ендоскопски ултразвук (ЕУ), компютър-томография (КТ), магнитно-резонансна томография (МРТ), позитронно-емисионна компютър-томография (ПЕТ/КТ) и по-възможност на маркери, поставени в тумора. „Златен стандарт“ е IMRT, което се извършва чрез обемно модулирано лъчелечение (VMAT) (Фиг.2 а, 2 б и Фиг. 3). То следва да се ръководи чрез образи (IGRT) поради това, че туморът, особено в дистален хранопровод и гастроезофагеална връзка, е подвижна мишена. Планиране чрез симулация с 4D КТ-протокол оценява степен на движение на тумора от дишането. Орален и/или интравенозен контраст и наслагване на образа с ПЕТ/КТ повишава точността за контуриране на GTV. Осигурителната зона около него в ст е различна според препоръките на специализираните институции в

САЩ, Япония и Китай. Клиничният мишенен обем (CTV) е с добавяне на осигурителна зона от 3-4-5 cm краниокаудално и от 0.5-0.8 до 2.0 cm радиерно (Фиг. 4). Съществуват подробни насоки за очертаване на туморни обеми, регионални лимфни вериги и органи под риск.⁴¹ Обхващането само на метастатични зони (IFR) се препоръчва в повечето практики в света. Лимфните басейни при цервикален хранопровод включват супраклавикуларни, параезофагеални, паратрахеални, субаортни и субкаринални лимфни възли; за среден хранопровод – параезофагеални, паратрахеални, субаортни и субкаринални; за



Фигура 4. Разликите в осигурителната зона около тумора в ст е различна според препоръки на специализирани институции в САЩ, Япония и Китай. Клиничният мишенен обем (CTV) е с добавяне към същинския туморен обем (GTV) (в червено) на осигурителна зона от 3-4-5 cm краниокаудално (горна схема) и 0.5-0.8-2.0 cm радиерно (долна схема) (с благодарност към Wu A et al.)⁴¹

голен хранопровод – всички, изброени дотук, плюс лимфни възли около лява гастрична артерия.⁴¹

Преди ЛХЛ при стадий сТ4 се налага стенптиране; при сТ4b с инвазия на трахея, големи съдове, прешлени и сърце не се препоръчва ЛХЛ, а само ХТ.

Желателно е да се избягва временно прекъсване на облъчването поради реакции, а да се прилага агресивното им менажиране с антиеметици, антиацидни и антидиарични препарати.

Дозите за гЛХЛ (най-високи) са 50-50.4 Gy (1.8–2.0 Gy/дневно в 25-28 фракции). При големи обеми може да се обсъжда прилагане на т.нар. техника с едновременен буст в туморните зони (Фиг. 4) до 60 Gy.

Дозите за пЛХЛ са 41.4-50.4 Gy (1.8-2.0 Gy/дневно в 23-28 фракции).

Дозите за сЛХЛ са 45-50.4 Gy (1.8–2.0 Gy/дневно в 25-28 фракции).

Избор, дози и съчетаване с противотуморни лекарства зависи от хранителен статус, коморбидност и възраст.

Лъчелечение при рецидивиращ карцином на хранопровод

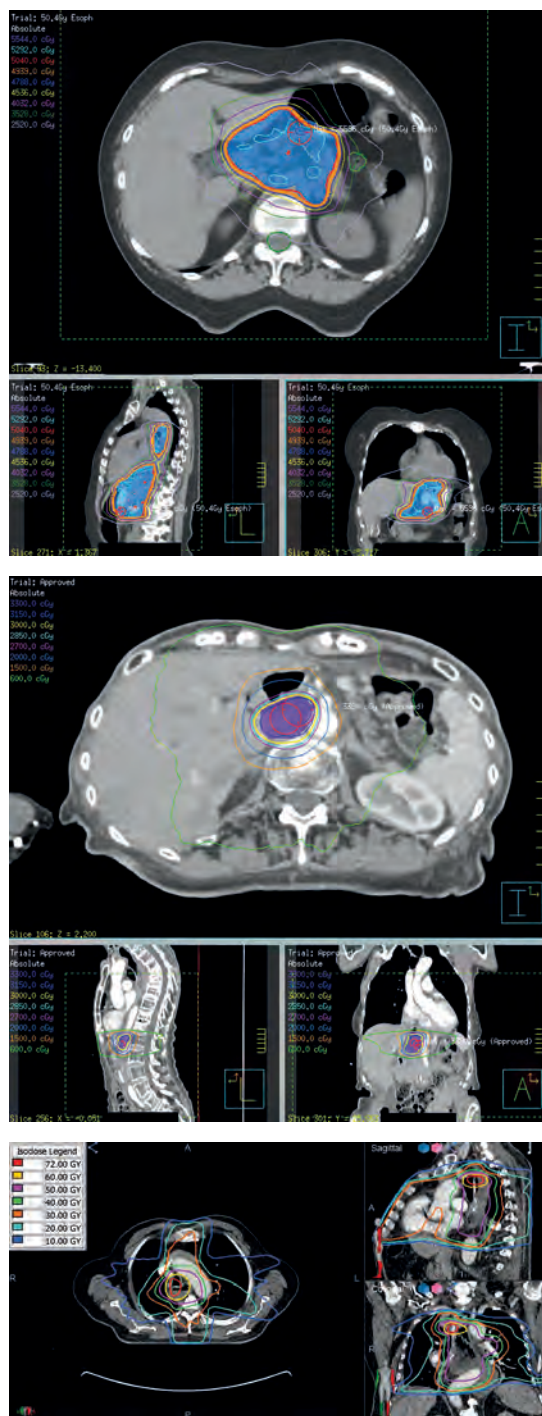
В систематичен и метаанализ на 3 проспективни и 27 ретроспективни проучвания за клинична ефективност и безопасност на ЛЛ и ЛХЛ при локорегионален рецидив след хирургия авторите отбелязват отличен профил на токсичност и безопасност. Проучванията включват конвенционално фракционирано ЛЛ до 60 Gy/30 фракции за 6 седмици, заедно с *cisplatin* – 70 mg/m² ден 1 и 5-FU – 500 mg/m² дни 1-5. По-висока токсичност от степен 3 се среща под 10% (с изключение на левкопения и неутропения) и е в по-голяма честота при комбинация с ХТ. Докладваната смъртност в следствие на кървене, перфорация или фистула е под

5%. Едногодишната, тригодишната и петгодишната ОП е съответно 67.9% (95%CI 62-74.4%), 35.9% (95%CI 29.5-43.7%) и 30.6% (95%CI 24.7-37.9%). Хетерогенността между проучванията е оценена като умерена ($I^2=44.46\%$; $p<0.001$).⁴⁸ В проспективно проучване на *Chen et al.* са постигнати още по-окуражаващи резултати за едногодишна, двугодишна и тригодишна ОП след спасително ЛХЛ – съответно 78.5%, 59.7% и 49.7%.⁴⁹ В най-голямото проучване, включено в метаанализа, *Yamashita et al.* докладват резултати при олигорецидивна болест: постигната е 3-годишна ОП, локален контрол и ПБП съответно в 36.7%, 45.1% и 24.1%. Мултивариационен анализ показва, че едновременното ЛХЛ (HR 0.40, $p = 0.000018$), ПБП > 12 месеца (HR 0.60, $p = 0.0027$) и размерът на лимфни метастази ≤ 22 mm (HR 0.65, $p = 0.012$) са факторите със сигнификантно влияние върху преживяемостта.⁵⁰

Особено важен е проблемът с повторно облъчване за рецидив. Систематичен и метаанализ на 9 азиатски ретроспективни проучвания с умерено и ниско качество разглежда безопасност и ефективност на повторно ЛЛ при 573 болни, като спасителна опция след радикално лечение. Средната ОП и преживяемостта без рецидив (ПБР) са съответно 13.94 (95%CI 4.18-46.51, $p<0.001$) и 11.01 (95%CI 5.99-20.22, $p<0.001$) месеца. Токсичност от степен ≥ 3 , като перфорация (21%; 95%CI 11-31, $p<0.001$), фистула (30%; 95%CI 2-58, $p=0.038$) и пневмонит (4%; 95%CI 2-6, $p<0.001$) са сигнификантно по-чести при повторно облъчване. Обединените честоти на пълен отговор и локален рецидив след повторно ЛЛ са 54% (95%CI 21-88). Наблюдавана е сигнификантна хетерогенност по отношение на пълния контрол ($I^2=60.7\%$; $p=0.079$), но такава липсва при оценка на локални рецидиви ($I^2=0.0\%$; $p=0.496$). Авторите отбелязват по-голяма полза от повторно облъчване при болни с по-висок риск и относителната

му безопасност, въпреки ниско качество на доказателства. При това, повторно ЛЛ се практикува след поне една година от предишно ЛЛ. Налице са късни лъчеви реакции: езофагеална фистула (перфорация) в 21.4%, радиационен пневмонит в 12.8% и езофагоразгия в 9.1%. Стеноза на хранопровода и изчезване на мастната тъкан между тумор и езофагеална стена са фактори за развитие на езофагеални фистули. Проучванията са основно с конвенционално фракциониране, но дозата е ограничена, ако има предишно ЛЛ. *Zhang et al.* докладват, че доза ≥ 60 Gy подобрява ОП при рецидив след операция ($p < 0.05$).⁵¹ Повторно облъчване със стереотаксична телесна радиохирургия (SBRT) е оптималното лечение след проведено предишно ЛЛ. Прилагат се дози от 22.5-30 Gy в 5 фракции. Особено важно е разпределение на дозата от комбинираното (първо и второ ЛЛ) и спазване на съответни толерантни дози за органите под риск. На *Фиг. 5* е показано сумирането на дозата от първото облъчване и второто радиохирургично лечение; максимална сумарна доза е 72 Gy.⁵¹ В литературата са докладват все още малък брой пациенти след SBRT, но лъчевите реакции са значително по-ниски от тези с конвенционално ЛЛ до 50 Gy.^{52, 53} Обобщението е невъзможно и се очакват повече проучвания в тази област.

Заключение за лъчелечение при рецидивиращ карцином. При пациенти с локорегионален рецидив на КХ след проведено хирургично лечение клиницистите трябва да предпочитат спасително ЛХЛ пред спасително ЛЛ. Най-важни прогностични критерии са обем и локализация на рецидив, време до прогресия и общо състояние. Новата дръха на лъчелечението е SBRT като най-високо технологичен метод, използван при рецидиви, особено при повторно облъчване. Повторните дози са 22.5-30 Gy в 5 фракции, а максималната доза може да достигне до 70 Gy.



Фигура 5. Повторно облъчване при рецидив след ЛХЛ. (а) Разпределение на дозата от първото облъчване – 50 Gy в тумора (син цвят); (б) Повторно облъчване с телесна радиохирургия на рецидив – 27 Gy в 5 фракции (лилав цвят); (с) Сумарно разпределение на дозата до 72 Gy в рецидива (червен цвят). Едновремената ХТ е с аптозомаген рацитаксел (135 mg/m² I.V.) и nedaplatin (50 mg/m² I.V.) ден 1, повторение през 21 ден (с благодарност към Zhang J et al.)⁵¹

Лъчехимиолечение при метастатичен карцином на хранопровод

Исторически метастатичният КХ (мКХ) се лекуваше палиативно за овладяване на симптоматиката, а не чрез агресивно лечение с цел излекуване. Съществуващите насоки за третиране на мКХ не разграничават лечебната доктрина при наличие на много или няколко метастази, но последни публикации показват, че пациенти с до 5 метастази могат да живеят по-дълго с по-агресивна локорегионална терапия.

Една от важните задачи при сравняване на резултати от рандомизирани проучвания е да има консенсусно решение за понятието *олигометастатична болест* (ОМБ) при КХ. От ESDE (European Society of Disease of Esophagus), ESMO, ESSO, EORTC, ESTRO и IGCA (International Gastric Cancer Association) е одобрен т.нар. *OligoMetastatic Esophagogastric Cancer* (ОМЕС) консорциум от 55 експерти, който публикува метаанализа ОМЕС-1.⁵⁴ Той съдържа 97 проучвания, 7 протокола на проучвания и 2 проспективни изследвания върху 3571 метастази. Експертите приемат за ОМБ при КХ и КГЕВ наличие на 3 билобарни чернодробни метастази, 2 унилатерални белодробни метастази, една нерегионална лимфна метастаза, 2 мозъчни метастази и билатерални супраренални метастази (75% консенсус). Публикуван е систематичен анализ, който въз основа на 6 нерандомизирани проучвания показва повишаване на ОП, когато към системно лечение се прибави локално лечение в сравнение със самостоятелно системно лечение (HR 0.47; 95%CI 0.30-0.74) (Фиг. 6). Подчертава се сериозен риск от нехомогенност ($I^2 = 84\%$ и $I^2 = 75\%$) поради това, че в проучванията не са отбелязани важни фактори като пърформанс статус, HER2neu статус и статус на микросателитната нестабилност (MSI).⁵⁴

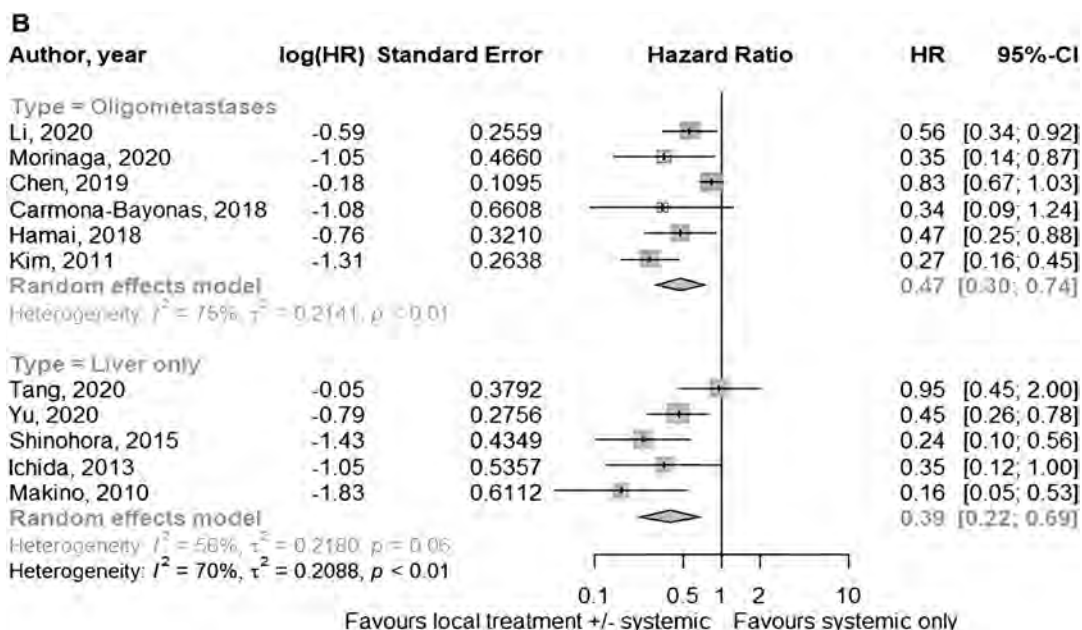
Анализът ОМЕС продължава с ОМЕС-2, който отразява европейската практика при лечение на ОМБ.⁵⁵ Изпратени са 15 случая на 47 туморни бордове от 16 страни (Нидерландия, Белгия, Германия, Австрия, Чехия, Дания, Естония, Англия, Франция, Гърция, Италия, Испания, Швеция, Швейцария, Полша), които са отговорили на следния въпрос: след ХТ и период от 18 месеца случай на ОМБ, рестадиран с ПЕТ/КТ, КТ или МРТ, е ли в олигометастатичен стадий? Отговорът е: ако е доказана ОМБ, се иска мнение за вид локално, последвано от системно лечение; ако след 18 месеца има прогресия, продължава се ХТ. След постигнат консенсус в ОМЕС-1 впечатляваща е липса на консенсус относно приложение на различни методи за стадиране (ПЕТ/КТ, КТ и МРТ) при различните метастази. Още по-големи разлики се отбелязват при избор на лечебни методи в лечението на ОМБ при КХ (Табл. 1).⁵⁵

В опит да се постигне по-голям консенсус за поведение при ОМБ сред европейските специалисти се провежда ОМЕС-3, базирано на принципа Delphi. Целта е европейски консенсус въз основа на съгласието в ОМЕС-1 за дефиниция, диагноза и лечение.⁵⁶ Тук отново се проявяват различия в прилаганите методи на стадиране и рестадиране, за продължителност на системно лечение – 3 (65%) срещу 6 месеца (30%), за лечение с химиотерапевтичен триплет (60%) срещу дублет (30%), за включване на имуно-след системна терапия и ЛЛ (55%), неприлагане на системно лечение след ХТ и локално лечение (65%). Единствен пълен консенсус е, че видът на локално лечение трябва да се решава от локална мултидисциплинарна комисия (99%). Извод от ОМЕС-3 е, че продължителността на ОМБ над и под две години определя дали да се приложи локално лечение. При ОМБ, продължаваща над две години, локалното лечение следва да се извършва съобразно международните ръководства: за ПКХ – пЛХЛ с хирургия или гЛХЛ, а за АКХ

НОВАТА „СТАРА“ РОЛЯ НА ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕТО ...

Таблица 1. Липса на консенсус в мултидисциплинарния подход при лечение на олигометастатичния стадий на КХ според ОМЕС-2

Лечение на първичния тумор	Начално локално лечение (ЛЛ)	Системно лечение за преценка на ЛЛ	Системно лечение	Консенсус
Предоперативно ЛХЛ и операция	8-89%	6-68%	0-21%	Няма
Само операция	63%	28%	9 %	Слаб
Дефинитивно ЛХЛ	54%	40%	6 %	Слаб



Фигура 6. Форест плот на метаанализ, категорично показващ, че добавяне на ЛЛ към системно лечение при олигометастатична болест повишава общата преживяемост (с благодарност към Tiuri E et al.)⁵⁴

– пЛХЛ или периоперативна ХТ и операция.⁵⁶ Експертите на ОМЕС отбелязват, че ограниченията на проучването се дължат на по-разпространения европейски опит при лечение на АКХ, докато за ПКХ преобладават азиатски публикации. Окончателната цел на ОМЕС е да постигне Европейски консенсус за дефиниция, диагноза и лечение, който да се използва за изработване на протокол за рандомизирани проучвания (ОМЕС-5).⁵⁴⁻⁵⁶

Проблемът за лечение при ОМБ при КХ се поставя в две насоки: полза от добавяне към стандартна системна ХТ на ЛЛ върху първичния тумор и/или отделно върху някои или всички метастази. Прогностично изследване на 532 болни с ОМБ в два центъра

на Китай в периода 2012-2018 г. създава прогностичен модел за първа линия ЛХЛ върху първичния тумор, заедно с системно лечение. Прилагани са режими *cisplatin/5-FU* от 1-3 ден или *cisplatin/docetaxel* от 1-5 ден заедно с ЛЛ (50Gy в 25 фракции), като ХТ продължава след ЛХЛ на всеки 4 седмици.⁵⁷ Поставя се въпросът каква следва да бъде селекцията на пациенти, подходящи за успешно ЛХЛ на първичния тумор в хода на системното лечение. Проучвания правят опити за прогностични модели или номограми за оценка на риск при ОМБ въз основа на ПББ и ОП. Това оптимизира вземането на решение за ползата от ЛХЛ върху първичния тумор заедно с ХТ и/или SBRT върху някои или всички метастази.

Проучване на Li J, et al. доказва, че ЛЛ върху първичния тумор е независим прогностичен фактор за ПББ и ОП, а отделно облъчване на метастатични лезии влияе върху прогноза-та.⁵⁸ Развиване и валидиране на номограми за прогноза на ПББ и ОП показва, че алкохолна консумация, голям тумор и непровеждане на ЛЛ са независими прогностични фактори на ПББ.⁵⁹ От друга страна, пол, езофагеална фистула, брой на метастази и локално ЛЛ са независими прогностични фактори за ОП.⁵⁹ Все още няма достатъчно проучвания със SBRT върху метастатични лезии, както и анализи, сравняващи лечение при АКХ и ПКХ. Автори отбелязват тенденция към свърхоценка на локалното третиране. Тече проучване ECOG от National Cancer Institute, което да оцени ползата от ЛЛ след 4 курса химиотерапия с режим СарОх или FLOT плюс ЛЛ на метастази с продължаващо системно лечение срещу самостоятелно системно лечение.⁶⁰

Заключение за лъчехимиолечение при метастатична болест. Преценката за ОМБ при КХ и КГЕВ се извършва след системна ХТ и рестадиране след 18 месеца, когато при задържане на олигометастатичния стадий се обсъжда включване на локално лечение. Прилагането му (хирургия или ЛХЛ) е според приетите стандарти за авансирал КХ и продължаване на стандартно системно лечение. Обсъждане на конвенционално фракционирано ЛЛ на първичния тумор след задържане на ОМБ над 18 месеца от проведено системно лечение следва да се извършва при редуция на първичния тумор или увеличение само на една метастаза. При ЛХЛ на първичния тумор в олигометастатичен стадий с конвенционално фракциониране на дозите (10 Gy за 1 седмица) „златен стандарт“ е IMRT с IGRT (Фиг. 3 а, б и Фиг. 2). Методът на SBRT остава стандарт за лъчелечение на олигометастази. При SBRT на метастази радиационните техники не се различават за отделните туморни локализации.

Литература

1. Worrell S, Goodman K, Altorki N, et al. STS/ASTRO Updated Clinical Practice Guidelines on Multimodality Therapy for Locally-Advanced Cancer of the Esophagus or Gastroesophageal Junction <https://www.sts.org/sites/default/files/Guidelines/Multimodality.pdf>
2. Shah M, Kennedy E, Catenacci D, et al. Treatment of locally advanced esophageal carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38 (23): 2677-2694. doi: 10.1200/JCO.20.00866. PMID: 32568633
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. National Comprehensive Cancer Network. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf. Version 2.2023
4. Kitagawa Y, Ishihara R, Ishikawa H, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2022 edited by the Japan esophageal society: part 1. *Esophagus* 2023; 20 (3): 343-372. doi: 10.1007/s10388-023-00993-2. Epub 2023 Mar 18. PMID: 36933136; PMCID: PMC10024303
5. Iyer RB, Silverman PM, Tamm EP, et al. Diagnosis, staging, and follow-up of esophageal cancer. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 785-793
6. Jani J, D'Amico T, Bentrem D, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 17 (7): 855-883. doi: 10.6004/jnccn.2019.0033
7. Vellayappan BA, Soon YY, Ku GY, et al. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8 (8): CD010511. doi: 10.1002/14651858.CD010511
8. Jeong Y, Kim JH, Kim SB, et al. Role of surgical resection in complete responders on fdg-pet after chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2014; 109 (5): 472-477. doi: 10.1002/jso.23514
9. Wang J, Qin J, Jing S, et al. Clinical complete response after chemoradiotherapy for carcinoma of thoracic esophagus: Is esophagectomy always necessary? A systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer* 2018; 9 (12): 1638-1647. doi: 10.1111/1759-7714.12874

10. Sjoquist K, Burmeister B, Smither M, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12 (7): 681-692. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70142-5
11. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013; 49 (15): 3149-3158
12. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, et al. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma: A network meta-analysis. *Ann Surg* 2017; 265 (3): 481-491
13. Wang T, Yu J, Liu M, Chen Y, et al. The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies. *Drug Des Devel Ther* 2019; 5 (13): 539-553. doi: 10.2147/DDDT.S189514. PMID: 30787595; PMCID: PMC6368118
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. National Comprehensive Cancer Network. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf. Version 2.2023
15. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 5: CD008107
16. Yuan M, Bao Y, Ma Z, et al. The optimal treatment for resectable esophageal cancer: a network meta-analysis of 6168 patients. *Front Oncol* 2021; 11: 628706. doi: 10.3389/fonc.2021.628706
17. Petrelli F, Chidini M, Barni S, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2019; 22 (2): 245-254. doi: 10.1007/s10120-018-0901-3
18. Zhao X, Ren Y, Hu Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: A meta-analysis based on clinical trials. *PLoS One* 2018; 13 (8): e0202185
19. Deng H-Y, Wang WP, Wang YC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy? A comprehensive systematic review and meta-analysis of the options for neoadjuvant therapy for treating oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51 (3): 421-431
20. Boers J, Joldersma A, van Dalsen AD, et al. Intensified neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with potentially resectable esophageal cancer: A retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 520-528. doi: 10.1245/s10434-019-08114-z
21. Ma MW, Gao XS, Gu XB, et al. The role of definitive chemoradiotherapy versus surgery as initial treatments for potentially resectable esophageal cancer. *World J Surg Onc* 2018; 16: 172. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1470>
22. Liu P, Wang G-F, Peng H, et al. Effectiveness and safety of targeted agents combined with chemoradiotherapy for the treatment of esophageal cancer: a network meta-analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 621917. doi: 10.3389/fonc.2021.621917
23. Wu J, Deng R, Ni T, et al. Efficacy and safety of radiotherapy/chemoradiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors for locally advanced stages of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 887525. doi: 10.3389/fonc.2022.88752512: 887525
24. Zhu H, Shen J, Sobeih ME, et al. Radiotherapy in non-surgical management of esophageal cancer in the era of immuno-oncology: a narrative review. *Precis Cancer Med* 2023; 6: 8. doi: 10.21037/pcm-22-43
25. Elliott DA, Nabavizadeh N, Kusano AS, et al. Locally advanced esophageal chemoradiation therapy practice patterns: Results from a national survey of ASTRO members. *Int J Radiat Oncol BiolPhys* 2015; 93:S219. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.528
26. Li BS. Chinese Guidelines for Radiotherapy of Esophageal Cancer. *Int Oncol* 2019; 46 (7): 385-398. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.07.001
27. Eyck B, van Lanschot J, Hulshof M, et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial. *J Clin Oncol* 2021; 39 (18): 1995-2004
28. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Long-term efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: the NEOCRTEC5010 randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2021; 156 (8): 721-729

29. Maarten C, Hulshof M, Geijssen D, et al. Randomized study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol* 2021; 39 (25): 2816-2824
30. Luo HS, Huang HC, Lin LX. Effect of modern high-dose versus standard-dose radiation in definitive concurrent chemo-radiotherapy on outcome of esophageal squamous cell cancer: A meta-analysis. *Radiat Oncol* 2019; 14 (1): 178. doi: 10.1186/s13014-019-1386-x
31. Chow R, Lock M, Lee SL, et al. Esophageal cancer radiotherapy dose escalation meta regression commentary: High vs. low radiation dose of concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma with modern radiotherapy techniques: A meta-analysis. *Front Oncol Sec Radiation Oncology* 2021; 11: 700300. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.700300>
32. Hu Y, Dong B, Zhu W, Li J, et al. Phase III multicenter randomized clinical trial of 60 Gy versus 50 Gy radiation dose in concurrent chemoradiotherapy for inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022; 28: 1792-1799. 10.1158/1078-0432.Ccr-21-3843
33. Zhu H, Shen J, Sobeih ME, et al. Radiotherapy in non-surgical management of esophageal cancer in the era of immuno-oncology: A narrative review. *Precis Cancer Med* 2023; 6: 8. doi: 10.21037/pcm-22-43
34. Chow R, Lock M, Lee SL, et al. Esophageal cancer radiotherapy dose escalation meta regression commentary: High vs. low radiation dose of concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma with modern radiotherapy techniques: A meta-analysis. *Front Oncol Sec Radiation Oncology* 2021; 11: 2021. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.700300>
35. Hu Y, Dong B, Zhu W, Li J, et al. Phase III multicenter randomized clinical trial of 60 Gy versus 50 Gy radiation dose in concurrent chemoradiotherapy for inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022; 28: 1792-1799. 10.1158/1078-0432.Ccr-21-3843
36. Zhu H, Shen J, Sobeih ME, et al. Radiotherapy in non-surgical management of esophageal cancer in the era of immuno-oncology: a narrative review. *Precis Cancer Med* 2023; 6: 8. doi: 10.21037/pcm-22-43
37. Cheng Y, Jing S, Zhu L, et al. Comparison of elective nodal irradiation and involved-field irradiation in esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis *J Radiat Res* 2018; 59 (5): 604-615
38. Du D, Song J, Liang N, et al. Concurrent chemoradiotherapy with elective lymph node irradiation for esophageal cancer: A systemic review and pooled analysis of the literature. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-9. doi: 10.1111/dote.12471
39. Zhu H, Pan W, Chen Y, et al. What is the optimal radiotherapy target size for non-operable esophageal cancer? A meta-analysis. *Oncol Res Treat* 2019; 42 (9): 470-479. doi: 10.1159/000501594
40. Li M, Zhang X, Zhao F, et al. Involved-field radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: theory and practice. *Radiat Oncol* 2016; 11: 18. doi: 10.1186/s13014-016-0589-7.
41. Wu A, Bosch W, Chang D, et al. Expert consensus contouring guidelines for IMRT in esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92 (4): 911-920. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.03.030
42. Yuan M, Bao Y, Ma Z, et al. The optimal treatment for resectable esophageal cancer: a network meta-analysis of 6168 patients. *Radiation Oncology* 2021; 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.628706>
43. Zhang L, Wang Y, Xia W, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Esophagus* 2021; 4: 5. <http://dx.doi.org/10.21037/aoe-20-46>
44. Yuan M, Bao Y, Ma Z, et al. The optimal treatment for resectable esophageal cancer: a network meta-analysis of 6168 patients. *Radiation Oncology* 2021; 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.628706>
45. Kang J, Chang JY, Sun X, et al. Role of postoperative concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: A meta-analysis of 2165 patients. *J Cancer* 2018; 9 (3): 584-593. doi: 10.7150/jca.20940
46. Luo H, Cui YY, Zhang JG, et al. Meta-analysis of survival benefit with postoperative chemoradiotherapy in patients of lymph node positive esophageal carcinoma. *Clin Trasl Oncol* 2018; 20: 889-898. doi.org/10.1007/s12094-017-1803-2
47. Xu D, Li G, Li H, Jia F. Comparison of IMRT versus

- 3D-CRT in the treatment of esophagus cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96 (31): e7685. doi: 10.1097/MD.0000000000007685. PMID: 28767597; PMCID: PMC5626151
48. Mummudi N, Jiwnani S, Niyogi D, et al. Salvage radiotherapy for postoperative locoregional failure in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2022; 35 (3): doab020. doi: 10.1093/dote/doab020. PMID: 33912933
49. Chen B, Li Q, Li Q, et al. Weekly chemotherapy of 5-fluorouracil plus cisplatin concurrent with radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma patients with postoperative locoregional recurrence: Results from a phase II study. *Oncologist* 2020; 308-e625. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0931. Epub 2019 Dec 27. PMID: 31880371; PMCID: PMC7160409
50. Yamashita H, Jingu K, Niibe Y, et al. Definitive salvage radiation therapy and chemoradiation therapy for lymph node oligo-recurrence of esophageal cancer: a Japanese multi-institutional study of 237 patients. *Radiat Oncol* 2017; 12 (1): 38. doi: 10.1186/s13014-017-0780-5. PMID: 28219406; PMCID: PMC5319190
51. Zhang J, Peng F, Li N, Liu, et al. Salvage concurrent radio-chemotherapy for postoperative local recurrence of squamous-cell esophageal cancer. *Radiat Oncol* 2012; 7 (1): 93. doi: 10.1186/1748-717X-7-93
52. Russo JK, Rosen L. TomoTherapy stereotactic body radiation therapy (SBRT) for the salvage treatment of locally recurrent esophageal adenocarcinoma following trimodality therapy: a case report. *Tumori* 2011; 97: 406-10. doi: 10.1177/030089161109700325
53. Matzenauer M, Vrana D, Vlachova Z, et al. Stereotactic radiotherapy in the treatment of local recurrences of esophageal cancer. *Oncol Lett* 2017; 13: 1807-1810. doi: 10.3892/ol.2017.5605
54. Tiuri E, Kroese A, Hanneke W, et al. Definition of oligometastatic esophagogastric cancer and impact of local oligometastasis-directed treatment: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2022; 166: 254-269
55. Tiuri E, Kroese A, Hanneke W, et al. Definitions and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer according to multidisciplinary tumour boards in Europe. *Eur J Cancer* 2022; 164: 18-29
56. Tiuri E. Definitions, diagnosis and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer. A Delphi consensus study in Europe. *Eur J Cancer* 2023;185: 28-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.11.032>
57. Shi Z, Zhu X, Ruan Ch, et al. Evaluation of concurrent chemoradiotherapy for survival outcomes in patients with synchronous oligometastatic esophageal squamous cell carcinoma. *JAMA Network Open* 2022; 5 (12): e2244619. doi:10.1001/jama-network-open
58. Li J, Wen Y, Xiang Z, et al. Radical radiotherapy for metachronous oligometastasis after initial treatment of esophageal cancer. *Radiation Oncology* 2021; 154: 201-206. doi:10.1016/j.radonc.2020.09.042PubMedGoogle ScholarCrossref
59. Li B, Wang R, Zhang T, et al. Development and validation of a nomogram prognostic model for esophageal cancer patients with oligometastases. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 11259. doi:10.1038/s41598-020-68160-6
60. ECOG-ACRIN Cancer Research. Testing the addition of radiotherapy to the usual treatment (chemotherapy) for patients with esophageal and gastric cancer that has spread to a limited number of other places in the body. 2020. <https://doi.org/10.31525/ct1-nct04248452>. clinicaltrials.gov/NCT04248452

**ТАРГЕТИ В СИСТЕМНАТА ТЕРАПИЯ
ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД
И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА**

д-р Радослав Мангалджиев

СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов – София

ТАРГЕТИ В СИСТЕМНАТА ТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА

д-р Радослав Мангалджиев

СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов – София

ОБЗОР

Карциномът на хранопровод (КХ) е един от най-смъртоносните ракови заболявания в света. Географската разлика до голяма степен отразява разпределението между двете най-чести хистологии – плоскоклетъчен карцином (ПКХ) и аденокарцином (АКХ). Засега хирургичната резекция, лъчелечението и химиотерапията са основни стратегии за КХ. Резултатите обаче все още са незадоволителни поради ограничена ефикасност и тежки нежелани ефекти на конвенционалните лечения. След няколко години без значително подобрение в терапевтичния стандарт лечението на първа линия на неоперабилен и метастатичен КХ наскоро беше променено чрез добавяне на имунотерапия с PDL-1 инхибитор, самостоятелно или в комбинация с химиотерапия. Като нов подход бе потвърдено, че таргетните терапии, насочени съответно към рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) и съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), играят важна роля в лечението. Непрекъснато се разработват лекарства, насочени към повърхностни антигени и сигнални пътища. Въпреки това, нежеланите реакции, оптималните дози и ефективните комбинации все още се нуждаят от допълнително проучване. В този обзор се представени най-новите постижения в таргетните терапии за КХ.

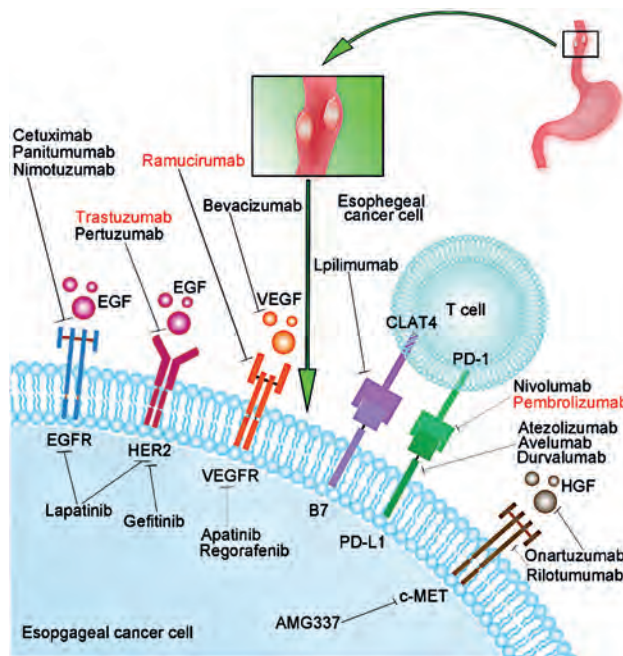
Увод

Карциномът на хранопровода (КХ), включително плоскоклетъчният карцином (ПКХ) и аденокарциномът (АКХ), е един от най-смъртоносните ракови заболявания в света. По правило ПКХ е преобладаващият

тип в Югоизточна Азия и Африка и се появява в средна или горна част на хранопровода. Обикновено произхожда от лигавицата на плоския епител.¹⁻⁹ От друга страна, АКХ е преобладаващ тип в Европа и Северна Америка и обикновено се появява в долна част на хранопровода и произхожда от жлезисти

клетки близо до стомаха.¹⁰ Патогенезата на АКХ включва аномална пролиферация на епителни клетки на хранопровода, предизвикана от гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), която в крайна сметка се развива в инвазивен аденокарцином.¹¹ Въпреки че е на осмо място по отношение на честота, КХ е на шесто място сред всички ракови заболявания по смъртност.¹²

През последните три десетилетия, за разлика от традиционните терапии, ново-разработените лечения за ЕК не са демонстрирали сериозно клинично въздействие, което е довело до минимални подобрения в преживяемостта.¹³ През последното десетилетие са одобрени три класа таргетна терапия, а няколко очакват одобрение.¹⁴ Към днешна дата са разработени множество моноклонални антитела и тирозин-киназни инхибитори (ТКИ), които могат да се използват самостоятелно или в комбинация с традиционни терапии за подобряване на прогнозата на пациенти с ПКХ.



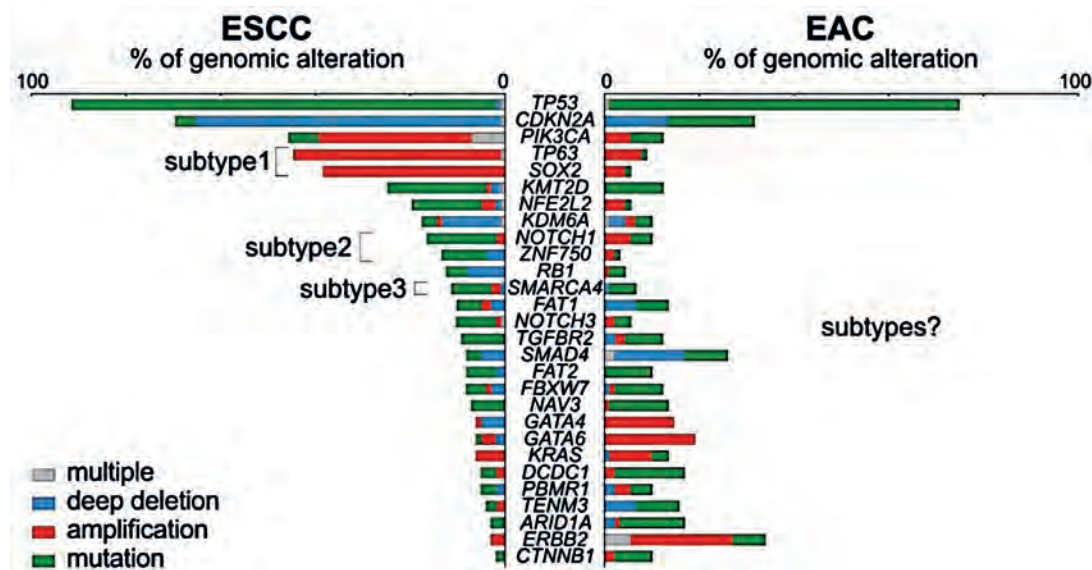
Фигура 1. Таргетиране на ключови сигнални пътища (адаптирано по: Yang YM, et al. Signal Transduction Target Therapy 2020; 5: 229)

В настоящия обзор са обобщени последните постижения при таргетните терапии (EGFR, HER-2, VEGFR, с-Met и т.н.), епигенетични, имунни терапии и повлияване на микробиома при КХ (Фиг. 1).

Хетерогенност на ПКХ

Въпреки приликите по отношение на лечение и прогноза, ПКХ и АКХ имат ясно различни молекулярни профили. Анализът на генна експресия показва регулиране на Wnt, синдекан и рб3 пътища в ПКХ, докато АКХ се характеризира с по-високо сигнализиране на E-cadherin, заедно с по-висока експресия на пътища, регулиращи E-cadherin, като ARF6 и FOXA.¹⁵ Двете хистологии също се различават по отношение на соматични генни мутации и соматични промени в броя на копията. Въпреки че повечето от геномните промени в КХ понастоящем нямат клинична полза, разбирането на молекулярните профили може да помогне за развитието на бъдещи таргетни терапии. В серия, изследваща клиничната полза от геномното секвениране при гастро-езофагеални тумори, 35-43% от тях показват съдържание на поне една промяна, считана за „възможна за действие“ (т.е. потенциално реагираща на таргетна терапия), което предполага, че задълбочаването на познанията за молекулярния пейзаж на КХ може да отвори нови терапевтични възможности.^{16, 17} Често мутиралите гени в ПКХ включват TP53, NOTCH1, NFE2L2, CDKN2A, PIK3CA, RB1, FAM135, ADAM29, MLL2, FBXW7, AJUBA, CREBBP, PTCH1, ZNF750, PTEN, FAT1, EP300, FAT2, KDM6A, CREBBP, BAP1, NOTCH 3, TGFBR2, CUL3, DCDC1, NAV3, TENM3, TET2, RIPK4, PBRM1 и USP8.

За ПКХ са разработени най-малко три класификационни подтипове, базирани на молекулярни характеристики.^{19, 20} Класификацията на TCGA (The Cancer Genome Atlas Program) го разделя на три молекулярни подтипа: ESCC1, ESCC2 и ESCC3 (Фиг. 2).



Фигура 2. Геномна характеристика на молекулярните подтипове на КК (Bregni B, Beck B. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (6): 1522)

Подтип ESCC1 показва висока честота на промени в пътя на ядрения респираторен фактор 2 (NRF2), който играе роля в отговор на оксидативния стрес. Мутации в *NFE2L2*, *Cullin 3 (CUL3)* и *Kelch-Like ECH-Associated Protein 1 (KEAP1)* са често срещани в този подтип, както и амплификация на *SOX2* и/или *TP63*. Затова ESCC1 много прилича на белодробен плоскоклетъчен карцином и карцином на глава и шия. Подтип ESCC2 се характеризира с висока честота на мутации в ген *NOTCH1*, свързан с епителен към мезенхимален преход (EMT), в диференциатора на епидермалните клетки *ZNF750*^{21, 22} и с по-голяма левкоцитна инфилтрация в сравнение с другите два подтипа. В подтип ESCC3 всички имат промени, активиращи пътя на *PIK3*, докато повечето от тях нямат дисрегулация на клетъчния цикъл. Като се има предвид честотата на ПКХ в Китай, *Liu et al.* предлагат допълнителна молекулярна класификация, специфична за китайски пациенти.²³ Въпреки че са предприети усилия за хармонизиране между различни молекулярни подтипове при други видове тумори, например при консенсусните молекулярни подтипове при колоректа-

лен карцином²⁴, доколкото е известно такава проучване не съществува за ПКХ.

Хетерогенност на АКХ

Активиращите мутации, свързани с развитието на АКХ, включват *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4*, *ARID1A*, *ERBB2*, *KRAS*, *PIK3CA*, *SMARCA4*, *CTNNB1*, *ARID2*, *PBRM1* и *FBXW7*.^{25, 26} Молекулярните характеристики много наподобяват тези на стомашен карцином. Молекулярна класификация, специфична за АКХ, категоризира туморите в три подтипа въз основа на техния геномен пейзаж²⁷: (1) С > А/Т доминиращ, (2) с С > А/Т мутационен модел и възраст като рисков фактор, нарушен отговор на увреждане на ДНК (DDR), идентифициран чрез дефекти на хомоложна рекомбинация, и (3) мутагенен, подтип с най-голямо мутационно натоварване.

Анализът на КХ, използвайки интегрирано групиране на данни за експресия на SCNA, ДНК метилиране, uPHK и микроPHK от TCGA, (The Cancer Genome Atlas Program), ясно показват, че хистологичните подтипове на АКХ и ПКХ са различни по своите молекулярни характеристики и следователно трябва да се третират като отделни зло-

качествени заболявания. Разбира се, подобно на ПКХ, интратуморната хетерогенност е важен проблем и при АКХ.²⁸

Таргетиране на EGFR

Рецепторът на епидермалния растежен фактор (EGFR) е част от семейството на рецепторните тирозин-кинази (РТК). Свързването на неговия лиганд (EGF) предизвиква хомодимеризация или хетеродимеризация и последващо автофосфорилиране на рецептора. Това, от своя страна, активира ефекторите надолу по веригата, като пътищата RAS-RAF-МЕК-ERK-МАРК и PI3K-AKT-mTOR, които играят роля в клетъчната пролиферация, диференциация и оцеляване.²⁹ Амплификацията на EGFR е честата промяна както в ПКХ, така и в АКХ с честота, варираща между 7 и 28% в различни кохорти.³⁰ Напоследък са разработени много медикаменти, инхибиращи EGFR сигнализацията. Моноклонални антитела, като *cetuximab* и *nimotuzumab*, разпознават извънклетъчната област на EGFR, за да блокират свързването на EGF към рецептора. *Erlotinib* и *gefitinib*, инхибитори с малка молекула, действат върху вътреклетъчната област на рецептора и инхибират вътреклетъчната тирозин-киназна активност. При таргетната терапия с EGFR при КХ трябва да се има предвид лекарствена резистентност, дължаща се на мутации в гени, свързани с EGFR. Например, активиране на пътя JAK/STAT допринася за лекарствена резистентност към *gefitinib*, а *cisurbitacin B*, инхибитор на JAK/STAT сигнализацията, може да се използва в комбинация с *gefitinib* за преодоляване на резистентността и подобряване на ефикасността на лечението. С този вид стратегия могат да се комбинират таргетни лекарства с други методи на лечение.³¹

В допълнение, друга нова технология за EGFR-таргетна терапия е „опаковане“ и „доставка“ на таргетни лекарства до спе-

цифични места в клетките чрез свързване с носители, като липозомни наночастици.³²

Cetuximab. Той е моноклонално анти тяло срещу EGFR. Много проучвания показват, че има място при лечението на КХ, особено когато се комбинира с други терапии. *T. Ruhstaller et al.* съобщават, че добавяне на *cetuximab* към друго лечение (като лечение, химиотерапия и хирургия) може значително да повлияе развитието на локализиран ПКХ.³³ Допълнително *cetuximab* подобрява преживяемостта без прогресия (ПБП) и обща преживяемост (ОП) при пациенти с резектабилен ПКХ без повишаване на токсичността или постоперативна заболяемост. Според доклад на *Huang et al.* при пациенти с ПКХ с висока експресия на EGFR *cetuximab* може не само да подобри преживяемостта, но и да намали рецидивите и метастатичния потенциал на тумора.³⁴ От друга страна, *cetuximab* може да не е от полза за пациенти с ниска експресия на EGFR. Следователно по-нататъшните изследвания върху клиничните ползи от *cetuximab* трябва да се съсредоточат върху пациенти с висока експресия на EGFR.

Panitumumab. Проучване REAL3 тества добавянето на анти-EGFR моноклонално анти тяло *panitumumab* към химиотерапевтичен режим с *epirubicine*, *oxaliplatin* и *capecitabine* при пациенти с КХ, гастрорезофагеална връзка (КГЕВ) или стомашен карцином (СК).³⁵ От 553 пациенти, подлежащи на оценка, 217 (39%) са с КХ. Средната ОП се оказва по-добра при пациенти, лекувани в стандартното рамо в общата популация – 8.8 срещу 11.3 месеца (HR 1.37; 95%CI 1.07-1.76, $p = 0.013$), както и при предварително определената субпопулация от КХ (HR 1.32; 95%CI 0.90-1.94). Не е наблюдавана значима разлика между групите по отношение на ПБП – 1.22 (95%CI 0.98-1.52, $p = 0.068$). Корелативен анализ оценява връзката между експресия на EGFR и резултати за пре-

живяемост при пациенти с налични проби в популацията с намерение за лечение (ИТТ).³⁶ Амплификацията на EGFR (вариация на броя на копията ≥ 2 или ≥ 5) е свързана с по-лоши ПБП и ОП както в изследваната популация, така и в разширен *in silico* анализ, извършен в базата данни на cBioportal. Нещо повече, *panitumumab* няма допълнителна полза в EGFR-амплифицираната популация и данните показват потенциален вреден антагонистичен ефект между анти-EGFR агенти и *epirubicine* заради ускорен преход М-към-G1 в EGFR-амплифицирани тумори.

Gefitinib. Проучването COG включва пациенти с АКХ, ПКХ или КГЕВ, които са получили предишни линии на лечение за неоперабилно или метастатично заболяване.³⁷ *Gefitinib* не успява да демонстрира полза за преживяемост в сравнение с плацебо – средна ОП съответно от 3.73 и 3.67 месеца (HR 0.90; 95%CI 0.74-1.09, $p = 0.293$). Резултатът от ПБП е малко по-дълъг в групата на *gefitinib*, отколкото в рамото на плацебо (HR 0.80; 95%CI 0.66-0.96, $p = 0.020$). При 76% от включените пациенти с налична тъкан за молекулярни анализи EGFR FISH-позитивните тумори демонстрират полза по отношение на ОП и ПБП, докато *KRAS*-, *PIK3CA*- и *BRAF*-мутациите не повлияват резултатите.³⁸ *Xu et al.* проследяват 41 пациенти с напреднал ПКХ, които получават *cisplatin* или *5-fluorouracil* (5-FU) в комбинация с *gefitinib*³⁹ и установяват, че *gefitinib*, комбиниран с лъчелечение и химиотерапия, подобрява преживяемостта и качеството на живот (КнЖ) при пациенти с напреднал ПКХ. Освен това, токсичните ефекти на комбинирана терапия с *gefitinib* включват само токсичност от степен 1 до 3. Като цяло, *gefitinib* се оказва ефективен при лечение на ПКХ и подобрява преживяемостта при напреднала болест, но ефикасността му с други анти-EGFR терапии трябва да бъде допълнително проучена.

Erlotinib, *cetuximab* и *panitumumab* са изследвани в комбинация с химиотерапевтични режими при КХ. *Panitumumab* плюс *irinotecan*, *panitumumab* плюс DCF (*docetaxel* плюс *cisplatin* плюс 5-FU) и *erlotinib* плюс FOLFOX не успяват да демонстрират значима активност при това заболяване.⁴⁰⁻⁴²

Nimotuzumab. Той е напълно рекомбинантно, хуманизирано моноклонално антитяло. Сравнен с *cetuximab*, *nimotuzumab* има по-малка токсичност и по-ниска честота на обрив.⁴³⁻⁴⁵ В сравнение с конвенционална химиотерапия *nimotuzumab* има по-добър ефект при пациенти с ПКХ. Проучванията установяват, че в комбинация с химиотерапия или лъчехимиолечение може да подобри ефикасността при лечение и прогнозата на ПКХ без висока токсичност.⁴⁶

Icotinib. Той е мощен перорален и силно селективен EGFR ТКИ. В популации, съставени от предварително лекувани пациенти с ПКХ със свърхекспресия или амплификация на EGFR, *icotinib* води до степен на обективен отговор (ОО) от 16.7%.⁴⁷ След перорален прием на *icotinib* (250 mg трикратно дневно) пациентите показват повишени средни стойности на ПБП и ОП и това показва активност на медикамента при лекуван напреднал ПКХ със свърхекспресия или генна амплификация на EGFR.⁴⁸

Таргетиране на HER2-пътя

Рецепторът на човешкия епидермален растежен фактор 2 (HER-2), член на семейството на EGFR, е тирозин-киназа, която се локализира в клетъчната мембрана и провежда извънклетъчно-вътреклетъчно сигнализиране за регулиране на клетъчния растеж и диференциация, както и развитието на рак.⁴⁹ Следователно HER-2 е основен таргет за молекулярно базирано лечение на КХ. Понастоящем *trastuzumab* и *lapatinib* са двата основни медикамента, насочени към HER-2.

Trastuzumab. Той е стандартно лечение на първа линия за HER-2-позитивен АКХ, но не всички пациенти отговарят на терапията. Според докладите честотата на отговор (RR) варира от 30% до 60%.⁵⁰,⁵¹ Въз основа на потенциален синергичен ефект във фаза II проучване с едно рамо е приложена комбинация от *trastuzumab*, платина-базиран гублет и *paclitaxel* на 37 пациенти със свръхекспресия или амплификация на HER2 и КХ, КГЕВ или СК.⁵² Комбинацията води до обещаващи резултати по отношение на ПБП – 13.0 месеца и средна ОП – 27.3 месеца, определяйки дизайн на текущо фаза III изпитване, набиращо пациенти с КГЕВ или СК.⁵³

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd). Това е нов антитяло-лекарствен конюгат, състоящ се от хуманизирано антитяло срещу HER2, нов ензимно-разцепващ се линкер и инхибитор на топоизомераза. *Doi et al.* изследват безопасността и поносимостта на T-DXd при пациенти с напреднал СК или КГЕВ и установяват, че може да подобри и контролира развитието на заболяването при повечето пациенти, дори при тумори с ниска експресия на HER2.⁵⁴

Lapatinib. Той е малка молекула, инхибитор на EGFR и HER2. В първична популация за ефикасност, съставена от пациенти с тумори, показващи амплификация на HER2, *lapatinib* не води до подобрене на ОП (HR 0.91; 95%CI 0.73-1.12, $p = 0.349$), но *Guo et al.* съобщава, че комбинация от *lapatinib* и *paclitaxel* има синергичен ефект върху инхибирането на клетъчната пролиферация и значимо намалява инвазията и миграцията на клетки от ПКХ.⁵⁵ Третуирането на клетки от ПКХ с *lapatinib* и *paclitaxel* достоверно повишава апоптозата чрез инхибиране на EGFR- и HER2-фосфорилирането и чрез инактивиране на MAPK- и AKT-сигналните пътища, което предполага, че *lapatinib* може да прояви по-голям антитуморен ефект, ко-

гато се комбинира с *paclitaxel*, в сравнение с монотерапия. В рандомизирано фаза III клинично проучване пациентите с напреднал КХ получават комбинирана терапия с *lapatinib* и СареОх. Резултатите показват, че средната ОП в групата на комбинирана терапия и групата на плацебо е съответно 12.2 и 10.5 месеца, докато ПБП в групите на комбинирана терапия и плацебо е съответно 6.0 и 5.4 месеца. Освен това СОО в групата на комбинирана терапия е значимо по-висок от контролната група – 53% срещу 39%, което предполага, че добавяне на *lapatinib* показва терапевтичен ефект при лечението на АКХ.⁵⁶

Таргетиране на VEGF/VEGFR-пътя

Съдово-ендотелните растежни фактори (VEGF), включително VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и PlGF, са регулатори на ангиогенезата и играят важна роля в пролиферацията и ангиогенезата на васкуларните ендотелни клетки.⁵⁷ По правило VEGF се секретират от тумори или стромални клетки и функционират по автокринен или паракринен начин чрез свързване с VEGFR (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3).⁵⁸ Взаимодействието VEGF/VEGFR може да задейства различни сигнални пътища, като извънклетъчните регулирани протеин кинази 1/2 (ERK1/2) и фосфатидилинозитол 3-киназа/протеин киназа В (PI3K/AKT) пътища, водещи до повишена клетъчна пролиферация, миграция и преживяемост.^{59, 60} Експресията на VEGF е достоверно свързана с прогресията и прогнозата на ЕК⁶¹⁻⁶³, следователно сигналният път на VEGF/VEGFR е мощна цел за лечението на ЕК.

Bevacizumab. Той е моноклонално антитяло, насочено към VEGF-A. Във фаза II-III клинично проучване пациентите с АКХ получават комбинация от *bevacizumab* и химиотерапия, докато контролната група по-

лучава само химиотерапия. Сравнена с контролната, експерименталната група има по-малка 3-годишна ОП (48.1% срещу 50.3%) и е по-вероятно да проявява усложнения при заздравяване на рани. Сред оперираните пациенти честотата на постоперативните анастомозни фистули е по-висока в групата, лекувана с химиотерапия плюс *bevacizumab*.

Ramucirumab. Той е човешко IgG1 моноклонално антитяло, което може специфично да инхибира VEGFR2 и да блокира взаимодействието му с лиганди, като допълнително инхибира ангиогенезата и индуцира апоптоза на туморни клетки.⁶⁴ Фаза II клинично проучване на *ramucirumab* в комбинация с *oxaliplatin* (FOLFOX) за напреднал АКХ или КГЕВ показва, че добавяне на *ramucirumab* към FOLFOX не подобрява значимо средната ПБП, но степента на контрол на болестта (СКБ) е достоверно подобрена.⁶⁵ Проучване RAINBOW е използвано за оценка на ефикасността и безопасността на *paclitaxel* в комбинация с *ramucirumab* при пациенти с напреднал АКХ или КГЕВ, лекувани с химиотерапия.⁶⁶ Резултатите показват, че ОП е значимо по-дълга в групата на комбинирано лечение, отколкото в групата на плацебо плюс *paclitaxel* – съответно 9.6 и 7.4 месеца). В обобщение, *ramucirumab* показва полза за преживяемост при пациенти с напреднал КГЕВ след химиотерапия от първа линия.

Endostar. Това е нов рекомбинантен човешки ендостатин, състоящ се от девет аминокиселинни остатъка, свързани с N-края на ендостатиновия протеин. C-краят съдържа протеолитичен фрагмент от колаген тип XVIII, който обикновено се намира в кръвоносните съдове и епителните базални мембрани. *Endostar* е потвърдено ефективен за потискане на ангиогенезата и туморния растеж.⁶⁷ През 2005 г. *endostar* е одобрен от China Food и администрацията на лекарствата (CFDA) за употреба с *cisplatin* или други химиотерапевтични лекарства за лечение на

гребноклетъчен белодробен карцином.⁶⁸ *Chang et al.* изследват ефекта на *endostar* в комбинация с химиотерапия върху клетъчна линия Еса-109 от ПКХ при мишки и установява, че комбинация от *endostar* и химиотерапия намалява теглото на тумора в сравнение с това на всяко самостоятелно лечение.⁶⁹ В клинично изпитване *Xu et al.* наблюдават 71-годишна жена с ПКХ, която получава химиотерапия плюс *endostar* (3 mg I.V., дни 1-14) с последващо стереотактично телесно лъчелечение (SBRT) от 3300 cGy в 10 фракции. След лечението симптомите на пациентката изчезват и е докладвана ПБП > 8 месеца, което показва, че *endostar* е добър вариант за лечение на ПКХ, в комбинация с химиотерапия и лъчелечение.⁷⁰

Sunitinib. Той е ТКИ с малка молекула, който може селективно да блокира VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, инхибирайки растежа на тумора. Нито монотерапията със *sunitinib*, нито комбинация *sunitinib/paclitaxel* показват по-добри терапевтични резултати в сравнение с историческите контроли. Допълнително *sunitinib* плюс химиотерапия води и до повишена токсичност^{71, 72}

Sorafenib. Той е мултикиназен инхибитор с механизъм, подобен на *sunitinib*, и може селективно да инхибира биологичната активност на VEGFR, за да потисне развитието на тумори. Проучване на *sorafenib* в комбинация с DP (*docetaxel + cisplatin*) за лечение на напреднал КГЕВ показва, че средната ПБП е 5.8 месеца, а средната ОП – 13.6 месеца. Ефектът от този комбиниран режим е приемлив, като неутропения е единствен наблюдаван неблагоприятен ефект.⁷³ Друго фаза II клинично изпитване съобщава, че *sorafenib* инхибира прогресията на напреднал АКХ и КГЕВ с удължена ПБП.⁷⁴

Apatinib. Той е инхибитор с малка молекула, потискащ активността на VEGFR и HER2. В клинично изпитване показва, че може да се използва за лечение на втора или трета линия за напреднал ПКХ.⁷⁵ Фаза II проучване

на първа линия тества *apatinib*, PD-1 инхибитора *camrelizumab* и химиотерапия при ПКХ. Въпреки че данните за преживяемост все още се оценяват, комбинацията показва впечатляващи резултати с 40% СОО, включително и два пълни отговора.⁷⁶ Проучвания на *apatinib*, комбиниран с *docetaxel* за напреднал ПКХ, показват, че комбинирана терапия може да се използва като втора линия или допълнително лечение.⁷⁷ Подобни впечатляващи резултатите има от фаза II проучване, включващо пациенти на първа линия, получаващи *apatinib*, *camrelizumab*, *liposomal paclitaxel* и *nedaplatin*, последвано от поддържащо лечение с *apatinib* и *camrelizumab*.⁷⁸

Anlotinib. Той е малка молекула, която селективно инхибира VEGFR. Във фаза II рандомизирано проучване, включващо пациенти с ПКХ от 13 центъра в Китай, достоверно подобрява ПБП (HR 0.46; 95%CI 0.32-0.66, $p < 0.001$), но няма разлика по отношение на ОП (HR 1.18; 95%CI 0.79-1.75, $p = 0.426$) при ПКХ.⁷⁹ Въз основа на това проучване монотерапия с *anlotinib* е включена във версията от 2019 г. на насоките на Китайското дружество по клинична онкология (CSCO)-ЕС като втора линия лечение за ПКХ.

Таргетиране на HGF/c-Met

Рецепторът на хепатоцитен растежен фактор (с-Met) е таргет на хепатоцитния растежен фактор (HGF). По правило MET се експресира главно в епителните клетки, докато HGF се произвежда и секретира от околните мезенхимни клетки. Рецепторът с-Met е свързано експресирен в АКХ, което е свързано с лоша прогноза.⁸⁰ Множество лекарства, насочени към пътят с-Met/HGF, са в процес на развитие; предотвратяват свързването на HGF и с-Met или директно са насочени към с-Met за последващо инхибиране на сигналния път.

Rilotumumab. Той е хуманизирано моноклонално антитяло, насочено към HGF,

за да инхибира взаимодействието му със с-Met. Изпитвано е във фаза III клинично проучване в комбинация с *epirubicin*, *cisplatin* и *capecitabine* за MET-положителен СК и КГЕВ и показва, че *rilotumumab* не повлиява КГЕВ с MET-позитивна експресия.⁸¹

Obinutuzumab. Той е напълно хуманизирано MET-антитяло, което инхибира свързването на MET към HGF. Резултати от фаза II и фаза III клинични изпитвания на *obinutuzumab* в комбинация с FOLFOX при КГЕВ показват, че не подобрява ПБП при MET-позитивни пациенти. В допълнение към днешна дата изпитвания фаза III също не показват ползи за преживяемост.⁸²

Crizotinib. Той е ТКИ с двойна цел – срещу ALK и с-MET. В широкомащабни клинични проучвания не потвърждава позитивен ефект.

AMG337. Това е инхибитор на MET с малка молекула, който може ефективно да инхибира свързването на с-Met/HGF. Завършени фаза I и II клинични изпитвания потвърждават, че AMG337 показва антитуморна активност при пациенти с АКХ с MET амплификация.^{83, 84}

Други ТКИ с малки молекули, като *telatinib* и *vorinostat*, са в клинични изпитвания в различни фази.

Таргетиране на mTOR-пътя

Серин/треонин протеин киназата е отговорна за регулиране на протеиновия синтез. Дисрегулацията на mTOR-сигнализирането играе решаваща роля в туморогенезата, ангиогенезата, клетъчния растеж и метастазирването. Повишени нива на р-mTOR са свързани с лоша прогноза при ПКХ.

Everolimus. Той е mTOR-инхибитор с отличен антитуморен ефект. Проучванията *in vitro* показват, че в повечето клетки от ПКХ mTOR-пътят е необичайно активиран и *everolimus* самостоятелно или в комбинация с *cisplatin* оказва терапевтично влияние върху тези клетки.

ТАРГЕТИ В СИСТЕМНАТА ТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД ...

Таблица 2. Проучвания за таргетни терапии при метастатичен КХ (Vreghi V, Beck V. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (6): 1522)

Study (Publication Year)	N	Tumor Type(s)	Phase	Treatment Line	Control Arm	Experimental Arm	Molecular Target	Primary Endpoint	mPFS Months	mOS Months
EGFR-targeting agents										
REAL3 (2013)	553 (OC 217)	OC, GEJ, GC	III	First line	EOC	mEOC + Panitumumab	EGFR	OS	6.0 vs. 7.4 HR 1.22 p = 0.07	11.3 vs. 8.8 HR 1.37 p = 0.01
COG (2014)	449 (OC 352)	OC, GEJ	III	Second, third, later lines	Placebo	Gefitinib	EGFR	OS	1.6 vs. 1.2 HR 0.80 p = 0.02	3.7 vs. 3.7 HR 0.90 p = 0.29
POWER (2020)	146 (OC 146)	ESCC	III	First line	CF	CF + Panitumumab	EGFR	OS	5.3 vs. 5.8 HR 1.21 p = 0.29	9.4 vs. 10.2 HR 1.17 p = 0.43
TRIO-013/LOGIC (2016)	487 (OC 20)	EAC, GEJ, GC	III	First line	CAPOX + Placebo	CAPOX + Lapatinib	HER2	OS	6.0 vs. 5.4 HR 0.82 p = 0.038	12.2 vs. 10.5 HR 0.91 p = 0.35
AGIG ATTAX3 (2016)	77 (OC 28)	OC, GEJ, GC	II	First line	DCF	DCF + Panitumumab	EGFR	ORR	6.0 vs. 6.9 HR NR p NR	10.0 vs. 11.7 HR NR p NR
Janjigian Y et al. (2020)	37 (OC 14)	EAC, GEJ, GC	II	First line	/	Trastuzumab + Pembrolizumab + Capecitabine + Oxaliplatin/ Cisplatin	HER2	PFS	13.0	27.3
Yoon H et al. (2018)	18	EAC	II	Second line	/	Irinotecan + Panitumumab	EGFR	ORR	2.9	7.2
Wainberg ZA et al. (2011)	38 (OC 12)	EAC, GEJ	II	First line	/	FOLFOX + Erlotinib	EGFR	ORR	5.5	11.0
Hong MH et al. (2020)	49	ESCC	II	Second, third, later lines	/	Afatinib	EGFR, HER2, HER4	ORR	3.4	6.3
Huang J et al. (2016)	54	ESCC	II	Second, third, later lines	/	Icotinib	EGFR	ORR	1.7	5.0

Study (Publication Year)	N	Tumor Type(s)	Phase	Treatment Line	Control Arm	Experimental Arm	Molecular Target	Primary Endpoint	mPFS Months	mOS Months
Kim HS et al. (2015)	49	ESCC	II	Second, third line	/	Dacomitinib	HER1, HER2, HER4	ORR	3.3	6.4
Iison DH et al. (2011)	30	OC, GEJ	II	First, second line	/	Erlotinib	EGFR	ORR	NR	10.3
Chan JA et al. (2011)	35 (OC 12)	EAC, GEJ, GC	II	Second, third line	/	Cetuximab	EGFR	ORR	1.6	3.1
SWOG 0415 (2010)	55	EAC, GEJ	II	Second line	/	Cetuximab	EGFR	OS	1.8	4.0
Angiogenesis-targeting agents										
ZAMEGA (2019)	64 (EAC 21)	EAC, GEJ, GC	II	First line	FOLFOX + Placebo	FOLFOX + Afibercept	VEGF-A, VEGF-B, PGF	PFS	9.7 vs. 7.4 HR 1.11 p = 0.72	14.5 vs. 18.8 HR 1.24 p = 0.45
Yoon HH et al. (2016)	168 (OC 80)	OC, GEJ, GC	II	First line	FOLFOX + Placebo	FOLFOX + Ramucirumab	VEGFR2	PFS	6.4 vs. 6.7 HR 0.98 p = 0.89	11.7 vs. 11.5 HR 1.08 p = 0.71
Yanwei L et al. (2020)	26 (OC 26)	OC	II	Second, third, later lines	/	Apatinib	VEGFR2	RR	4.6	6.6
ESO-Shanghai 11 (2021)	40 (OC 40)	ESCC	II	Second, third, later lines	/	Apatinib	VEGFR2	PFS	3.8	5.8
Zhang B et al. (2020)	30	ESCC	II	First line	/	Camrelizumab + Liposomal irinotecan + Nedaplatin + Apatinib	VEGFR2	ORR	6.9	19.4
Wu C et al. (2015)	25 (OC 15)	OC, GEJ	II	First, second, third line	/	Sunitinib	VEGFR 1-3, PDGFR	PFS	1.6	3.9
Schmitt JM et al. (2012)	28 (OC 22)	OC, GEJ	II	First, second line	/	Paclitaxel + Sunitinib	VEGFR 1-3, PDGFR	ORR	3.7	7.5

ТАРГЕТИ В СИСТЕМНАТА ТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД ...

Study (Publication Year)	N	Tumor Type(s)	Phase	Treatment Line	Control Arm	Experimental Arm	Molecular Target	Primary Endpoint	mPFS Months	mOS Months
Huang J et al. (2021)	165	ESCC	II	Second, third, later lines	Placebo	Anlotinib	VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR $\alpha\beta$, Ret, c-Kit	PFS	3.0 vs. 1.4 HR 0.46 $p < 0.001$	6.1 vs. 7.2 HR 1.18 $p = 0.426$
Janjigian Y et al. (2015)	34 (OC 23)	ESCC, GEJ	II	Second, third line	/	Sorafenib	VEGFR2, PDGFR, RET, RAF1	PFS	3.6	9.7
Other molecular targets in oesophageal cancers										
MONO (2019)	54 (OC 1)	EAC, GEJ, GC	II	Second, third, later lines	/	Zolbetuximab	CLDN 18.2	ORR	NR	NR
Karasic et al. (2020)	21 (OC 13)	OC, GEJ, GC	II	Second, third, later lines	/	Palbociclib	CDK4/6	ORR	1.8	3.0
PRODIGE-17 (2019)	57 (OC 8)	EAC, GEJ, GC	II	First line	/	FOLFOX + Rilotumumab	HGF	PFS	7.6	11.5
Pant S et al. (2017)	34 (OC 14)	EAC, GEJ, GC	II	First line	/	FOLFOX + Tivantinib	C-MET	ORR	6.1	9.6
Goyal L et al. (2020)	26 (OC 7)	OC, GEJ, GC	II	Second, third line	/	Ganetespib	HSP 90	ORR	2.0	3.1
Wainberg ZA et al. (2015)	45 (OC 11)	EAC, GEJ, GC	II	Second, third line	/	Everolimus	mTOR	DCR	1.8	3.4
Eatock MM et al. (2013)	171 (OC 30)	EAC, GEJ, GC	II	First line	Cisplatin + Capecitabine + Placebo	Cisplatin + Capecitabine + Trebananib	Angiotensins 1/2	PFS	4.2 vs. 5.2 HR 0.99 $p = 0.96$	9.1 vs. 12.8 NR NR

Абривиатури. CDK: cyclin-dependent kinase; CF: cisplatin + 5-fluorouracil; CLDN 18.2: claudin 18.2; DCF: docetaxel + cisplatin + fluorouracil; EAC: oesophageal adenocarcinoma; EGFR: epidermal growth factor receptor; EOC: epirubicin + oxaliplatin + capecitabine; ESCC: oesophageal squamous cell carcinoma; GEJ: gastro-oesophageal junction; GC: gastric cancer; HER1-4: human epidermal growth factor receptor 1-4; HGF: hepatocyte growth factor; HR: hazard ratio; HSP: heat shock protein; (m)OS: (median) overall survival; (m)PFS: (median) progression-free survival; mTOR: mammalian target of rapamycin; NR: not reported; PDGFR: platelet-derived growth factor; PGF: placental growth factor; RT: radiation therapy; VEGF: vascular endothelial growth factor; VEGFR1-3: vascular endothelial growth factor receptor 1-3.

Таргетна терапия за гружи пътища

Рецептор-2 на фибробластния растежен фактор (FGFR2), член на семейство RTK, регулира клетъчната пролиферация и ангиогенезата и се усилва при 4-10% от КХ и СК.⁷⁶

Фосфатидилинозитол 3-киназата (PI3K) е липидна киназа, която може да регулира растежа, пролиферацията и миграцията на туморни клетки. Според анализ на пациенти с ПКХ от базата данни на TCGA наблюдава се аномална експресия на PI3K в ПКХ и това може да повлияе на преживяемостта.⁸⁵ И двата протеина се очаква да бъдат потенциални терапевтични цели за ПКХ.

Клаудините са трансмембранни протеини, участващи в структурата на плътни връзки, и са основни компоненти на взаимодействието епителни-ендотелни клетки.⁸⁶ Промените в експресията на клаудин имат връзка с канцерогенезата и е в съответствие с дисрегулацията на тесните връзки, за която се смята, че се случва по време на развитието на тумора.⁸⁷ В семейството на клаудините *claudin 18* (CLDN 18) е силно експресиран в здрава и туморна стомашна тъкан, особено изоформата му 18.2 (CLDN 18.2).⁸⁸

Zolbetixumab. Той е ново антитяло, насочено към CLDN 18.2. Тестван е във фаза II проучване, включващо пациенти с АКХ, КГЕВ и СК, експресиращи CLDN 18.2.⁸⁹ *Zolbetixumab* показва антитуморна активност със СОО от 9% в различни кохорти на дозиране. Въпреки че само един пациент с АКХ е включен в проучването, клиничните изпитвания, тестващи комбинации със *zolbetixumab*, продължават при КХ.⁹⁰

Епигенетично насочена терапия

Инхибитори на ДНК-метилтрансфераза. Те регулират ДНК-метирането, гените им често са силно експресирани в туморни тъкани и по този начин те могат да бъдат полезни мишени за туморна терапия. 5-азацитидин и децитабин са съответно нуклеозиден аналог и негово дезокси производно; тези молекули могат да се метаболлизират *in vivo*, за да образуват дезоксинуклеозид трифосфат, който замества цитозина по време на ДНК-репликация и блокира действието на ДНК-метилтрансферазите. Във фаза I клинично проучване пациенти с напреднал КХ и СК са лекувани с неоаглювантен режим ЕОХ (*epirubicine, oxaliplatin* и *capecitabine*) и получават петфазова подкожна инжекция с *azacytidine* преди химиотерапия. Резултатите показват, че *azacytidine* може да подобри ефикасността на химиотерапията.⁹¹

Инхибитори на хистонови модификации. Те включват инхибитори на хистон-деацетилаза (HDACis), инхибитори на хистон-метилтрансфераза (HMTis), инхибитори на хистон-деметилаза (HDMis) и инхибитори на хистон-ацетилтрансфераза (HATis). Някои HDACis, включително *vorinostat, romidepsin, belinostat* и *panobinostat*, са одобрени от FDA и се използват предимно за лечение на лимфом и миелом.⁹² Понастоящем има ограничени проучвания за ефективността на инхибиторите на хистонова модификация върху КХ.

Имунотерапия

В допълнение към таргетирането на вътрешната сигнализация в раковите клетки, имунотерапията, като стратегия за повишаване на ефикасността и специфичността на имунните клетки за потискане

на прогресията на рака, е гореща изследователска област.

PD-1/PD-L1-таргетна терапия. Пътят на протеина на програмирана клетъчна смърт 1 (PD-1) се счита за важен инхибиторен механизъм, който модулира Т-клетъчната недостатъчност. След монотерапия с *pembrolizumab* при пациенти с ПКХ и АКХ във фаза II клинично проучване KEYNOTE-180 медианата на ОП е 5.8 месеца, а СОО при ПКХ и АКХ е съответно 14.3% и 5.2%. Освен това, СОО на PD-L1-позитивни пациенти е по-висок от PD-L1-отрицателните пациенти – съответно 13.8% и 6.3%⁸⁷, предполагащо, че лечението с *pembrolizumab* е ефективно за PD-L1-позитивен ПКХ. Поради това FDA одобри *pembrolizumab* като опция за лечение от втора линия за PD-L1-положителни пациенти с напреднал ПКХ. В допълнение, комбиниране на *pembrolizumab* с химиотерапевтиците *paclitaxel* и *oxaliplatin* е проучвано при пациенти с ПКХ или АКХ. При 749 пациенти, включени в проучването KEYNOTE-590, комбинацията *pembrolizumab* плюс химиотерапия срещу плацебо плюс химиотерапия показва полза за ОП и ПБП при всички рандомизирани пациенти – съответно HR 0.73; 95%CI 0.62-0.86, $p < 0.0001$ и HR 0.65; 95%CI 0.55-0.760, $p < 0.0001$, и при пациенти с АКХ, ПКХ или КГЕВ при PD-L1 CPS ≥ 10 – съответно HR 0.62; 95%CI 0.49-0.78, $p < 0.0001$ и HR 0.51; 95%CI 0.41-0.65, $p < 0.0001$. Резултатите от това проучване доведе до одобрение от ЕМА за лечение на първа линия при пациенти с локално напреднал неоперабилен или метастатичен КХ или HER-2 отрицателен КГЕВ при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS ≥ 10 .

Проучване Checkmate-649 тества подобна стратегия, сравнявайки рамо с химиотерапия плюс *nivolumab*, рамо с *nivolumab* плюс *ipilimumab* и рамо със самостоятелна химиотерапия при пациенти с напреднал КХ, КГЕВ и СК.⁹³ Изпитването има за цел

да демонстрира превъзходство по отношение на ОП и ПБП на химиотерапия плюс *nivolumab* срещу самостоятелна химиотерапия в популация с CPS ≥ 5 . При 955 пациенти с CPS ≥ 5 групата с химиотерапия плюс имунотерапия превъзхожда самостоятелна химиотерапия със средна ОП от 14.1 срещу 11.1 месеца (HR 0.71; 95%CI 0.59-0.86, $p < 0.0001$) и средна ПБП от 7.7 срещу 6.0 месеца (HR 0.68; 95%CI 0.56-0.81, $p < 0.0001$). Пациентите с КХ представляват само 12% от включената популация.

Сред малкото проучвания, включващи само специфичен подтип на КХ, фаза III проучване CheckMate-648 с три рамена рандомизира пациенти с ПКХ, независимо от статус на PD-L1, на *cisplatin* плюс 5-FU плюс *nivolumab*; *cisplatin* плюс 5-FU или *nivolumab* плюс *ipilimumab*.⁹⁴ Първичните крайни цели са оценени само при пациенти с PD-L1, равен или по-висок от 1%. От общо 970 пациенти 49% имат PD-L1, равен или повече от 1%. Рамото на химиотерапия плюс имунотерапия показва значимо превъзходство по отношение на ОП (HR 0.54; 95%CI 0.37-0.80, $p < 0.0001$) и ПБП (HR 0.65; 95%CI 0.46-0.92, $p = 0.0023$) срещу самостоятелна химиотерапия, докато рамото със самостоятелна имунотерапия показва превъзходство само по отношение на ОП (HR 0.64; 95%CI 0.46-0.90, $p = 0.001$).

Имунните чекпойнт инхибитори навлязоха също и в по-късни линии на лечение при КХ, главно ограничени до ПКХ. Проучването KEYNOTE-181 демонстрира превъзходството на *pembrolizumab* срещу избрани от изследователя стандартни химиотерапевтични схеми (*paclitaxel*, *docetaxel* или *irinotecan*) на втора линия при ПКХ, АКХ или КГЕВ с CPS ≥ 10 .⁹⁵ От общо 628 включени пациенти 35% имат CPS ≥ 10 и в тази популация средната ОП е значимо по-дълга в групата, получаваща *pembrolizumab*, срещу стандартна химиотерапия (HR 0.69; 95%CI

0.52-0.93, $p = 0.0074$). При анализ на подгрупа с $CPS \geq 10$ предимството остава значимо само за пациенти с ПКХ, което доведе до одобрението на *pembrolizumab* от FDA за пациенти с ПКХ с $CPS \geq 10$, прогресиращ след една или повече предишни линии на системно лечение.

Nivolumab също се оказва ефективен след първа линия при ПКХ, показвайки превъзходство пред *paclitaxel* или *docetaxel* по отношение на ОП (HR 0.77; 95%CI 0.62-0.96, $p = 0.019$) при лекувани преди това пациенти, включени в проучване ATRACTION-3.⁹⁶ Благодарение на неговите резултати *paclitaxel*, *nivolumab* е одобрен от FDA за пациенти с ПКХ, получавали преди това лечение, базирано на платина и флуоропиримидин⁹⁷

Camrelizumab е проучен във фаза III клинично изпитване за лечение на ПКХ, което показва, че монотерапия може достоверно да удължи преживяемостта на пациенти с напреднал или метастатичен ПСХ, неповлиян от химиотерапия на първа линия. Тези резултати означават, че *camrelizumab* вероятно ще бъде одобрен за лечение на ПКХ.

CTLA4-таргетна терапия. *Tremelimumab* е напълно хуманизирано моноклонално антитяло срещу CTLA4, разработено да имитира IgG2, което може да сведе до минимум активирането на комплемента и да намали риска от цитокинова буря. Във фаза II проучване COO на *tremelimumab* като лечение на втора линия при метастатичен АКХ е само 5% и с полза за контрол на заболяването при малък брой пациенти.⁹⁸

ТИМ-3-таргетна терапия. Т-клетъчният имуноглобулинов домейн и муциновият домейн-3 (ТИМ-3) имат важни изследователски перспективи. За разлика от други имунни чекпойнт инхибитори, ТИМ-3 не се експресира във всички видове Т клетки, а по-скоро в CD4+ Т-хелперни клетки и CD8+ цитотоксични Т-лимфоцити, упражнявайки значителни инхибиторни ефекти върху имуноком-

петентността на Т-клетките. Активиран от галектин-9, ТИМ-3 потиска ефекторните Т-клетки, намалявайки имунния отговор. Допълнително ТИМ-3 играе значителна роля в имунните ефекти на Т-клетките.⁹⁹ *Zhao et al.* използват имунохистохимия за откриване на нива на ТИМ-3- и PD-1-експресия върху CD8+ тумор-инфилтриращи лимфоцити (TIL) в ПКХ и анализират връзката между клинично-патологичните характеристики, клиничните резултати и експресията на ТИМ-3.¹⁰⁰ Те откриват, че положителната ТИМ-3 експресия корелира с PD-1-позитивност и висока плътност на CD8+ TIL, което е съществен фактор, влияещ върху преживяемостта без рецидив (ПБР) и ОП при ПКХ. Допълнително комбинацията от ТИМ-3- и PD-1-експресия или плътност на CD8+ TIL може да се използва за стратифициране на пациенти с ПКХ в групи с различна прогноза. Независимо от това, характеристиките и прогностичната стойност на ТИМ-3 при ПСХ все още са несигурни и няма лекарство, насочено към ТИМ-3.

LAG-3-таргетна терапия. Доказано е, че ген-3 на лимфоцитно активиране (*LAG-3*) е важна контролна точка в антитуморния имунитет. Той се експресира върху TILs, клетки естествени убийци (NK) и В-клетки.¹⁰¹ *Zhang et al.* анализират експресията на LAG-3, CD4 и CD8 в 287 тъкани от ПКХ и откриват, че висока LAG-3-експресия корелира с по-висок процент на преживяемост.¹⁰² Допълнително LAG-3 е независим предиктор за преживяемост, което показва, че може да се превърне в прогностичен имуногенен маркер при ПКХ. Въпреки това, няма съобщения за лекарства, насочени към LAG-3, при лечение на КХ.

TIGIT-таргетна терапия. Т-клетъчният Ig и ITIM-домейн (TIGIT) е член на суперсемейството на имуноглобулините.^{103, 104} Неговата експресия може да инхибира имунния отговор на NK-клетки, което позволява на туморните клетки да избегнат техните

ефекти. Затова TIGIT е важна и достойна цел за имуноterapia на КХ чрез инхибиране на TIGIT като потенциална имунотерапевтична стратегия.^{105, 106} В клинични проучвания са изпитвани различни анти-TIGIT антитела, като *tiragolumab* и *mAb-7*. Въпреки това, не са докладвани данни за прилагане на анти-TIGIT антитела при КХ.

Микробиома-насочена терапия

Съществува жизненоважна връзка между промените в микробиома и развитието на езофагеални или стомашночревни тумори.¹⁰⁷ Чревната микробиота от горна част на храносмилателния тракт може да взаимодейства с туморната микросреда и да позволи поява и развитие на КХ. Туморите засягат чревната микробиота чрез намаляване на броя и разнообразието от видове във флората на лигавицата на хранопровода, както и чрез промяна на доминиращата микрофлора. *Porphyromonas gingivalis* (PG) е орален патоген, свързан със степен на диференциация на ПКХ и метастази в лимфни възли, но механизмът, чрез който той засяга ПКХ, не е ясен.¹⁰⁸ Предстои да се изяснят връзките между компонентите на микробната екосистема, като PG и КХ. Освен това трябва да се извършат допълнителни изследвания, разработващи нови методи за лечение.

Баскет- и агностични проучвания за тумори, свързани с КХ

Sacituzumab govitecan (IMMU-132) принадлежи към класа на антитяло-лекарствените конюгати.¹⁰⁹ Фаза I/II баскет-изпитването IMMU-132-01 тества IMMU-132 при 495 пациенти с няколко вида тумори, получили поне едно предишно лечение.¹¹⁰ При 19 (3.8%) включени пациенти с КХ (АКХ или

ПКХ), IMMU-132 води до СОО от 5.3%, с един частичен и без пълен отговор. Ограничената ефикасност на IMMU-132 при карциноми на стомашно-чревния тракт се обяснява с предишно излагане на инхибитори на топоизомераза I като *irinotecan* – хипотеза, която не е доказана в проучването IMMU-132-01, тъй като данните за предишни лечения не са били публикувани.

Докато процесът на разработване на лекарства в онкологията традиционно е специфичен за типа тумор, през последните години се появяват някои тумор-агностични (т.е. независими от хистологичния тип тумор) лечения. Най-чест тумор-агностичен биомаркер е микросателитна нестабилност/дефицит на несъответствие (MSI/dMMR), който се използва ефективно за подбор на пациенти с чувствителност към анти-PD1/PD-L1-инхибитори.¹¹¹ Разпространението на този дефицит е драстично различно между АКХ и ПКХ и, както се описва по-горе, MSI/dMMR статусът не е единствен биомаркер, предсказващ ефикасността на имунни чекпойнт инхибитори при КХ.¹¹²

Впечатляващи резултати са получени с тумор-агностични лечения, насочени към сливания на невротропната тропомиозин рецепторна киназа (NTRK). При КХ се съобщава, че разпространението на NTRK-сливания е 0.24%, което прави този биомаркер с ограничена възможност за лечение.¹¹³

Бъдещи насоки: фокус върху PI3K-АКТ-пътя

Промените в PI3K-АКТ-mTOR-пътя са чести при КХ: 10% от туморите демонстрират PIK3CA мутации, 23% – PIK3CA амплификации, 10% – PIK3CB амплификации и 3% – АКТ мутации.¹¹⁴ От друга страна, фосфорилирането на протеин Акт, един от механизмите, водещи до активиране на

пътя, показва определено по-висока експресия в ПКХ, отколкото в съответна нормална тъкан (90.4% срещу 27.7%)¹¹⁵, подкрепяйки уместността на този път в туморното развитие. Пътят PI3K-AKT-mTOR контролира процеси, участващи в клетъчния растеж, метаболизма, пролиферацията и оцеляването, и е сред най-често нерегулираните сигнални пътища при човешки карцином.^{116, 117} Въпреки че фармакологичното инхибиране на mTOR при АКХ досега е довело до ограничена клинична полза, съществуват доказателства относно потенциалния антитуморен ефект от таргетиране на PI3K-AKT-mTOR-пътя в предклинични модели на ПКХ чрез директно инхибиране или чрез потискането на цели нагоре по веригата. Самата АКТ е потенциална цел при ПКХ, както се вижда от ефекта на фармакологичното му инхибиране в клетъчни линии и *in vivo*.^{118, 119} Във фаза Ib/II изпитване се тества *alpelisib* в комбинация с анти-HER3-инхибитора *LJM716* при пациенти с лекуван ПКХ.¹²⁰

Заклучение

Откриването на ефективни лечения за КХ е незадоволена нужда в онкологията, отразяваща се в лоша прогноза при пациенти с неоперабилно и метастатично заболяване. Неотдавнашното въвеждане на имунни чекпойнт инхибитори революционизира терапевтичния пейзаж и ще повлияе значително върху продължителността на живота, докато разработването на таргетни лечения все още изостава. Въпреки че се очаква дизайнът на терапии, насочени към специфични промени, да се възползва от продължаващите усилия за усъвършенстване на молекулярната характеристика, сложността на това заболяване поставя нови предизвикателства за преодоляване. На първо място, КХ не може да се счита за едно цяло, а по-скоро за набор от заболявания, различаващи се от хис-

тологична (ПКХ срещу АКХ) и молекулярна гледна точка^{121, 122} Въпреки че повечето клинични изпитвания понастоящем включват всички пациенти с КХ, ще трябва да се вземе предвид междутуморната хетерогенност, за да се постигне ефективно разработване на лекарства. Второ, хетерогенността на КХ е очевидна не само на интер-, но и на интра-туморно ниво.¹²³ Интра-туморната хетерогенност ограничава ефективността на леченията, насочени към единична молекулярна промяна, поради наличие на туморни клонове, зависещи от алтернативни пътища на развитие.¹²⁴ Комбинирането на лечения представлява потенциален метод за заобикаляне на този проблем, но същевременно изисква да се намали токсичността.¹²⁵ По-задълбочено характеризирани на КХ чрез използване на едноклетъчни омикс и пространствени транскриптомикс със сигурност ще предостави важни данни за интра-туморната хетерогенност, биологията на субклонингите, техните взаимодействия, както и за ролята на средата в туморната биология.¹²⁶ Например, едноклетъчно РНК-секвениране показва висока експресия на *lymphocyte activating 3* (LAG3) в NKT/CD8+ Т-клетки в проби от ПКХ, подкрепяйки потенциална роля за анти-LAG3 лечения (нов клас имунни чекпойнт инхибитори).¹²⁶ Това ниво на детайлизиране ще бъде от решаващо значение за проектиране на ефективни таргетни терапии в бъдеще. Задълбочаването на разбирането за молекулярните механизми, които са в основата на развитието на АКХ и ПКХ, предлага нови цели за молекулярно насочени лечения. Непрестанните усилия за използване на молекулярните механизми на развитие на рака ще доведат до значителни промени в терапевтичните възможности при КХ, с надеждата за драматично увеличаване на продължителността на живот.

Аумература

1. Arnold M, Ferlay J, Henegouwen MIVB, et al. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut* 2020; 69 (9): 1564-1571
2. Abnet CC, Arnold M, Wei W-Q. Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 360-373
3. Tran GD, Sun X-D, Abnet CC, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer* 2005; 113: 456-463
4. Umar SB, Fleischer D. Esophageal cancer: Epidemiology, pathogenesis and prevention. *Nat Clin Pr Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 517-526
5. Umar SB, Fleischer D. Esophageal cancer: Epidemiology, pathogenesis and prevention. *Nat Clin Pr Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 517-526
6. Castellsagué X, Muñozmúnoz N, de Stefani E, et al. Influence of mate drinking, hot beverages and diet on esophageal cancer risk in South America. *Int J Cancer* 2000; 88: 658-664
7. Coleman HG, Xie S-H, Lagergren J. The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 390-405
8. National Comprehensive Cancer Network Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 4.2021). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
9. Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 360-373
10. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg* 2018; 41: 210-215
11. Fatehi Hassanabad A, Chehade R, Breadner D, Raphael J. Esophageal carcinoma: Towards targeted therapies. *Cell Oncol* 2020; 43: 195-209
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424
13. SEER Cancer Stat Facts: Esophageal Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html> (National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2020)
14. Abdo J, Agrawal DK, Mittal SK. "Targeted" chemotherapy for esophageal cancer. *Front Oncol* 2027; 7. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00063>
15. The Cancer Genome Atlas Research Network Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 2017; 541: 169-175
16. Liu F, Li X, Liu S, et al. Genomic profiling of esophageal squamous cell carcinoma to reveal actionable genetic alterations. *J Clin Oncol* 2021; 39: e16042
17. Carr T, McEwen R, Dougherty B, et al. Defining actionable mutations for oncology therapeutic development. *Nat Cancer* 2016; 16: 319-329
18. Zehir A, Benayed R, Shah R, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017; 23: 703-713
19. Liu W, Xie L, He Y-H, et al. Large-scale and high-resolution mass spectrometry-based proteomics profiling defines molecular subtypes of esophageal cancer for therapeutic targeting. *Nat Commun* 2021; 12: 1-18
20. Liu M, An H, Zhang Y, et al. Molecular analysis of Chinese oesophageal squamous cell carcinoma identifies novel subtypes associated with distinct clinical outcomes. *EBioMedicine* 2020; 57: 102831
21. Hazawa M, Lin D-C, Handral H, et al. ZNF750 is a lineage-specific tumour suppressor in squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2017; 36: 2243-2254
22. Natsuzaka M, Whelan KA, Kagawa S, et al. Interplay between Notch1 and Notch3 promotes EMT and tumor initiation in squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2017; 8: 1-16
23. Liu M, An H, Zhang Y, et al. Molecular analysis of Chinese oesophageal squamous cell carcinoma identifies novel subtypes associated with distinct clinical outcomes. *EBioMedicine* 2020; 57: 102831. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102831
24. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1350-1356
25. Lin D-C, Dinh H, Xie J-J, et al. Identification of distinct mutational patterns and new driver genes in oesophageal squamous cell carcinomas and adenocarcinomas. *Gut* 2017; 67: 1769-1779
26. Secrier M, Li X, De Silva N, et al. Mutational signatures in esophageal adenocarcinoma define etiologically distinct subgroups with therapeutic relevance. *Nat Genet* 2016; 48: 1131-1141

27. Secrier M, Li X, De Silva N, et al. Mutational signatures in esophageal adenocarcinoma define etiologically distinct subgroups with therapeutic relevance. *Nat Genet* 2016; 48: 1131-1141
28. Murugaesu N, Wilson GA, Birkbak N, et al. Tracking the genomic evolution of esophageal adenocarcinoma through neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Discov* 2015; 5: 821-831
29. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358: 1160-1174
30. Zhou J, Wu Z, Wong G, et al. CDK4/6 or MAPK blockade enhances efficacy of EGFR inhibition in oesophageal squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2017; 8: 13897
31. Yar Saglam AS, Alp E, Elmazoglu Z, Menevse S. Treatment with cucurbitacin B alone and in combination with gefitinib induces cell cycle inhibition and apoptosis via EGFR and JAK/STAT pathway in human colorectal cancer cell lines. *Hum Exp Toxicol* 2016; 35: 526-543
32. Mahmood MQ, Shukla SD, Dua K, Shastri MD. The role of epidermal growth factor receptor in the management of gastrointestinal carcinomas: present status and future perspectives. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 2314-2320
33. Ruhstaller T, Thuss-Patience P, Hayos S, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: A randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). *Ann Oncol* 2018; 29: 1386-1393
34. Huang ZH, Ma X-W, Zhang J, et al. Cetuximab for esophageal cancer: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2018; 18: 1170
35. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): A randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 481-489
36. Smyth EC, Vlachogiannis G, Hedayat S, et al. EGFR amplification and outcome in a randomised phase III trial of chemotherapy alone or chemotherapy plus panitumumab for advanced gastro-oesophageal cancers. *Gut* 2021; 70: 1632-1641
37. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby J, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): A phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 894-904
38. Petty RD, Dahle-Smith A, Stevenson DAJ, et al. Gefitinib and EGFR gene copy number aberrations in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2279-2287
39. Xu Y, Xie Z, Shi Y, et al. Gefitinib single drug in treatment of advanced esophageal cancer. *J Cancer Res Therapeut* 2016; 12: C295-C297
40. A Wainberg Z, Lin L-S, Dicarolo B, et al. Phase II trial of modified FOLFOX6 and erlotinib in patients with metastatic or advanced adenocarcinoma of the oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Br J Cancer* 2011; 105: 760-765
41. Yoon H, Karapetyan L, Choudhary A, et al. Phase II study of irinotecan plus panitumumab as second-line therapy for patients with advanced esophageal adenocarcinoma. *Oncologist* 2018; 23: 1004-e102.
42. Price TJ, A Ferraro D, Wong N, et al. Panitumumab added to docetaxel, cisplatin and fluoropyrimidine in oesophagogastric cancer: ATTX3 phase II trial. *Br J Cancer* 2016; 114: 505-509
43. Okamoto W, Yoshino T, Takahashi T, et al. A phase I, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of nimotuzumab in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72: 1063-1071
44. Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005; 10: 345-356
45. Allan DG. Nimotuzumab: evidence of clinical benefit without rash. *Oncologist* 2005; 10: 760-761
46. Han X, Lu N, Pan Y, Xu J. Nimotuzumab combined with chemotherapy is a promising treatment for locally advanced and metastatic esophageal cancer. *Med Sci Monit* 2017; 23: 412-418
47. Kim HS, Kim S-M, Kim H, et al. Phase II clinical and exploratory biomarker study of dacomitinib in recurrent and/or metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2015; 6: 44971-44984
48. Huang J, Fan Q, Lu P, et al. Icotinib in patients with pretreated advanced esophageal squamous cell carcinoma with EGFR overexpression or EGFR gene amplification: a single-arm, multicenter phase 2 study. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 910-917

ТАРГЕТИ В СИСТЕМНАТА ТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД ...

49. Wild CP, Hardie LJ. Reflux, Barrett's oesophagus and adenocarcinoma: Burning questions. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 676-684
50. Kurokawa Y, Sugimoto N, Miwa H, et al. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1). *Br J Cancer* 2014; 110: 1163-1168
51. Davidson M, Starling N. Trastuzumab in the management of gastroesophageal cancer: patient selection and perspectives. *OncoTargets Ther* 2016; 9: 7235-7245
52. Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: An open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 821-831
53. National Library of Medicine (U.S.) Pembrolizumab/placebo plus trastuzumab plus chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2+) advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (MK-3475-811/KEYNOTE-811). Identifier NCT03615326. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03615326>.
54. Doi T, Shitara K, Naito Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1512-1522
55. Guo X-F, Li S-S, Zhu X-F, et al. Lapatinib in combination with paclitaxel plays synergistic antitumor effects on esophageal squamous cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 82: 383-394
56. Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC-a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 443-451
57. Roskoski R, Jr. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62: 179-213
58. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25: 581-611
59. Chrzanowska-Wodnicka M, Kraus AE, Gale D, et al. Defective angiogenesis, endothelial migration, proliferation, and MAPK signaling in Rap1b-deficient mice. *Blood* 2008; 111: 2647-2656
60. Olsson A K, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling-in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 359-371
61. Xu WW, Li B, Cheung AL. The potential of targeted antiangiogenesis therapies in the treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Cancer* 2015; 5: 79-88
62. Kozłowski M, Kowalczyk O, Milewski R, et al. Serum vascular endothelial growth factors C and D in patients with oesophageal cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2010; 38: 260-267
63. McDonnell CO, Harmey JH, Bouchier-Hayes, et al. Effect of multimodality therapy on circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with oesophageal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 1105-1109
64. Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010; 28: 780-787
65. Yoon HH, Bendell JC, Braithe FS, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 2196-2203
66. Wilke H, Muro K, van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224-1235
67. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88: 277-285
68. Ling Y, Yang Y, Lu N, et al. Endostar, a novel recombinant human endostatin, exerts antiangiogenic effect via blocking VEGF-induced tyrosine phosphorylation of KDR/Flk-1 of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361: 79-84

69. Chang L, Guo F, Lv Y, et al. The inhibitory effects of Endostar combined with chemotherapy on human esophageal squamous cell carcinoma xenograft in mice. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 669-673
70. Xu M, Huang H, Xiong Y, et al. Combined chemotherapy plus endostar with sequential stereotactic radiotherapy as salvage treatment for recurrent esophageal cancer with severe dyspnea: a case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2014; 8: 291-294
71. Schmitt JM, Sommers SR, Fisher W, et al. Sunitinib plus paclitaxel in patients with advanced esophageal cancer: A phase II study from the Hoosier Oncology Groupe. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 760-763
72. Wu C, Mikhail S, Wei L, et al. A phase II and pharmacodynamic study of sunitinib in relapsed/refractory oesophageal and gastro-oesophageal cancers. *Br J Cancer* 2015; 113: 220-225
73. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, et al. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2947
74. Janjigian YY, Vakiani E, Ku GY, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with chemotherapy refractory metastatic esophageal and gastroesophageal (GE) junction cancer. *PLoS ONE* 2015; 10: e0134731
75. Li J, Wang L. Efficacy and safety of apatinib treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma. *OncoTargets Ther* 2017; 10: 3965-3969
76. Zhang B, Qi L, Wang X, et al. Phase 2 study of camrelizumab (anti-PD-1 antibody) combined with apatinib and chemotherapy for the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 4033
77. Li J, Jia Y, Gao Y, et al. Clinical efficacy and survival analysis of apatinib combined with docetaxel in advanced esophageal cancer. *OncoTargets Ther* 2019; 12: 2577-2583
78. Zhang B, Qi L, Wang X, et al. Phase II clinical trial using camrelizumab combined with apatinib and chemotherapy as the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Commun* 2020; 40: 711-720
79. Huang J, Xiao J, Fang WL, et al. Anlotinib for previously treated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A double-blind randomized phase 2 trial. *Cancer Med* 2021; 10: 1681-1689
80. Creemers A, Ebbing EA, Pelgrim TC, et al. A systematic review and meta-analysis of prognostic biomarkers in resectable esophageal adenocarcinomas. *Sci Rep* 2018; 8: 1-11
81. Catenacci DV, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1467-1482
82. Shah MA, Bang Y-J, Lordick F, et al. METGastric: a phase III study of onartuzumab plus mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative (HER2-) and MET-positive (MET.) adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (GEC). *J Clin Oncol* 2015; 33: 4012
83. Hong DS, LoRusso P, Hamid O, et al. Phase I study of AMG 337, a highly selective small-molecule MET inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 2403-2413
84. Van Cutsem E, Karaszewska B, Kang Y-K, et al. A multicenter phase II study of AMG 337 in patients with MET-amplified gastric/gastroesophageal junction/esophageal adenocarcinoma and other MET-amplified solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 2414-2423
85. Wang S-Q, Wang X, Zheng K, et al. Simultaneous targeting PI3K and PERK pathways promotes cell death and improves the clinical prognosis in esophageal squamous carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 493: 534-541
86. Tsukita S, Tanaka H, Tamura A. The claudins: From tight junctions to biological systems. *Trends Biochem Sci* 2019; 44: 141-152
87. Morin PJ. Claudin proteins in human cancer: Promising new targets for diagnosis and therapy. *Cancer Res* 2005; 65: 9603-9606
88. Coati I, Lotz G, Fanelli GN, et al. Claudin-18 expression in oesophagogastric adenocarcinomas: A tissue microarray study of 523 molecularly profiled cases. *Br J Cancer* 2019; 121: 257-263
89. Türeci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: The MONO study. *Ann Oncol* 2019; 30: 1487-1495

ТАРГЕТИ В СИСТЕМНАТА ТЕРАПИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД ...

90. National Library of Medicine (U.S.) Safety and activity of IMAB362 in combination with zoledronic acid and interleukin-2 in CLDN18.2-positive gastric cancer (PILOT). Identifier NCT01671774. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01671774>
91. Schneider BJ, Shah MA, Klute K, et al. Phase I study of epigenetic priming with azacitidine prior to standard neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable gastric and esophageal adenocarcinoma: evidence of tumor hypomethylation as an indicator of major histopathologic response. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2673-2680
92. Wong M, Tee AEL, Milazzo G, et al. The histone methyltransferase DOT1L promotes neuroblastoma by regulating gene transcription. *Cancer Res* 2017; 77: 2522-2533
93. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 27-40
94. Chau I, Doki Y, Ajani JA, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. *J Clin Oncol* 2021; 39: LBA4001
95. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 4138-4148
96. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1506-1517
97. The Cancer Genome Atlas Research Network Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 2017; 541: 169-175
98. Ralph C, Elkord E, Burt DJ, et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: A phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1662-1672
99. Romero D. PD-1 says goodbye, TIM-3 says hello. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 203-203
100. Zhao Y, Chen D, Wang W, et al. Significance of TIM-3 expression in resected esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2020; 109: 1551-1557
101. Kisielow M, Kisielow J, Capoferri-Sollami, et al. Expression of lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) on B cells is induced by T cells. *Eur J Immunol* 2005; 35: 2081-2088
102. Zhang Y, Liu Y-D, Luo Y-L, et al. Prognostic value of lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) expression in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer* 2018; 9: 4287-4293
103. Dougall WC, Kurtulus S, Smyth MJ, et al. TIGIT and CD96: new checkpoint receptor targets for cancer immunotherapy. *Immunol Rev* 2017; 276: 112-120
104. Yu X, Harden K, Gonzalez LC, et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 48-57
105. Stanietsky N, Simic H, Arapovic J, et al. The interaction of TIGIT with PVR and PVRL2 inhibits human NK cell cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 17858-17863
106. Johnston RJ, Comps-Agrar L, Hackney J, et al. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function. *Cancer Cell* 2014; 26: 923-937
107. Rajagopala SV, Vashee S, Oldfield LM, et al. The human microbiome and cancer. *Cancer Prev Res* 2017; 10: 226-234
108. Gao S, Li S, Ma Z, et al. Presence of Porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. *Infect Agents Cancer* 2016; 11: 3
109. Birrer MJ, Moore KN, Betella I, et al. Antibody-drug conjugate-based therapeutics: State of the science. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2019; 111: 538-549
110. Bardia A, Messersmith W, Kio E, et al. Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: Final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial. *Ann Oncol* 2021; 32: 746-756
111. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-413

-
112. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg M, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019; 30: 1232-1243
113. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol* 2021; 5: 1-9
114. Janku F, Yap TA, Meric-Bernstam F. Targeting the PI3K pathway in cancer: Are we making headway? *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 273-291
115. Song M, Bode AM, Dong Z, et al. AKT as a therapeutic target for cancer. *Cancer Res* 2019; 79: 1019-1031
116. Hemmings BA, Restuccia DF. PI3K-PKB/Akt pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4: a011189
117. Osaki M, Oshimura M, Ito H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* 2004; 9: 667
118. Liu X, Song M, Wang P, et al. Targeted therapy of the AKT kinase inhibits esophageal squamous cell carcinoma growth in vitro and in vivo. *Int J Cancer* 2019; 145: 1007-1019
119. Song M, Liu X, Liu K, et al. Targeting AKT with oridonin inhibits growth of esophageal squamous cell carcinoma in vitro and patient-derived xenografts in vivo. *Mol Cancer Ther* 2018; 17: 1540-1553
120. National Library of Medicine (U.S.) Study of safety & efficacy of the combination of LJM716 & BYL719 in patients with previously treated esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). Identifier NCT01822613
121. Bandla S, Pennathur A, Luketich JD, et al. Comparative genomics of esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1101-1106
122. Wu H, Yu J, Li Y, et al. Single-cell RNA sequencing reveals diverse intratumoral heterogeneities and gene signatures of two types of esophageal cancers. *Cancer Lett* 2018; 438: 133-143
123. Hao J-J, Lin D-C, Dinh H, et al. Spatial intratumoral heterogeneity and temporal clonal evolution in esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet* 2016; 48: 1500-1507
124. Venkatesan S, Swanton C. Tumor evolutionary principles: How intratumor heterogeneity influences cancer treatment and outcome. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 36: e141-e149
125. Marusyk A, Janiszewska M, Polyak K. Intratumor heterogeneity: The rosetta stone of therapy resistance. *Cancer Cell* 2020; 37: 471-484
126. Chen Z, Zhao M, Liang J, et al. Dissecting the single-cell transcriptome network underlying esophagus non-malignant tissues and esophageal squamous cell carcinoma. *EBioMedicine* 2021; 69: 103459

ИНТЕГРАЦИЯ НА ИМУНОТЕРАПИЯТА ВЪВ ВСИЧКИ ЛИНИИ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА – ПРЕДИКЦИЯ С PD-L1, MSI И TMB

доц. д-р Ася Консулова^{1,2}
д-р Ивелина Панджарова¹
д-р Цветан Йорданов¹
д-р Сара Тунчева¹
д-р Мелек Мусин¹
д-р Иван Казмуков²
д-р Радослав Мангалджиев³

¹УСБАЛО – София

²Комплексен онкологичен център – Бургас

³СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов – София

ОБЗОР

Карциномът на хранопровод (КХ) и гастроезофагеална връзка (КГЕВ) са трудна за лечение онкологични локализации, чието третиране по света се провежда в специализирани центрове с възможност за реална мултидисциплинарност. Поведението зависи освен от локализация по хода на горния гастроинтестинален тракт, така и от хистологичния подвид на болестта – най-често аденокарцином или плоскоклетъчен карцином. От друга страна, имуноterapia е рутинна част от лечението на множество онкологични локализации и все повече навлиза и при КХ и КГЕВ. Мястото на имуноterapia става и по-широко – и в метастатичен, и в ранни стадии на болестта, където лечението има за цел излекуване дори и при авансирала болест, независимо от хистологичен подвид.

Цел на настоящата статия е обстоен поглед върху мястото на имуноterapia при карциноми на горния гастроезофагеален тракт чрез данни от доказателствената медицина и стремеж към по-широкото и рутинно прилагане в България.

Увод

Преживяемостта на пациенти с карциноми на хранопровод (КХ), гастроезофагеална връзка (ГЕВ) и аденокарцином на стомах (АКС) в България е изключително ниска и нашата страна е на последно място по този показател в Европа.¹ Поведението при тези онкологични локализации се променя през последните години с въвеждането на нови хирургични техники, миниинвазивна хирургия и лъчехимиолечение (ЛХЛ); това е причина тези болести да се лекуват в специализирани всеобхватни онкологични центрове по света с най-добри резултати.

За подобряване на лечението на тези онкологични локализации се промени и начинът на системна терапия. С развитието на комбинираните цитотоксични режими, като FLOT, се промени и тяхното място – въвеждането им като неоадювантно поведение доведе до подобряване на множество онкологични резултати като преживяемост без болест (ПББ), обща преживяемост (ОП), степен на R0-резекция, качество на живот (КнЖ) и др.² Вече се обсъжда и провежда радикално хирургично лечение и при наличие на позитивна перитонеална цитология без видими перитонеални метастази, тъй като има данни, че при КГЕВ и стомашен карцином (СК) с позитивна изходна перитонеална цитология (ПЦ+) предоперативна химиотерапия (ХТ) води до удължаване на ОП и негативизирането ѝ след ХТ (ПЦ-) има прогностично значение.^{3,4}

Логично е, че след преминаване на неоадювантния план лечението след хирургия също би могло да бъде променено с т.нар. постнеоадювантно лечение. То зависи от постигнатите резултати, давайки възможност за оптимизиране или ескалиране на лечението (при недостатъчен отговор) или за деескалация (при постигнат пълен патологичен отговор). Изборът на лечение зависи

от наличните и доказани в литературата предиктивни биомаркери.

Мястото на имуноterapia (ИТ) като монотерапия или част от комбинирано лечение ще бъде разгледано по-долу според стадий на болестта: метастатичен (I и I+ линия), адювантен и неоадювантен план. Основните клинично значими въпроси са загадени под формата на PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparator, Outcome) и са изведени заключения, които имат отношение към реалната клинична практика в България.⁵

Метастатична болест

Петгодишна обща преживяемост под 20% е силна мотивация за онкологични търсения и промяна на лечението в метастатичен стадий.⁶ Исторически първото лечение при пациенти с КХ, СК и КГЕВ е хирургичното. Поради голямата морбидност и честата хирургична нерадикалност при карциноми в горна и средна трета на хранопровод и с развитие на лъчетерапевтичните техники при значима лъчечувствителност на тези тумори за основно дефинитивно лечение роля има лъче- и лъчехимиолечението (ЛХЛ).^{7, 8} Добавяне на системно лечение като ХТ, таргетна терапия или ИТ доведе до увеличение на процента на радикалност при неметастатични стадии, включително и при резектабилни.

Първите таргетни агенти, добавени към системна ХТ в метастатичен стадий с данни за удължаване на преживяемостта, са *trastuzumab* (при HER2-позитивна болест) и *ramucirumab*. Геномното секвениране от *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) не открива общи активиращи мутации при КХ и КГЕВ, които да бъдат потенциален таргет чрез малки молекули.⁹ Наличие на значим туморен мутационен товар (ТМВ), хронично възпадение с чести антигенни атаки, микросателитна нестабилност (MSI), експресия

на рецептора или лиганда за програмирана клетъчна смърт (PD-L1) и влиянието на туморната микросреда доведоха до логично търсене за приложение на имунотерапия и при тези онкологична локализации.¹⁰

PICO 1. При пациенти с авансирал или метастатичен КХ и КГЕВ на първа линия системна терапия добавяне на PD-1 инхибитори към ХТ в сравнение със самостоятелна ХТ води ли до по-добра ефикасност и безопасност?

Логично е в метастатичен стадий първата стъпка да е добавяне на ИТ към първа линия системна ХТ, а след това да се идентифицират групи пациенти, при които ИТ да се прилага като самостоятелно лечение. За да се оцени добавяне на ИТ с имунни чекпойнт-инхибитори (ИЧИ-и) към ХТ в сравнение със самостоятелна ХТ са проведени няколко анализа. Систематичен и метаанализ на 5 рандомизирани клинични проучвания (РКП-и) при 3163 пациенти докладва данни за ОП, преживяемост без прогресия (ПБП), степен на обективен отговор (СОО) и свързани с лечение нежелани лекарствени реакции (НЛР-и) като първични крайни цели. Добавяне на PD-1-инхибитор към първа линия ХТ достоверно подобрява ОП (HR 0.69; 95%CI 0.62-0.76, $p < 0.001$, $I^2 = 0.0\%$), ПБП (HR 0.62; 95%CI 0.55-0.70, $p < 0.001$, $I^2 = 46.6\%$) и СОО (RR 1.41; 95%CI 1.23-1.62, $p < 0.001$, $I^2 = 73.7\%$). Използваните имунотерапевтични медикаменти са различни, като добавяне на *toripalimab* към ХТ постига най-добра ОП (HR 0.58; 95%CI 0.43-0.78). Най-дълга ПБП се докладва за комбинация на ХТ със *sintilimab* или *camrelizumab* (HR 0.56; 95%CI 0.46-0.68). Пациенти, лекувани с *nivolumab* плюс ХТ, получават най-добра СОО в сравнение с други комбинации (RR 1.73; 95%CI 1.40-2.14). *Camrelizumab* или *reembroizumab*, добавени към първа линия системна ХТ, водят до относително пониска честота на НЛР-и от степен ≥ 3 в

сравнение с други комбинирани режими. За търсене на подгрупа пациенти с по-голяма полза е проведен и подгрупов анализ според степен на експресия на PD-L1. Докладва се статистически значимо утължаване на ОП при подгрупи с PD-L1 туморен скор (TPS) $\geq 10\%$ и по-дълга ПБП в групи с комбиниран положителен скор (CPS) ≥ 10 . Авторите заключават, че при авансирал КХ приложение на PD-1-инхибитори, комбинирани с ХТ на първа линия лечение, демонстрира по-добри резултати за преживяемост от самостоятелна ХТ, с по-висока, но контролирана токсичност. *Toripalimab* плюс ХТ показва най-висока полза за утължаване на ОП спрямо самостоятелна ХТ, докато *sintilimab* или *camrelizumab* плюс ХТ генерират най-добра ПБП, но и трите медикамента не са достъпни в Европа и България. Най-високо подобрене на СОО е установено при пациенти, получаващи *nivolumab* плюс ХТ, поради което тази стратегия все повече се налага в клиничната практика.¹¹

PICO 2. При пациенти с авансирал или метастатичен плоскоклетъчен КХ (ПКХ) самостоятелна имунотерапия, сравнена със самостоятелна ХТ, демонстрира ли терапевтична полза според стойност на PD-L1-експресия, линия на лечение и географска област (Азия спрямо не-Азия)?

Анализирано е и самостоятелното приложение на ИТ спрямо комбинирани ХТ режими в метастатичен стадий на пациенти с ПКХ, подбрани според нива на експресия на PD-L1, оценен като CPS.¹² Включени са общо 5257 пациенти с метастатичен ПКХ от 10 РКП-и. Резултатите за ОП при самостоятелно приложение на ИТ са с HR 0.71 (95%CI 0.66-0.76, $p < 0.01$, $I^2 = 0\%$) в сравнение със самостоятелна ХТ като първа линия лечение. Резултатите са сходни независимо от линия на лечение – за първа (HR 0.70; 95%CI 0.64-0.77, $p < 0.01$), втора или последваща линии (HR 0.71; 95%CI

0.65-0.79, $p < 0.01$, $I^2=0\%$). За показателите ПБП и СОО стойностите на HR са съответно 0.78 (95%CI 0.66-0.93, $I^2=87\%$) и 1.50 (95%CI 1.22-1.83, $I^2=80\%$). Проведен е и погрупов анализ според нива на CPS ≥ 10 или < 10 . За ОП при лечение със самостоятелна ИТ показателят HR е 0.60 (95%CI 0.51-0.70, $I^2=0\%$) за CPS ≥ 10 срещу 0.83 (95%CI 0.69-1.00, $I^2=39\%$) за CPS < 10 ($p = 0.009$). Изследвано е и влияние на разпределението на пациенти според стойности на PD-L1 TPS. Ефектът от ИТ при пациенти с КХ с PD-L1 TPS $\geq 1\%$ се различава значимо от този, наблюдаван в подгрупа с PD-L1 TPS $< 1\%$ ($p = 0.01$). В подгрупата на PD-L1 TPS $\geq 1\%$ показателят HR за ОП е 0.61 (95%CI 0.53-0.71, $p < 0.01$) срещу 0.82 (95%CI 0.69-0.97, $p = 0.02$) в подгрупата с PD-L1 TPS $< 1\%$. Ефектът е независим от географски регион (Азия срещу останалия свят): отчита се подобрение на ОП както в азиатската (HR 0.69; 95%CI 0.63-0.75, $p < 0.01$), така и в подгрупата на останалия свят (HR 0.79; 95%CI 0.64-0.98, $p = 0.03$). Авторите заключават, че ИТ демонстрира постоянна полза за снижение на риск от смърт при пациенти с ПКХ, която зависи от PDL1 CPS статус. В подгрупа със CPS < 10 са необходими допълнителни изследвания на биомаркери.

В друг метаанализ на проучвания от първа линия, които оценяват резултат от PD-L1 TPS (CheckMate-648 и ESCORT-1), не е наблюдавана значима полза за ОП при имунохимиотерапия в сравнение със самостоятелна ХТ в подгрупа пациенти, които имат PD-L1 TPS $< 1\%$ (HR 0.91; 95%CI 0.74-1.12, $p=0.38$) в сравнение със самостоятелна ХТ.¹³ В сборния анализ на проучвания от първа линия, които оценяват позитивен CPS (KEYNOTE-590 и ORIENT-15), се наблюдава умерена полза върху ОП за имунохимиотерапия в сравнение със самостоятелна ХТ в подгрупа с комбиниран CPS < 10 (HR 0.77; 95%CI 0.62-0.94, $p=0.01$). Заключениета от

метаанализа предполагат липса на полза за преживяемост от схеми, базирани на ИТ, при лечение на първа линия в сравнение със самостоятелна ХТ в подгрупата пациенти с TPS пог 1%.

РІСО 3. При пациенти с авансирал или метастатичен ПКХ различни схеми на лечение със самостоятелна химиотерапия, комбинирани имунни и имунохимиотерапевтични режими демонстрират ли различна ефикасност и безопасност?

Изборите за лечение зависят от различни фактори, свързани с пациента и неговата болест, както и от достъпа до съответните медикаменти. Метаанализ за оценка на ефикасност и безопасност на различни схеми при пациенти с авансирал или метастатичен ПКХ анализира ОП, ПБП, СОО и нежелани събития. Сравнени са 7 различни схеми на първа линия (*nivolumab* плус ХТ, *nivolumab* плус *ipilimumab*, *camrelizumab* плус ХТ, *pembrolizumab* плус ХТ, *toripalimab* плус ХТ, *sintilimab* плус ХТ и самостоятелна ХТ). Проучване KEYNOTE-590 включва пациенти с авансирал или метастатичен КХ или КГЕВ, но са извлечени и анализирани данни само за пациенти с ПКХ. В мрежови метаанализ е установено, че добавяне на ИТ към системна ХТ показва достоверни ползи за ОП и ПБП срещу самостоятелна ХТ, с изключение на *nivolumab* плус ХТ при ПБП (HR 0.82; 95%CI 0.64-1.04). *Toripalimab* и *camrelizumab* плус ХТ показват най-добри резултати по отношение на ОП (HR 61%) и ПБП (HR 37%) на първа линия лечение. Токсичността, свързана с ИТ, е различна от конвенционалната ХТ, но е управляема при всички клинични изпитвания. *Camrelizumab* и *nivolumab* имат по-малко нежелани реакции от *степен 3*. Авторите заключават, че *toripalimab* и *camrelizumab* плус ХТ са с най-добри показатели за ОП и ПБП при лечение на първа линия при пациенти с авансирал или метастатичен ПКХ; тези медикаменти

към момента не са одобрени за приложение в Европа и България.¹²

PICO 4. При пациенти с авансирал или метастатичен ПКХ, прогресирал след първа линия системно лечение, монотерапия с PD-1-инхибитори, сравнена със самостоятелна химиотерапия (ХТ), демонстрира ли превъзходство по отношение на преживяемост и безопасност?

В клиничната практика при провеждане на първа линия лечение без ИТ логично остава въпросът за нейното място на втора и последващи линии. Систематичен и метаанализ на клинична ефикасност и терапевтична безопасност на PD-1-инхибитори като втора линия на лечение при пациенти с авансирал ПКХ интерпретира данни от 5 многоцентрови РКП-и с включени 1970 пациенти.¹⁴ Обобщен анализ докладва, че прилагане на PD-1-инхибитори като втора линия лечение води до по-добра ОП и СОО в сравнение със самостоятелна ХТ – достоверно се удължава ОП при положителен PD-L1-статус (PD-L1 TPS $\geq 1\%$ или PD-L1 CPS ≥ 10). Прилагане на ИТ се асоциира с по-ниска честота на НЛР-и от степен 3-5 в сравнение със самостоятелна ХТ. Не е регистрирана статистическа разлика между групи с PD-1-инхибитор и ХТ по отношение на ПБП, степен на контрол на болестта (СКБ) и честотата на НЛР-и от всякаква степен. Приложение на PD-1-инхибитори не удължава достоверно ОП при пациенти с негативен PD-L1-статус. Приложение на имунотерапия като втора линия снижава риска от смърт с 27% спрямо конвенционална ХТ (HR 0.73; $p < 0.001$). Резултатите за ОП са в съответствие с докладваните от предишни рандомизирани клинични проучвания^{15, 16}, с изключение на проучване KEYNOTE-181 (*pembrolizumab*)¹⁰, което не отговаря на първичната крайна цел за ОП. Публикуваните досега проучвания съобщават за различни данни за СОО:

в KEYNOTE-181 (*pembrolizumab*), ESCORT (*camrelizumab*) и RATIONALE (*tislelizumab*) в групата с PD-1-инхибитор показателят е значимо по-висок от този в групата на ХТ^{17, 18}, но е сходен с този в група с ХТ от проучване ATTRACTION-3 (*nivolumab*) и ORIENT-2 (*sintilimab*). Този анализ показва, че лечение с PD-1-блокада постига по-значим обективен отговор – 1.89 пъти по-висок от този при пациенти, лекувани със самостоятелна ХТ. Показателите ПБП и степен на контрол на болестта (СКБ) не са подобрени с PD-1-инхибитори на втора линия в сравнение с ХТ и подобен резултат е открит в изследвания върху други онкологични локализации.¹⁷⁻¹⁹ Възможно обяснение е, че лечебните ефекти от ИТ изискват повече време, за да станат клинично откриваеми, но са по-трайни в сравнение с цитотоксична ХТ.²⁰

Търсене на предикция за избор на лечение е основна цел във всяко клинично проучване, изследващо нов медикамент или терапевтична комбинация. Известни факти, потвърдени в множество проучвания като KEYNOTE-181, ATTRACTION-3, ESCORT²¹ и в метаанализ на 8 рандомизирани контролирани проучвания²², докладват, че нивото на PD-L1-експресия не е определящо за полза за ОП, а прогностичната стойност на PD-L1 е също противоречива. Въпреки това, този показател със сигурност може да бъде използван като биомаркер за избор на по-подходящи за терапевтични стратегии, съдържащи ИТ.²³ Това е в съответствие с одобрения за втора линия монотерапия *pembrolizumab* при рецидивиращ локално авансирал или метастатичен ПКХ с PD-L1 CPS ≥ 10 . Между петте PD-1-инхибитора, включени в метаанализа, *camrelizumab* е с най-висока честота на НЛР-и (89%), а *sintilimab* е с най-ниска (54.5%). Най-чести НЛР на *pembrolizumab*, *nivolumab* и *camrelizumab* са съответно умора (11.8%), обрив (11%) и кожна капилярна

ендотелна пролиферация (79.8%). Хипоти-реозидизъм е втора по честота НЛР в групите на *rembrolizumab* и *camrelizumab*, но не е чест в групата на *nivolumab*. Въпреки това, общата честота на НЛР-и от *степен 3-5* на петте лекарства е сходна и варира от 19% до 22.2%. Закljučението на авторите е, че PD-1-инхибиторите имат благоприятен профил на безопасност в съответствие с предишни проучвания при други видове тумори. Метаанализът има естествено и ограничения: (1) броят на включени проучвания е относително малък – само 5 рандомизирани проучвания с ограничен брой пациенти; (2) експресията на PD-L1 е количествено определена със CPS в проучване KEYNOTE-181 и RATIONALE 302, докато другите три проучвания използват TPS, като по този начин се демонстрира значима хетерогенност; (3) две включени проучвания все още не са финално публикувани, което също увеличава хетерогенността. Въпреки това, подобни данни за индиректно сравнение между различните медикаменти е със значима клинична стойност. Допълнително данните потвърждават, че след първа линия приложение на ИТ с PD-1-инхибитор е логичен избор за втора и последваща линия лечение с по-ниска токсичност пред системна ХТ, независимо от нива на експресия и метод на измерване на PD-L1 (CPS срещу TPS) и въпреки ограничената полза за преживяемост.

Неоаглювантен план

Както и при други карциномни локализации, предоперативното лечение дава множество предимства и информация в сравнение със „сляпата“ следоперативна (аглювантна) ХТ. На първо място е оценката на туморния отговор под влияние на провежданото *in vivo* лечение, което дава ценна информация и насоки за следоперативно поведение с възможност за адаптиране (ескалация или деескалация) на постнеоаглювантното лечение. Допълни-

телно възможността за снижение на стадия на тумора и намаляване на симптомите на болестта води до покачване на възможността за радикална R0-резекция, елиминиране на потенциална микрометастатична болест и потенциално излекуване; подобряват се и онкологичните резултати като ПББ и ОП.²⁴ Подобрява се и разбирането на тази болест, идентифицирайки пациенти, при които липсва достатъчен терапевтичен отговор, и дава възможност за търсене на нови терапевтични стратегии или ХТ-режими.

Предоперативната ХТ има и недостатъци, които са основно свързани с възможно отлагане или забавяне на потенциално радикалната хирургия при резектабилна болест и при пациенти, чиито тумори не биха отговорили на прилаганата системна терапия. При тази група терапевтичните възможности с цел излекуване са силно ограничени и се идентифицира категория с по-лоша прогноза, даваща възможност за търсене на нови терапевтични стратегии. Известно е обаче, че при начална хирургия с последващо системно лечение прогнозата отново е значимо по-лоша.

Данните от доказателствена медицина за полза от ИТ в метастатичен стадий логично доведоха до научни търсения за тези терапевтични стратегии и в по-ранни етапи на лечение при КХ и КГЕВ. Рутинното въвеждане на системно лечение като периоперативна стратегия, дори и при изходно резектабилна болест от КХ, КГЕВ и СК, е допълнителна причина за подобни терапевтични стратегии.

PICO 5. *При пациенти с локално авансиран резектабилен КХ периоперативна имунотерапия, сравнена със стандартна неоаглювантна самостоятелна ХТ, демонстрира ли полза за хирургични, патологични и онкологични резултати?*

Неоаглювантно приложение на ИЧИ-и, комбинирани с ХТ или с ЛХЛ при локално

авансирал КХ понастоящем е активно проучвано. Метаанализ сравнява ефикасност и безопасност на ХТ + ИТ като комбинирана неоаглювантна терапевтична стратегия спрямо стандартно неоаглювантно системно лечение със самостоятелна ХТ или комбинирано неоаглювантно ЛХЛ при пациенти с локално авансирал КХ.²⁵ Данните от 652 анализирани пациенти потвърждават по-висока степен на постигнат пълен патологичен отговор (pCR) в групата с неоаглювантна ХТ + ИТ (OR 1.86; 95%CI 1.25-2.75, $I^2 = 32.8\%$, $p = 0.166$). Различни резултати се докладват според хистологичен подвид: при ПКХ показателят OR е 2.35 (95%CI 1.20-4.54, $I^2 = 45.3\%$, $p = 0.161$), а при АКХ е 2.35 (95%CI 1.00-2.72, $I^2 = 30.9\%$, $p = 0.215$). Добавяне на ИТ към неоаглювантна ХТ също покачва честотата на постигне на значим патологичен отговор (major pathological response, MPR) с OR 2.66 (95%CI 1.69-4.19, $I^2 = 24.3\%$, $p = 0.252$). Добавяне на ИТ към неоаглювантна ХТ не променя честотата на R0-резекция, но са регистрирани повече нежелани реакции, свързани с лечение: пневмонит/пневмония (OR 3.46; 95%CI 1.31-9.16, $I^2 = 67.3\%$, $p = 0.005$) и нарушена функция на щитовидна жлеза (OR 4.69; 95%CI 1.53-14.36, $I^2 = 56.5\%$, $p = 0.032$).

Друг метаанализ от 27 проучвания с 809 пациенти отново сравнява добавяне на ИТ към НАХТ или неоаглювантно ЛХЛ.²⁶ Добавяне на ИТ не води до статистически значимо, а само числено покачване на pCR – 32.7% (95%CI 20.3-45.1%) срещу 26.3% (95%CI 19.8-32.8%) ($p = 0.37$). По отношение на безопасност, процент на хирургична резекция и честота на R0-резекция, процент на хирургично отлагане и на хирургична смъртност резултатите отново са сходни като повече НЛР-и от степен ≥ 3 са наблюдавани в резултат на добавяне на ИТ – 52.6% (95%CI 30.7-74.5%) срещу 19.9% (95%CI 8.8-31.0%) ($p = 0.01$). При подгрупов

анализ според хистологичен подвид провеждане на ЛХЛ постига по-висок процент на pCR в сравнение със самостоятелна неоаглювантна ХТ – 56.2% (95%CI 41.0-71.3%) срещу 27.2% (95%CI 20.2-34.1%) ($p < 0.001$) само при ПКХ, като това не е наблюдавано при АКХ. Анализ според експресията на PD-L1 показва, че при PD-L1 CPS ≥ 1 се постига по-често pCR в сравнение с CPS < 1 – 51.3% (95%CI 41.4-61.2%) срещу 26.6% (95%CI 8.6-44.5%) ($p = 0.02$). По тази причина добавяне на ИТ има най-значим резултат при плоскоклетъчна хистология и висока експресия на PD-L1 (CPS ≥ 1).

РИСО 6. При пациенти с локално авансирал резектабилен КХ кои биомаркери демонстрират предиктивна стойност за избор на вид лечение – пред- или следоперативно?

Има данни, че тумори с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) имат по-добра прогноза.^{27, 28} Като предиктивен маркер обаче при пациенти с резектабилен СК не се препоръчва изследване на MSI с цел предикция за решение за периоперативна ХТ. С други думи, независимо от наличие или не на MSI-H, периоперативното лечение трябва да се провежда според индикациите и стадия на болестта.²⁹ Избор за добавяне на имуноterapia към неоаглювантно лечение има най-значима полза при пациенти с плоскоклетъчна хистология за КХ и висока експресия на PD-L1 (CPS ≥ 1).²⁶

Аглювантен план

РИСО 6. При пациенти с локално авансирал резектабилен КХ след предоперативно лъчехимиолечение и без постигнат пълен патологичен отговор добавяне на аглювантно лечение с nivolumab има ли влияние върху преживяемост?

Данни за аглювантно приложение на ИТ има от РКИ с nivolumab CheckMate 577³⁰, където при 794 пациента с КХ или КГЕВ, провели предоперативно ЛХЛ, и след R0-ре-

зекция при непостигнат pCR (\geq уpT1 и/или \geq уpN1) добавяне на *nivolumab* като адювантно лечение при 532 случая води до удължаване на ПББ с 11.4 месеца – 22.4 (95%CI 16.6-34) срещу 11 месеца (95%CI 8.3-14.3), при значимо намаляване на риск от рецидив или смърт с 31% (HR 0.69; 95%CI 0.56-0.86, $p < 0.001$). Данните са както при пациенти с АКХ (71%), така и с ПКХ (29%). Нивата на PD-L1 TPS не са предиктивни за отговор от лечение, но нива на PD-L1 CPS ≥ 5 имат предиктивна стойност от адювантно приложение на ИТ с *nivolumab* (HR 0.6 при CPS ≥ 5 срещу HR 0.85 при CPS < 5 (31). До момента липсват данни за влияние върху ОП.

Интересен е фактът, че постигане на pCR е значимо по-често при плоскоклетъчна хистология (49%) срещу АКХ (23%) и по тази причина ползата от адювантно лечение с ИТ е неясна и недоказана към момента.³² Лечение на пациенти с КГЕВ се провежда по правилата за лечение на СК и основен терапевтичен избор остава режимът FLOT.² Предоперативно системно лечение с тази схема също така не е сравнявано с предоперативно ЛХЛ.

Бъдещи насоки

Добавяне на ИТ към периоперативна стратегия с ХТ с FLOT е обект на проучвания, които са в ход и се очаква подобрение на периоперативните резултати и преживяемост от тази логична терапевтична стратегия. Коя би била най-подходящата пациентска популация, какво би било влиянието на хистологичния подвид при КХ, на туморната микросреда и нейната промяна под влияние на ЛХЛ или системна ХТ и какви биха били нивата на експресия на PD-L1 следва да бъде уточнено (AIO DANTE, KEYNOTE 585, MATTERHORN).³³

Друга насока на ИТ, която бързо се развива, е създаване на противотуморни ваксини. Основен проблем остава варира-

щият антигенен товар при тумори с висок ТМВ. Развитието на гендритно-клетъчни и пептидни ваксини, тригериращи клетъчния цитотоксичен лимфоцитен отговор, са също направление за клинични изпитвания. Развива се и възможността за приложение и на CAR-T клетъчна терапия, таргетираща специфични антигени чрез естествени Т-клетки убийци. Въпреки това, сравнени с онкохематологията, тези имунотерапевтични подходи все още навлизат в областта на солидните тумори поради значима антигенна хетерогенност и имunosупресивно действие на оста PD-1/PD-L1 при солидни тумори. Огромно значение има и финансовата токсичност, която всички тези терапии оказват върху здравните системи и която може да затрудни достъпа до лечение и въвеждане на нови терапевтични (например постнеоадювантни) стратегии.

Заклучение

Плоскоклетъчният КХ е не само почувствителен към лъче- или ЛХЛ, но вероятно и по-чувствителен към ИТ в сравнение с аденокарцинома. Теориите за това са разнообразни и анализират роля на микросредата, значение на инфекции с вируси (EBV), локална инфилтрация с лимфоцити, разлика във вродената чувствителност към различните видове лечения, молекулярна хетерогенност с различни молекулярни механизми, участващи в репарацията, и развитие на вторична резистентност към лечение. Наличие на дефицит в системите за репарация (MSI-H) вероятно имат по-голямо значение за отговор при СК и КГЕВ. Възможностите за периоперативно добавяне на ИТ към предоперативното лечение или при липса на постигат pCR са вече утвърдени стратегии, все още навлизащи в нашата рутинна клинична практика. Използване на наличната информация, различните предиктивни маркери и оценъчни системи са само начало на

избор за момент на приложение като монотерапия или в комбинация с химио- или ЛХЛ.

Насоките за добра клинична практика могат да бъдат формулирани като следва:

PICO 1. При пациенти с авансирал или метастатичен карцином на хранопровод като първа линия системна терапия клиницистите биха могли да обсъждат използване на комбинация на PD-1-инхибитори в комбинация с химиотерапия с цел по-добра преживяемост [високо качество на доказателства].

PICO 2. При пациенти с авансирал или метастатичен плоскоклетъчен карцином на хранопровод с PD-L1 CPS ≥ 10 клиницистите трябва да прилагат имунни чекпойнт-инхибитори вместо химиотерапия с цел подобряване на обща преживяемост и намаляване на риск от смърт, независимо от географски регион и терапевтична линия [високо качество на доказателства].

PICO 3. При пациенти с авансирал или метастатичен плоскоклетъчен карцином на хранопровод и на гастроезофагеалната връзка за първа линия клиницистите трябва да предпочитат комбинирани имунохимиотерапевтични режими с чекпойнт инхибиторите *nivolumab* плюс *ipilimumab*, *oripalimab*, *camrelizumab*, *toripalimab* и *camrelizumab* с цел подобряване на обща преживяемост и преживяемост без прогресия, като терапевтичните избори се базират на предиктивни биомаркери [високо качество на доказателства].

PICO 4. При авансирал или метастатичен плоскоклетъчен карцином на хранопровод, прогресирал след първа линия системно лечение, клиницистите трябва да обсъждат с предимство монотерапия с PD-1-инхибитор пред химиотерапия, независимо от PD-L1-статус [умерено качество на доказателства].

PICO 5. При локално авансирал резектабилен карцином на хранопровод клиницистите биха могли да използват добавяне пре-

гоперативно на имунотерапия с *nivolumab* към периперативна химиотерапия или лъчехимиолечение за постигане на по-добри хирургични, патологични и онкологични резултати [високо качество на доказателства].

PICO 6. При пациенти с локално авансирал плоскоклетъчен карцином на хранопровод или на гастроезофагеална връзка наличие или не на MSI, висок ТМВ или висока експресия на PD-L1 не променят индикациите за периперативно поведение или брой цикли лечение, а могат да подпомогнат избор за добавяне на имунотерапия към неоадювантно лечение [умерено качество на доказателства].

Литература

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23-34
2. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393 (10184): 1948-1957
3. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21: 10-18. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0749-y>
4. Cabalag CS, Chan, STF, Kaneko Y, et al. A systematic review and meta-analysis of gastric cancer treatment in patients with positive peritoneal cytology. *Gastric Cancer* 2015; 18: 11-22. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0388-5>
5. Schardt C, Adams MB, Owens T, et al. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007; 7: 16. doi:10.1186/1472-6947-7-16
6. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103: 356-387

7. Eyck BM, van Lanschot JJ, Hulshof M, et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: The randomized controlled CROSS trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1995-2004. doi: 10.1200/JCO.20.03614
8. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084. doi: 10.1056/NEJMoa1112088
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 2017; 541: 169-175. doi: 10.1038/nature20805
10. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38 (35): 4138-4148. doi: 10.1200/JCO.20.01888
11. Zi-Chun L, Yu-Ting S, Ming-Yu L, et al. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2022; 109. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108790
12. Gao T-T, Shan J-H, Yang Y-X, et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapy for patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2022; 22 (1): 992. doi: 10.1186/s12885-022-10086-5
13. Wei Ting Yap D, Leone AG, et al. Effectiveness of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. A meta-analysis including low PD-L1 subgroups. *JAMA Oncol* 2023; 9 (2): 215-224. doi:10.1001/jamaoncol.2022.5816
14. Zhu X, Shanzhou Q, Li D, et al. PD-1 inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *BMC Cancer* 2021; 21: 1195. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08958-3>
15. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20 (11): 1506-1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6
16. Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCOR): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21 (6): 832-842. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30110-8
17. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: Results of > 2 years of follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30 (6): 970-976. doi: 10.1093/annonc/mdz127
18. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (17): 1627-1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643
19. Liang H, Liu Z, Cai X, et al. PD-(L)1 inhibitors vs. chemotherapy vs. their combination in front-line treatment for NSCLC: An indirect comparison. *Int J Cancer* 2019; 145 (11): 3011-3021. doi: 10.1002/ijc.32366
20. Borcoman E, Nandikolla A, Long G, et al. Patterns of response and progression to immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; 38: 169-178. doi: 10.1200/EDBK_200643
21. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021; 398 (10302): 759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4
22. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: Meta-analysis. *BMJ* 2018; 362: k3529. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3529>
23. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshal A, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: A meta-analysis of patient-level data. *British Journal of Cancer* 2016; 114: 381-387. doi: 10.1038/bjc.2015.452
24. Ying-Bo Z, Hui-Mian G et Xu HM. Neoadjuvant therapy strategies for advanced gastric cancer: Current innovations and future challenges. *Chr Dis Trans Med* 2020; 6 (3): 147-157. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.03.004

25. Qin H, Liu F, Zhang Y, et al. Comparison of neoadjuvant immunotherapy versus routine neoadjuvant therapy for patients with locally advanced esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2023; 14: 1108213. doi: 10.3389/fimmu.2023.1108213
26. Wang H, Li S, Liu T, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy or chemoradiotherapy in resectable esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Immunity Immunother* 2022; 13: 998620. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.998620>
27. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *JCO* 2019; 37 (35): 3392-3400. doi: 10.1200/JCO.19.01124.
28. Kim JW, Cho SY, Chae J, et al. Adjuvant chemotherapy in microsatellite instability-high gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2020; 52 (4): 1178-1187. doi:10.4143/crt.2020.313
29. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29 (13): 1715-1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.05
30. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125.
31. Moehler M, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): 14-month follow-up of CheckMate 577. *Ann Oncol* 2021; 32: S1045-S1046. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1490.
32. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084. doi: 10.1056/NEJMoa1112088
33. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/>. Last accessed on 17 Sep 2023

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

**ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ ОТ КАРЦИНОМ
НА ХРАНОПРОВОД – ИМА ЛИ РОЛЯ ХИРУРГИЧНАТА
РЕЗЕКЦИЯ**

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

**г-р Радослав Костадинов
г-р Цветан Тричков
доц. г-р Васил Михайлов, гм
проф. г-р Никола Владов, гмн**

Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология,
Военномедицинска академия – София

ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ ОТ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД – ИМА ЛИ РОЛЯ ХИРУРГИЧНАТА РЕЗЕКЦИЯ

д-р Радослав Костадинов
д-р Цветан Тричков
доц. д-р Васил Михайлов, дм
проф. д-р Никола Владов, дмн

Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология,
Военномедицинска академия – София

ОБЗОР

Метастатичният карцином на хранопровод (КХ) е съпроводен с песимистична прогноза и е обект на палиативно лечение. Възраждащата се концепция за олигометастатична болест (ОМБ), както и увеличаващите се доказателства в литературата предполагат, че селектирани пациенти с ограничен брой метастази от КХ биха имали полза от хирургична резекция.

Извършен е литературен обзор за наличие на рандомизирани проучвания, ретроспективни анализи и кохортни серии за пациенти, при които е проведена чернодробна резекция по повод метастази от КХ и карцином на гастроезофагеална връзка (КГЕВ). Анализирани са базите данни MEDLINE и Cochrane Library.

След скриниране на наличните статии 12 са включени в обзора. Наличните данни предполагат, че радикално оперативно лечение на пациенти с олигометастатичен КХ (ОМКХ) с чернодробно въвлечение е съпроводено с по-добра преживяемост в сравнение със стандарт на лечение. Наличието на продължителен интервал без болест (ИББ) при метахронно чернодробно засягане, малкият брой чернодробни лезии и добрият функционален статус на пациентите са потенциални позитивни прогностични фактори.

Оперативното лечение на ОМКХ може да подобри преживяемостта при добре селектирани пациенти в сравнение с палиативна терапия. За дефиниране на ролята на хирургията в мултимодалното лечение са необходими допълнителни рандомизирани проучвания със стандартизиране на подбора на пациенти и терапевтичния алгоритъм.

Увод

В световен мащаб карциномът на хранопровод (КХ) е на седмо място по честота сред злокачествените заболявания и на шесто място по смъртност. Данните от 2020 г. демонстрират над 604000 новодиагностицирани, както и приблизително 544000 смъртни случая.¹ Съществуват два основни субтипа на КХ – плоскоклетъчен (ПКХ) и аденокарцином (АКХ). Честотата на ПКХ е по-висока (85%), но съществуват значителни различия в географското разпространение.² Около 75% от КХ са локализирани в дистална половина на хранопровода, докато ПКХ се среща по-често в проксимална или средна трета.³ Диференциацията между ПКХ и АКХ е съществена както в прогностичен, така и в терапевтичен аспект.⁴

През последните 50 години хирургичното лечение е в основата на радикалния терапевтичен подход при КХ. Въпреки това, в момента на диагнозата 50-60% от пациентите са неподходящи за оперативно лечение поради установяването на локално авансирало заболяване (Т4b), метастатично заболяване (M1) или поради влошен функционален статус.⁵ Мултимодалният терапевтичен подход, включващ неоадювантна химиотерапия или комбиниранолъчехимическо лечение (ЛХЛ) и оперативна резекция доведе до подобряване на резултатите при резектабилен КХ с постигане на 50% петгодишна преживяемост.^{6, 7} Независимо от това, около 30% от пациентите, подложени на радикално лечение, развиват далечна дисеминация в рамките на 6 месеца⁸, а повече от половината – в рамките на 3 години⁹. Прогнозата при метастатичен КХ е песимистична с докладвана петгодишна преживяемост под 5%.¹⁰ Световните препоръки при метастатична болест включват системна химиотерапия (ХТ) или палиативно лечение (ПЛ).^{4, 11}

Черният дроб е най-често засегнатият орган при далечна дисеминация на КХ с честота 35-40% в момента на диагноза. Освен това при 6-25% от случаите след радикална езофагектомия се установява прогресия на КХ с чернодробни метастази.^{12, 13} През последните десетилетия чернодробната резекция при метастатичен карцином се превърна в стандартно лечение при определени заболявания, в това число колоректален карцином и невроендокринни тумори. С напредъка на оперативната техника и следоперативните грижи общата смъртност след чернодробни резекции варира между 1% и 5%.¹⁴⁻¹⁶ За сметка на това радикалното отстраняване на всички чернодробни лезии е съпроводено със значително повишаване на преживяемостта.^{17, 18}

Методи

Извършен е литературен обзор, позовавайки се на база данни от MEDLINE (PubMed) и Cochrane Library. Включени са проучвания за пациенти, при които е проведено оперативно лечение на чернодробни метастази от КХ или карцином на гастроезофагеална връзка (КГЕВ), при които е налична информация относно проследяване и преживяемост. Идентифицирането на статиите са базира на комбинация от следните ключови думи: *esophageal cancer, esophagogastric junction cancer, gastroesophageal adenocarcinoma, liver resection, metastasectomy* и *hepatectomy*. Оценени са само оригинални статии на английски език, включващи не по-малко от 4 пациенти.

Резултати

Дефиниция на олигометастатична болест (ОМБ). Дефинира се като междинно звено между локорегионална и системно авансирала болест.¹⁹ Концепцията на ОМБ отразява специфичната биология на тумо-

ра, като се предполага, че локорегионално лечение, като хирургия, аблация или стереотактично телесно лъчелечение (SBRT), може да подобри дългосрочните резултати в сравнение с ХТ или ПЛ.²⁰ При пациенти с олигометастатичен КХ (ОМКХ) не са провеждани рандомизирани контролирани проучвания. Наличните данни демонстрират по-добра обща преживяемост (ОП) след провеждане на локално лечение в сравнение със стандартната системна терапия.^{21, 22} За поведение при ОМКХ няма консенсус, поради което се наблюдава голяма разлика в терапевтичните стратегии.²³

Наскоро създадена работна група за ОМКХ, включваща 65 специалисти от 49 центъра (Oligo Metastatic Esophageal Cancer, ОМЕС), създаде чрез Delphi-методология Европейско консенсусно становище относно дефиниция, диагноза и поведение при ОМКХ.²⁴ Консенсусната дефиниция включва наличие до три метастази, ограничени в един орган, или една екстрарегионална лимфна метастаза. Орган-специфичното определение за ОМБ включва билобарни чернодробни метастази ≤ 2 , унилобарни чернодробни метастази ≤ 3 , унилатерални белодробни метастази ≤ 3 , унилатерално засягане на надбъбречна жлеза или солитарна метастаза в меки тъкани или кости. Авторите препоръчват провеждане на FDG-ПЕТ/КТ за изключване на дисеминирано метастатично заболяване, както и за рестадиране след провеждане на системна терапия. Според консенсусното становище при пациенти със синхронна или метахронна ОМБ с къс ИББ (< 24 месеца) се препоръчва провеждане на системна терапия с последващо рестадиране. При пациенти с метахронна ОМБ с по-продължителен ИББ (≥ 24 месеца) е възможно стартиране с локорегионално лечение (хирургия или локална терапия), предшествано или не от ХТ. Решението за вида на локорегионалното лечение (хирургия, SBRT,

радиофреквентна или криоаблация) се приема от мултидисциплинарен екип. Създаването на единен терапевтичен алгоритъм при ОМЕС цели да преодолее големите различия в поведението при тези пациенти, като по този начин да подобри качеството на грижата за тях.²³

Резекция на неколоректални и неневроендокринни чернодробни метастази. Оперативното лечение на колоректални и невроендокринни чернодробни метастази се превърна в стандарт при условие, че е възможно напълно радикалното им отстраняване.^{25, 26} С възраждането на концепцията за ОМБ през последните години все повече внимание се насочва към значението на чернодробната резекция и при неколоректални и неневроендокринни чернодробни метастази. Някои проучвания демонстрират по-добри кратко- и дългосрочни резултати при пациенти, при които е извършена резекция за неколоректални и неневроендокринни чернодробни метастази с докладвана 5-годишната преживяемост, варираща между 30% и 61%.²⁷⁻³⁰ Поради хетерогенност на първичните тумори и относително нисък процент на болни с метастатичен КХ в описаните серии не могат да бъдат изведени достоверни заключения. Според литературните данни дългосрочните резултати зависят до голяма степен от локализацията на първичното огнище. При метастази с урогенитален произход се наблюдава най-висока преживяемост.³¹ Пациенти с чернодробни метастази от гастроезофагеален произход са с по-неблагоприятна прогноза – средна преживяемост между 16 и 26 месеца.^{27, 31, 32}

При анализ на 1792 пациенти с метастатичен стомашен карцином (СК), КГЕВ или дистален хранопровод³³ само при 92 (5%) е извършена метастазектомия, най-често от перитонеум (29%), черен дроб (24%) или далечни лимфни възли (11%). Проучването включва двама пациенти с КХ и 10 пациенти

с КГЕВ. Оперативното лечение е съпроводено с по-добри дългосрочни резултати в сравнение с ПТ, със средната преживяемост след метастазектомия от 16.7 месеца и 30.6% 3-годишна преживяемост. Подобни резултати са публикувани от *Schmidt et al.*³⁴, при 112 пациенти с метастатичен СК или дистален КХ, при които е проведено радикално оперативно лечение. Докладваната средна преживяемост е 21.3 месеца, а 3- и 5-годишната преживяемост е съответно от 29.5% и 21.9%. *Badgwell et al.*³⁵ демонстрират 25% 5-годишна преживяемост при 82 пациенти след резекция на метастази с гастроезофагеален произход. Друго проучване на *Andreou et al.*³⁶ съобщава за средна преживяемост от 18 месеца при 47 пациенти и с 3- и 5-годишна преживяемост съответно от 37% и 24%.

През 2017 г. *Derupere et al.*³⁷ извършват ретроспективен анализ на 1754 пациенти след езофагектомия, като при 110 (14%) се установява солитарна паренхимна метастаза (бял гроб, черен гроб, главен мозък, надбъбрек). Оперативно лечение е приложено само при 20 пациенти, но въпреки това при тях се наблюдават сигнификантно по-добри резултати – 54.8 месеца средна преживяемост и 43.9% 5-годишна преживяемост срещу 11.6 месеца и 4.6% 5-годишна преживяемост ($p = 0.0004$) при неоперирани пациенти. В мултицентрично ретроспективно проучване при неколоректални и неневроендокринни чернодробни метастази на *Martel et al.*³⁸ са включени 7 пациенти с КХ, при които е извършена радикална чернодробна резекция. Авторите съобщават за средна преживяемост без болест (ПББ) от 21.6 месеца и 5-годишна преживяемост – 60%. За разлика от това *Ghaly et al.*³⁹ демонстрират, че оперативное лечение и дефинитивно ЛХЛ са асоциирани със сходни резултати при пациенти с изолиран рецидив.

В метаанализ *Kroese et al.*⁴⁰ анализират 16 нерандомизирани проучвания, сравняващи

ОП при ОМЕК срещу провеждане на локално лечение (оперативно лечение, аблация, лъчелечение) или системна ХТ. Рискът за пристрастност на резултатите е установен като значителен както поради липса на рандомизация, така и поради липса на корекция спрямо потенциално важни конфабулиращи фактори, като функционален статус, HER2-или MSI-статус. В 14 от проучванията локорегионалното лечение е асоциирано с подобрена ОП срещу провеждане на системно лечение при ОМБ (HR 0.36; 95%CI 0.22-0.58 срещу HR 0.47; 95%CI 0.30-0.74). Хетерогенността между сериите е значителна, съответно $I^2 = 84\%$ и $I^2 = 75\%$. Данните за локорегионално лечение при чернодробно засягане демонстрират подобрена ОП срещу системна ХТ, базирайки се на 4 проучвания без корекция (HR 0.33; 95%CI 0.24-0.46) и 5 проучвания с корекция на конфабулиращите фактори (HR 0.39; 95%CI 0.22-0.69). При тези проучвания липсва значителна хетерогенност, съответно $I^2 = 0\%$ и $I^2 = 56\%$. Авторите отбелязват значителен риск за пристрастност на резултатите с тенденция за надценяване на ефекта от локорегионални терапии за лечение на метастазите, като изтъкват необходимост от рандомизирани проучвания.

Въпреки оскъдните доказателства, радикалната резекция при неколоректални и неневроендокринни чернодробни метастази от гастроезофагеален произход осигурява по-добра преживяемост. Все още липсват достатъчно ясни критерии за адекватна селекция на пациентите, които биха имали най-голяма полза от оперативен подход. Важно е, че гореспоменатите проучвания се отнасят за пациенти предимно с КС и КГЕВ и сравнително нисък процент на пациенти с дистален КХ (Табл. 1).

Чернодробна резекция при ОМКХ. В литературата липсва достатъчно достоверна информация за пациенти, подложени на оперативное лечение за ОМКХ. Същест-

ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ ОТ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД ...

Таблица 1. Проучвания при пациенти с метастатичен гастроезофагеален карцином, подложени на чернодробна резекция

Проучване	Брой	Синхронни метастази N (%)	Резекция N (%)	Предоперативна СХТ N (%)	Проследяване (мес.)	Морбидитет (%)	Смъртност N (%)	Обща преживяемост (мес.)	3-годишна преживяемост	5-годишна преживяемост
<i>Al-Batran 2017</i>	36	36 (100)	н.г.	36 (100)	27.5	8.3	0	31.3	н.г.	н.г.
<i>Andreou 2014</i>	47	34 (72.3)	47 (100)	20 (42.6)	76 (1-136)	32	2 (4.3)	18	37	24
<i>Badgwell 2015</i>	82	> 50	н.г.	76 (93)	12(0-168)	50	0	н.г.	н.г.	25
<i>Carmona_Bayonas 2018</i>	92	> 51	25 (27.2)	85 (92)	н.г.	19	3 (3.4)	16.7	30.6	н.г.
<i>Schmidt 2015</i>	123	123(100)	23 (20.5)	72 (58.5)	40.1	н.г.	4.5 (5)	20	н.г.	н.г.

СХТ: системна химиотерапия; н.г. – няма данни

Вуващите проучвания са ретроспективни, с малък брой пациенти и със значителна пристрастност по отношение на техния подбор (Табл. 2). При малък процент от пациентите с дисеминирано заболяване се наблюдават ограничен брой метастатични лезии – т.нар. ОМБ. Въпреки че все още липсват категорични доказателства, на-

блюдава се подобрена ОП при оперативно лечение срещу системна терапия при КХ с ОМБ.^{37,41} Тези данни могат да окуражат провеждането на по-агресивно мултимодално лечение при селектирани пациенти със системно авансирал КХ. Хирургичното лечение при метастатичен КХ може да се разглежда именно в аспекта на ОМБ.

Таблица 2. Проучвания, включващи чернодробна резекция при чернодробни метастази от КХ

Проучване	Общ брой	Патология N (%)	Метастатична болест	СХТ преди резекция N(%)	Проследяване (месеци)	Средна преживяемост (месеци)	3-годишна преживяемост (%)	5-годишна преживяемост (%)
<i>Adam 2006</i>	20	н.г.	н.г.	н.г.	н.г.	16	32	н.г.
<i>Huddy 2015</i>	4	3 (75) – ЕАК 1 (25) – ПЕК	Метахр	4(100)	н.г.	10-92	н.г.	н.г.
<i>Ichida 2013</i>	5	4 (80) – ПЕК 1 (20) – ЕАК	Метахр	0	н.г.	13	н.г.	н.г.
<i>Seeing 2019</i>	11	9 (81) – ЕАК 2 (18) – ПЕК	Метахр + синхр	<4	54	52	55	27
<i>Van Daele 2017</i>	7	9 (75) ЕАК	Синхр	7 (100)	22	22	н.г.	н.г.
<i>Kurihara 2021</i>	6(11)	6 (100) – ПЕК	Синхр – 1 Метахр – 5	н.г.	н.г.	27	72	н.г.

СХТ – системна химиотерапия; н.г. – няма данни; метахр – метастатични чернодробни метастази; синхр – синхронни чернодробни метастази

Автори на ретроспективен анализ от 2016 г. идентифицират 96 пациенти с метастатичен КХ, лекувани с ХТ, последвана от АХЛ.⁴² От тях при 14 е проведено оперативно лечение (11 пациенти за галечни лимфни метастази и 3 пациенти за метастази в солидни органи). Средната преживяемост на всички пациенти е 21 месеца. При пациенти, подложени на оперативно лечение, регистрираната 5-годишна преживяемост от 50.5% значително превъзхожда преживяемостта при тези, подложени на ПТ – 11.7%. Отбелязва се, че пациенти, при които не е извършена оперативна резекция, са по-възрастни, с влошен функционален статус и с по-висок метастатичен товар.

През 2015 г. *Huddy et al.*⁴³ публикуват серия, включваща 4 пациенти, при които е извършена чернодробна резекция за метакронни метастази от КХ (след проведена радикална езофагектомия). Двама от четиримата пациенти след чернодробна резекция са живи със средна преживяемост съответно 22 и 92 месеца. Данните на *Adam et al.*²⁷ демонстрират 16 месечна ОП и 32% 3-годишна преживяемост при пациенти със синхронна или метакронна резекция на ОМКХ. Подобна преживяемост е докладвана от *Liu et al.* в ретроспективен анализ, включващ 69 пациенти със солитарен метакронен ОМКХ.⁴⁴ От цялата група при 26 пациенти е извършена чернодробна резекция. При останалите 43 е проведена ХТ и локорегионална терапия на лезиите посредством радиочестотна аблация (n = 16), високоинтензивен фокусиран ултразвук (HIFU) (n = 12) или микровълнова аблация (n = 15). Пациентите в оперативната група са с по-висока едно- и 2-годишна преживяемост в сравнение с останалите пациенти (съответно 50.8% срещу 31%, $p = 0.0027$ и 21.2% срещу 7.1%, $p < 0.05$).

Серия на *Seesing et al.* включва 34 пациенти с резекция на метастази от гастроезофагеален произход.¹³ От тях при 19

е извършена резекция на чернодробни и при 15 – резекция на белодробни метастази. В подгруповия анализ при пациенти с ОМКХ (n = 19) се установява средна преживяемост от 52 месеца, както и 1- 3- и 5-годишна ОП съответно 91%, 55% и 27%. Преживяемостта след белодробни метастазектомии е още по-висока – 82%, 64% и 64%. Подобни резултати са посочени от *van Daele et al.*⁴⁵ в ретроспективен анализ, включващ 12 пациенти с КХ и синхронни чернодробни (n = 6) или галечни лимфни метастази (n = 5). При 10 пациенти е извършена езофагектомия по *Ivor-Lewis*. Чернодробните метастази са контролирани чрез синхронна клиновидна резекция (n = 4), радиочестотна аблация (n = 1) или микровълнова аблация (n = 1). При среден период на проследяване от 22 месеца 50% от пациентите са все още живи, като 33% са без данни за рецидив на болестта.

*Ichida et al.*⁴⁶ провеждат ретроспективно проучване с 315 пациенти, при които е извършена езофагектомия. В среден период на проследяване от 47 месеца при 138 пациенти (47%) е установен рецидив на болестта. При 5 от 26 пациенти с чернодробен рецидив е извършена чернодробна резекция. Поради нисък брой авторите не могат да изведат статистически значими резултати, но отбелязват тенденция към по-добра преживяемост при оперирани пациенти (13 срещу 5 месеца). Съществено е, че неоперирани пациенти са с по-висок метастатичен товар, наличие на екстрахепатални метастази или влошен функционален статус, което прави сравнението на резултатите нецелесъобразно.

В систематичен анализ на *Schizas et al.*⁴⁷ са идентифицирани 6 проучвания, включващи 420 пациенти с КН и ОМБ. Агенокарциномът на хранопровода е преобладаващ хистологичен тип в 77.3%. Синхронна резекция на хранопровод и олигометастази е извършена при 73.5% от пациентите, отстраняване само

на първичен тумор – при 25.7%, а първоначално отстраняване на метастази с последваща езофагектомия е осъществено при 0.8%. Неoadjuвантно лечение е проведено при всички пациенти, съответно съчетано ЛХЛ (66.7%) и системна ХТ (33.3%). При среден период на проследяване от 43.4 месеца (21-80 месеца) ОП е 24.5 месеца (95%СІ 14.4-34.6), едногодишната преживяемост е 88.3% (95%СІ 85.6-90.8), а 3- и 5-годишната преживяемост са съответно 36.3% (95%СІ 15.3-57.3) и 23.8% (95%СІ 12.0-35.7).

В мултицентричен анализ се оценява значението на чернодробната резекция при пациенти с проксимален КП (n = 6) или фарингеален карцином (n = 5) и чернодробни метастази.⁴⁸ Едногодишната и 3-годишната ОП след чернодробна резекция са съответно 72% и 32%, а ПББ е съответно 45% и 17%. При пациенти с метакронно чернодробно засягане с ПББ над 12 месеца от извършване на първичната операция се установява сигнификантно по-добра ОП ($p = 0.0172$) и ПББ ($p = 0.012$). Според обзор на проучвания при пациенти с КХ и чернодробни метастази¹² хирургията е метод на избор при пациенти ОМКХ, особено ако броят им е до 3 лезии. За съжаление, информацията е събрана от ретроспективни анализи и единични серии. Поради значителната им хетерогенност, пристрастност при селекция на пациенти, малък брой и липса на добре дефинирани терапевтични протоколи не могат да бъдат изведени твърди заключения. Въпреки това, преживяемостта, докладвана от *Seesing* и *van Daele*^{13, 45}, е окуражаваща. Авторите препоръчват обсъждане на чернодробна резекция, особено при пациенти с ОМБ.

Дискусия

Чернодробната резекция за ОМКХ е все още противоречива тема. Литературните данни са недостатъчни и с лошо качество на доказателствената стойност.

Въпреки това, наличните проучвания демонстрират тенденция към по-добра преживяемост при пациенти, при които е извършена чернодробна резекция по повод метастатичен КХ в сравнение с ПТ.⁴⁵ При високо селектирани пациенти е докладвана 5-годишна преживяемост, достигаща 27%¹³, като е възможна и дългосрочна преживяемост^{43, 46}. Основен недостатък на всички проучвания, засягащи ОМКХ е изразената им пристрастност поради липса на точни критерии за подбор на пациенти и ясно определени терапевтични протоколи. Въпреки това, наличните данни са в унисон с хипотезата, че съществува избор за хирургично лечение при чернодробни метастази от КХ. Пациенти с олигометастатично чернодробно заболяване, отговорили добре на палиативна ХТ или съчетано ЛХЛ, или с продължителен ИББ (повече от 12 месеца след отстраняване на първичния тумор) биха имали полза от резекция на ОМКХ при условие че са в добър функционален статус и е възможно отстраняване на всички метастатични огнища в радикални граници.²⁴

Същевременно трябва да се вземат под внимание потенциалните усложнения след чернодробна резекция. Въпреки напредъка в оперативната техника и периперативните грижи, потенциалните усложнения след чернодробна резекция биха имали негативен ефект върху иначе късата очаквана преживяемост. Това се отнася особено за случаи, при които е необходимо извършването на разширени чернодробни резекции с цел постигане на радикално отстраняване на лезиите.¹⁴ При пациенти с чернодробни метастази от СК и КХ усложненията след хепатектомия са установени като негативни прогностични фактори.³⁶ Следва да бъде отбелязано, че обемът на чернодробна резекция може да бъде подценен мяз основа на проведени предоперативни образни изследвания.³⁵ В рамките на принципа *primum*

поп посеге при значителен брой пациенти с ОМКХ оперативното лечение може да приключи само с експлорация поради интраоперативно установена необходимост от значително разширяване на обема на чернодробна резекция. От друга страна, локорегионалните терапии, като радиофреквентна или микровълнова аблация, могат да бъдат прилагани, за да се избегне провеждане на високообемни чернодробни резекции.¹² Съществуват и литературни данни за лъчеиндуцирани чернодробни лезии след провеждане на неоадювантно ЛХЛ при КХ, които при провеждане на ПЕТ/КТ могат да бъдат погрешно интерпретирани като новопоявили се метастази и да доведе до свръхстадиране. В този контекст обстоятелствата предоперативна оценка, включваща качествени мултимодални образни изследвания – ПЕТ/КТ, съчетана с контраст-усилена компютър-томография (КТ) или магнитнорезонансна томография (МРТ), са от съществено значение за формулиране на ясна терапевтична стратегия.⁴⁹

В наличната литература само пациенти с нисък метастатичен товар са подложени на резекция. В две от проучванията с регистрирана най-дълга ОП след резекция на ОМКХ 77% от пациентите (n = 20) са със солитарни метастази, 15% (n = 4) са само с две лезии и само един пациент е с три чернодробни лезии.^{13, 45} Въпреки изкривяването на резултатите от наличния подбор на пациенти, тези резултати навеждат към заключение, че пациенти с ОМБ биха имали най-голяма полза от хирургична намеса.

Доказателства за ролята на хирургията при КХ и ОМБ произлизат и от данни на няколко проучвания. Проспективно проучване АЮ-FLOT 3 анализира резултати при пациенти с КГЕВ и ОМБ, при които е извършена ХТ, последвана от хирургична резекция.²¹ От наличните 67 пациенти при 36 (60%) е проведено оперативное лечение.

Средната ОП е 31.3 месеца при пациенти, при които е извършена хирургична резекция, срещу 15.9 месеца при тези, при които е проведена единствено ХТ. Лимитиращ фактор на проучването е липсата на рандомизация. Дали тези резултати могат да бъдат приобщени към пациенти с ОМКХ е обект на бъдещи проспективни изпитвания, въпреки предполагаемия сходен изход поради близка молекулярна биология на дисталния КХ.⁴² За сметка на това трансферабилността на резултатите при пациенти с ПКХ е проблематична поради различна туморна биология и различия в лимфното разпространение в сравнение с АКХ. По тази причина чернодробните метастази от ПКХ и АКХ трябва да бъдат оценявани разделно.

Заключение

Наличната литература е ограничена и не позволява съставяне на дефинитивни заключения по отношение на ползата от оперативное лечение на ОМКХ в рамките на мултидисциплинарен подход на победение при с КХ. Въпреки това са налични достатъчно данни, подкрепящи провеждане на бъдещи проспективни рандомизирани проучвания, целящи да идентифицират пациенти, които биха имали полза от оперативное лечение, особено в светлината на напредващото значение на имуноонкологията.

Литература

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (3): 209-249
2. Arnold M, CC Abnet, RE Neale, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2020; 159 (1): 335-349.e15
3. Rustgi AK, HB El-Serag. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371 (26): 2499-2509

ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ ОТ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД ...

4. Obermannová R, M Alsina, A Cervantes, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33 (10): 992-1004
5. van Rossum PSN, NH Mohammad, FP Vleggaar, et al. Treatment for unresectable or metastatic oesophageal cancer: Current evidence and trends. *Nature Rev Gastroenterol & Hepatol* 2018; 15 (4): 235-249
6. van Hagen P, MC Hulshof, JJ van Lanschot, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (22): 2074-2084
7. Donlon NE, N Ravi, S King, et al. Modern oncological and operative outcomes in oesophageal cancer: the St. James's hospital experience. *Ir J Med Sci* 2021; 190 (1): 297-305
8. Ghazy HF, HA El-Hadaad, HA Wahba, et al. Metastatic esophageal carcinoma: Prognostic factors and survival. *J Gastrointest Cancer* 2022; 53 (2): 446-450
9. Kroese TE, GS Buijs, MDL Burger, et al. Metastasectomy or stereotactic body radiation therapy with or without systemic therapy for oligometastatic esophagogastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2022; 29 (8): 4848-4857
10. Wu SG, WH Xie, ZQ Zhang, et al. Surgery combined with radiotherapy improved survival in metastatic esophageal cancer in a surveillance epidemiology and end results population-based study. *Sci Rep* 2016; 6: 28280
11. National Comprehensive Cancer Network. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2023 – March 10, 2023. March, 2023; Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
12. Procopio F, S Marano, D Gentile, et al. Management of liver oligometastatic esophageal cancer: overview and critical analysis of the different loco-regional treatments. *Cancers (Basel)* 2019; 12 (1): 20
13. Seesing MFJ, A van der Veen, HJF Brenkman, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastasis from metastatic esophageal and gastric cancer: A nationwide study. *Dis Esophagus* 2019; 32 (12)
14. Filmann N, D Walter, E Schadde, et al. Mortality after liver surgery in Germany. *Br J Surg* 2019; 106 (11): 1523-1529
15. Farges O, N Goutte, N Bendersky, et al. Incidence and risks of liver resection: An all-inclusive French nationwide study. *Ann Surg* 2012; 256 (5): 697-704
16. Angelsen JH, A Horn, H Sorbye, et al. Population-based study on resection rates and survival in patients with colorectal liver metastasis in Norway. *Br J Surg* 2017; 104 (5): 580-589
17. Abdalla EK, JN Vauthey, LM Ellis, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239 (6): 818-825
18. Fernandez FG, JA Drebin, DC Linehan, et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240 (3): 438-447
19. Hellman S, RR Weichselbaum. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13 (1): 8-10
20. Weichselbaum RR, S Hellman. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8 (6): 378-382
21. Al-Batran SE, N Homann, C Pauligk, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3 (9): 1237-1244
22. Liu Q, Z Zhu, Y Chen, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiation therapy for patients with oligometastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 108 (3): 707-715
23. Kroese TE, R van Hillegersberg, S Schoppmann, et al. Definitions and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer according to multidisciplinary tumour boards in Europe. *Eur J Cancer* 2022; 164: 18-29
24. Kroese TE, HWM van Laarhoven, SF Schoppman, et al. Definition, diagnosis and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer: A Delphi consensus study in Europe. *Eur J Cancer* 2023; 185: 28-39
25. Nordlinger B, H Sorbye, B Glimelius, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (12): 1208-1215
26. Fairweather M, R Swanson, J Wang, et al. Management of neuroendocrine tumor liver metastases: Long-term outcomes and prognostic factors from a large prospective database. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (8): 2319-2325

27. Adam R, L Chiche, T Aloia, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244 (4): 524-535
28. Weitz J, LH Blumgart, Y Fong, et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg* 2005; 241 (2): 269-276
29. Gandy RC, PA Bergamin, KS Haghighi. Hepatic resection of non-colorectal non-endocrine liver metastases. *ANZ J Surg* 2017; 87 (10): 810-814
30. Slotta JE, J Schuld, S Distler, et al. Hepatic resection of non-colorectal and non-neuroendocrine liver metastases – survival benefit for patients with non-gastrointestinal primary cancers – A case-controlled study. *Int J Surg* 2014; 12 (2): 163-168
31. Fitzgerald TL, J Brinkley, S Banks, et al. The benefits of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399 (8): 989-1000
32. Bresadola V, A Rossetto, GL Adani, et al. Liver resection for noncolorectal and nonneuroendocrine metastases: Results of a study on 56 patients at a single institution. *Tumori* 2011; 97 (3): 316-322
33. Carmona-Bayonas A, P Jiménez-Fonseca, I Echavarría, et al. Surgery for metastases for esophageal-gastric cancer in the real world: Data from the AGAMENON national registry. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44 (8): 1191-1198
34. Schmidt T, I Alldinger, S Blank, et al. Surgery in oesophago-gastric cancer with metastatic disease: Treatment, prognosis and preoperative patient selection. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41 (10): 1340-1347
35. Badgwell B, S Roy-Chowdhuri, YJ Chiang, et al. Long-term survival in patients with metastatic gastric and gastroesophageal cancer treated with surgery. *J Surg Oncol* 2015; 111 (7): 875-881
36. Andreou A, L Viganò, G Zimmiti, et al. Response to preoperative chemotherapy predicts survival in patients undergoing hepatectomy for liver metastases from gastric and esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2014; 18 (11): 1974-1986
37. Depypere L, T Lerut, J Moons, et al. Isolated local recurrence or solitary solid organ metastasis after esophagectomy for cancer is not the end of the road. *Dis Esophagus* 2017; 30 (1): 1-8
38. Martel G, J Hawel, J Rekman, et al. Liver resection for non-colorectal, non-carcinoid, non-sarcoma metastases: A multicenter study. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0120569
39. Ghaly G, S Harrison, MK Kamel, et al. Predictors of survival after treatment of oligometastases after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2018; 105 (2): 357-362
40. Kroese TE, HWM van Laarhoven, M Nilsson, et al. Definition of oligometastatic esophagogastric cancer and impact of local oligometastasis-directed treatment: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2022; 166: 254-269
41. Parry K, E Visser, PS van Rossum, et al. Prognosis and treatment after diagnosis of recurrent esophageal carcinoma following esophagectomy with curative intent. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (Suppl 3): S1292-300
42. Wang J, JS Suri, PK Allen, et al. Factors predictive of improved outcomes with multimodality local therapy after palliative chemotherapy for stage IV esophageal cancer. *Am J Clin Oncol* 2016; 39 (3): 228-235
43. Huddy JR, RL Thomas, TR Worthington, et al. Liver metastases from esophageal carcinoma: Is there a role for surgical resection? *Dis Esophagus* 2015; 28 (5): 483-487
44. Liu J, Z Wei, Y Wang, et al. Hepatic resection for post-operative solitary liver metastasis from oesophageal squamous cell carcinoma. *ANZ J Surg* 2018; 88 (4): E252-e256
45. van Daele E, V Scuderi, E Pape, et al. Long-term survival after multimodality therapy including surgery for metastatic esophageal cancer. *Acta Chir Belg* 2018; 118 (4): 227-232
46. Ichida H, H Imamura, J Yoshimoto, et al. Pattern of postoperative recurrence and hepatic and/or pulmonary resection for liver and/or lung metastases from esophageal carcinoma. *World J Surg* 2013; 37 (2): 398-407
47. Schizas D, KS Mylonas, P Kapsampelis, et al. Patients undergoing surgery for oligometastatic oesophageal cancer survive for more than 2 years: bootstrapping systematic review data. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020; 31 (3): 299-304
48. Kurihara T, S Itoh, Y Kimura, et al. Feasibility of hepatic resection for liver metastasis of head-and-neck carcinoma or esophageal carcinoma: a multi-center experience. *Surg Today* 2021; 51 (12): 1932-1937
49. Voncken FEM, BMP Aleman, JM van Dieren, et al. Radiation-induced liver injury mimicking liver metastases on FDG-PET-CT after chemoradiotherapy for esophageal cancer: A retrospective study and literature review. *Strahlenther Onkol* 2018; 194 (2): 156-163

ЕФЕКТИ ОТ РАННА ХРАНИТЕЛНА ПОДКРЕПА ВЪРХУ КЛИНИЧНИТЕ РЕЗУЛТАТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

доц. д-р Николай Йорданов, дм

Медицински университет – София
Филиал Проф. д-р Иван Митев – Враца

ОБЗОР

Малнутрицията и загубата на телесно тегло, които са водещи симптоми при карцином на хранопровод (КХ), значително увреждат общото състояние на пациента и влошават прогнозата. Подобряването на хранителния статус на болния посредством активни интервенции и своевременно хранителна подкрепа увеличават шансовете за ефективно лечение

В статията са разгледани ролята на недохранването при пациенти с КХ и са описани начините за скрининг и оценка на малнутриция. Изследвани са възможностите за нутритивна терапия, видовете и методите за нейното прилагане, обръща се внимание на предимствата и недостатъците на ентералното и парентералното хранене. Анализират се ефектите на ранната хранителна подкрепа върху възможностите за лечение на КХ, ефективността на ранно срещу отложено постоперативно ентерално хранене и ранно срещу отложено парентерално дохранване при болни, преживели голяма коремна интервенция. Обсъждат се възможностите на периоперативна имунонутриция и пълноценно хранене при КХ и са представени ползите от прилагане на стандартизиран подход при ранно ентерално захранване на пациентите.

Увод

Храненето е основна жизнена функция, при която организъмът приема хранителни вещества от околната среда и ги използва за осъществяване на своите витални нужди, включително – растеж, ре-

продукция и запазване и възстановяване интегритета на тялото в здраве и при боледуване.¹ Недохранването е основен здравен проблем, който може да възникне поради различни обстоятелства – първични, като бедност и/или липса на достатъчно храна, и вторични – в резултат на заболя-

ване. За възникването на вторичната малнутриция роля играят различни механизми – намален прием на храна поради анорексия (симптом на заболяване) или в резултат на метаболитен дистрес, предизвикан от или възникнал като резултат от различни терапевтични интервенции. Физиологичният отговор на организма към стресовата ситуация е повишен метаболизъм, предизвикващ хормонален дисбаланс, който води до увеличен белтъчен катаболизъм, изчерпване на протеиновите резерви и нарушена функция на различните органи и намалена имунна защита.

Според ESPEN недохранването (малнутрицията) се определя като състояние в резултат на липса на прием или на усвояване на хранителни вещества, което води до променен състав на тялото (намаление на чиста телесна маса) и телесна клетъчна маса, предизвикващи намалена физическа и умствена дейност и влошен клиничен изход от заболяването и може да е в резултат на недостатъчен прием на хранителни вещества със или без повишен катаболизъм в резултат на възпалителен процес при остро или хронично заболяване.²

Според публикуваните през 2020 г. данни от Националният раков регистър през 2016 г. в България са открити 199 болни (160 мъже и 39 жени) с карцином на хранопровод (КХ), като фактичката заболеваемост е 2.8/100000. През 2017 г. в страната са установени 208 болни (увеличение с 4.52% на годишна база) като едва 44.3% от тях са в стадий I-III, в стадий IV са 42 болни или 20.2%, а при 74 (35.6%) няма посочен стадий на заболяването към момента на диагнозата. През 2017 г. от КХ са починали 173 болни, като от тях са били 141 мъже и 32 жени или 1% от всички починали от злокачествени заболявания в страната за същата година.³

Роля на нутритивния статус при КХ

Малнутрицията е водещ симптом при пациенти с КХ. Честотата на недохранване в тази група болни варира в доста широки граници – от 22% до 62%.⁴ Водещи причини за развитието на малнутриция са основните симптоми, с които се проявява заболяването, като дисфагия, повръщане, загуба на апетит, както и паранеопластични ефекти на онкологичното заболяване, които допълнително биват влошавани от провеждано неадекватно лечение. Известно е, че неволната загуба на повече от 10% от телесното тегло е значим и независим предиктор на предстояща смърт ($p < 0.04$) в рамките на една година, без значение от възраст, пол и стадий на заболяването.⁵ Ето защо идентифицирането на болните с КХ, които са в риск от развитие на малнутриция, е важно.

Скрининг за малнутриция и оценка на нутритивен статус

Установено е, че подобряването на нутритивния статус на пациентите с КХ преди започване на лечение е приоритет с цел подобряване на крайните клинични резултати. Идентифицирането на болни, изложени на риск от недохранване, е важно тъй като измерването на индекса на телесна маса (ИТМ) само по себе си не е показателно, защото не прави разлика между чиста телесна маса и мастна тъкан, както и не измерва мускулната годност. Установено е, че силата на ръкостискане може да се използва като функционална мярка за мускулна маса⁶ като намалената сила на ръкостискане се асоциира с повишена смъртност при пациенти с различни онкологични диагнози⁷. При болни с КХ намалената сила на ръкостискане може да се приеме като индикатор

за модифициране на лечението, например забавяне на лъчелечение (ЛЛ) и химиотерапия (ХТ) с повече от една седмица, редуциране на дозата, хоспитализиране или дори прекратяване на лечението⁸, а също може да се приеме и като предиктор за поява на следоперативни усложнения след интервенции на хранопровода⁹.

Съществуват множество валидирани инструменти за скрининг на малнютриция, но няма универсално приет такъв, както няма и валидиран на български език. Експертите са единодушни, че методите за нутритивен скрининг трябва да включват поне следните три аспекта: неволева загуба на тегло, неадекватно хранене и влошен функционален капацитет на пациента, както и наличие на метаболически дистрес, свързан със заболяване.¹ Изборът на метод за скрининг зависи от наличните инфраструктура и ресурси. Европейското дружество по парентерално и ентерално хранене (ESPEN) препоръчва използването на Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) при хоспитализирани пациенти, Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) на ниво общност и първата част на Mini Nutritional Assessment (MNA-SF) за оценка на нутритивния статус в гериатрична популация.¹⁰

Оценката на нутритивния статус се различава от нутритивния скрининг по количеството информация, получена чрез различни средства за диагностициране на недोхранване, неговата степен или тежест и може да се използва за оценка на настъпили промени в хранителния статус на болния и степен на отговора спрямо приложена хранителна интервенция. Според ASPEN цел на нутритивната оценка е да документира основни нутритивни параметри, да идентифицира рискови фактори и специфични хранителни дефицити, да определи хранителните нужди и да идентифицира медицинските, психосоциалните и социал-

но-икономическите фактори, които могат да повлияят на предписване и прилагане на хранителна подкрепа.¹¹ За ESPEN оценката на нутритивния статус предоставя основа за диагностициране на малнютриция според клинична, психологическа, социална и хранителна анамнеза и клиничен преглед, който включва информация за телесно тегло, височина, ИТМ, състав на тялото, биохимични данни, нужди от калориен прием, прием на протеини, течности и микроелементи.² Ето защо може да се приеме, че оценката на нутритивния статус е непрекъснат и динамичен процес, който включва не само първоначално събиране на данни, но и преоценка и анализ на нуждите на пациента или общността и осигурява основа за диагностика на храненето и препоръки за хранене, включително ентерално и парентерално.¹²

За оценката на нутритивния статус са използвани различни методи. Някои от тях са сложни и скъпи и са използвани основно в клинични изследвания, други са достъпни и могат да се прилагат в ежедневната клинична практика. „Златният стандарт“ изисква избраният метод да бъде чувствителен и специфичен, за да постави хранителна диагноза, да предскаже какви ще са резултатите от актуалния хранителен статус на пациента и да се покаже какви биха били промените при допълнителното захранване.¹³

Хранителна терапия при КХ

Известно е, че недохранване се среща при почти две трети от болните с КХ и че това е групата онкологично болни пациенти, които са най-компрометираны в това отношение.¹⁴ Проблеми с преглъщането на храна и течности, водещи до недохранване и неволева загуба на повече от 10% от телесното тегло, са налице при повечето болни към момента на поставяне на диагнозата, а за развитието на малнютриция допълнително до-

принася и провежданото активно лечение.¹⁵ Бързо развиваща се дисфагия, първоначално за твърди храни, а в последствие за кашави храни и течности, е водещ симптом при КХ. Тя, заедно със съпътстваща анорексия, стартират развитието на кахексия, която се манифестира със загуба на телесно тегло, явяваща се тревожен прогностичен индикатор. Това прави своевременните нутритивни интервенции приоритет при болни с КХ.

Болните с доказан КХ биват лекувани съгласно утвърдени терапевтични протоколи, които нормално включват хирургични процедури, ЛЛ и ХТ, които не рядко биват провеждани едновременно. Това допълнително допринася за нарушаване приема на храна и води до развитие на малнутриция и кахексия. Хирургическите интервенции върху хранопровода в най-голяма степен пречат на болните да приемат адекватно количество храна. Болните се оплакват от гадене и повръщане, а поради намаления обем на стомаха други чести оплаквания са бързо засищане и рефлукс на стомашно съдържимо. Дилатация на стомаха и загържане на стомашно съдържимо може да се наблюдава тогава, когато резекцията на горните отдели на гастроинтестиналния тракт се комбинира и с ваготомия. Интра- и постоперативните усложнения, като инфекция, дехисценция на анастомоза и увреждане на лимфни пътища, включително и на дуктус торакикус, допълнително влошават приема на храна и водят до малнутриция не само по отношение на прием на протеини и енергия, но и на микронутриенти.¹⁴

Лъчелечението при КХ предизвиква не само възпаление на мукозата, но води и до одинофагия и развитие на стриктури. Преглъщането на храна може да стане изключително болезнено, поради което приемът през устата да бъде практически невъзможен. Приемът на храна през устата става невъзможно в случаи, когато се оформи тра-

хеоезофагеална фистула.¹⁶ Възпалението на лигавицата на горните отдели на гастроинтестиналния тракт може да бъде предизвикана от някои форми на ХТ. Симптомите, предизвикани от възпаление на езофагеалната мукоза, може да се наблюдават в съчетание със stomатит, гадене и повръщане, особено при пациенти, които провеждат съчетано лъчехимиолечение (ЛХЛ), като в тези случаи приемът на храна през устата става практически невъзможен.¹⁵

С цел подобряване на прием на храна и течности през устата и преодоляване на дисфагия при пациенти с авансирал КХ се прилагат дилатация на хранопровода и/или биват инсталирани езофагеални стентове. Тези процедури могат да подобрят приемането на храна до степен, която да позволи провеждане на палиативна, нутритивна терапия.

Видове и методи за нутритивна терапия при КХ

Модифициране на основното хранене. То е най-чест подход за подобряване на храненето на болни с КХ или на гастроезофагеална връзка (КГЕВ). Целта му е намаляване на ефекта и/или преодоляване на дисфагията, характерна за тази пациентска популация. Съществуват различни стратегии, насочени към постигане на тази цел, които са посочени в *Табл. 1*.

Ентерално хранене. Това е най-малко инвазивната форма на нутритивно лечение. Хранителните вещества се доставят до пациента посредством сонда или стома. При избор на метод за прилагане на изкуствено дохранване трябва да се вземат предвид много и различни фактори – освен стриктно медицинските, като стадий на заболяване, степен на гастроинтестинално увреждане, тежест на малнутрицията и на кахексия,

ЕФЕКТИ ОТ РАННА ХРАНИТЕЛНА ПОДКРЕПА ...

Таблица 1. Стратегии за подобряване храненето при пациенти с КХ и КГЕВ¹⁵

Проблем	Стратегия за управление
Дисфагия	<ul style="list-style-type: none"> ■ Преминаване към меки и сочни храни ■ Течно-кашава диета ■ Добро съгвкване на храната ■ Премиване към по-малки по обем, но по-чести хранения ■ Висококалорийни, високо протеинови орални хранителни добавки (ОХД) ■ Приемане на течности по време на храна
Анорексия	<ul style="list-style-type: none"> ■ Повече, по-малки по обем, но по-калорични хранения ■ Висококалорийни, високо протеинови ОХД ■ Фармакотерапия за стимулиране на апетита
Рефлукс	<ul style="list-style-type: none"> ■ Хранене в седнало положение ■ Избягване на лягане след хранене ■ Повече, по-малки по обем храни ■ Бавно хранене и прием на добре съгвкана храна ■ Високопротеинова бедна на мазнини диета ■ Избягване прием на кофеин, шоколад, алкохол, мента и пушене ■ Фармакотерапия с антиациди и H2-блокери
Бързо засищане	<ul style="list-style-type: none"> ■ Прием на повече, по-малки по обем, но по-калорични високопротеинови порции храна ■ Прием на храни с висока нутритивна стойност ■ Избягване на прием на газирани напитки, на храни богати на фибри и бедни на калории, както и храни с високо съдържание на мазнини
Дъмпинг синдром	<ul style="list-style-type: none"> ■ Прием на повече малки по обем хранения, редуване между приема на храна и на течности ■ Ограничаване на приема на въглехидрати ■ Постепенно увеличаване на размера на порциите, без нутритивни ограничения
Стомашна ретенция	<ul style="list-style-type: none"> ■ Прием на повече малки по обем хранения, редуване между приема на храна и на течности ■ Хранене в седнало положение ■ Медикаменти, стимулиращи перисталтика и изпразване на стомаха ■ Ограничаване на приема на храни богати на мазнини
Интерпозициониране на колон и йеюnum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Редуване на течни и кашави храни ■ Множествени преглъщания на една хапка храна ■ Хранене през гастро- или йеюностома
Езофагеален стент	<ul style="list-style-type: none"> ■ Добре съгвкана храна ■ Течно-кашава храни ■ Избягване на лепкави и богати на фибри храни ■ Висококалорийни, високо протеинови ОХД

Проблем	Стратегия за управление
Диария	<ul style="list-style-type: none"> ■ Увеличаване на приема на течности с цел компенсация на увеличената им загуба ■ Храна богата на разтворими фибри (да се избягва прием на неразтворими фибри) ■ Фармакологично лечение
Гагене и повръщане	<ul style="list-style-type: none"> ■ Прием на по-слабо мирисещи, лесни за храносмилане, бедни на мазнини храни ■ Да се избягва смесване на горещи със студени храни ■ Повече на брой, но по-малки по обем порции, приемани по-бавно ■ Ограничаване на физическата активност преди хранене и ограничаване на времето, което болният прекарва в легнало положение след хранене ■ Фармакологично лечение с антиеметици ■ Увеличаване на приема на течности с цел компенсиране на увеличените загуби ■ Избягване на приема на горещи и богати на подправки храни и течности
Възпадение на лигавици на уста и хранопровод	<ul style="list-style-type: none"> ■ Да се избягва пушенето и приема на алкохол ■ Хранене с меки и сочни храни, да се избягва приема на твърди и гразнещи храни, които допълнително могат да увредят лигавиците на устата и хранопровода

важна роля играят и психологически и социални фактори. При пациенти, които се оплакват от рефлукс на стомашно съдържимо и са с риск от аспирация на нутритивни разтвори, се препоръчва прилагане на перкутанна ендоскопска гастростома (ПЕГ) и ѝеюностомно хранене. След провеждане на езофагектомия или на гастроезофагектомия се препоръчва провеждане на ранно ентерално (ѝеюностомно) хранене¹⁵, което е с доказана висока ефективност – при 84% от болните по време на провеждането му не са наблюдавани никакви усложнения както в предхирургичното ЛХЛ, така и в следоперативния период.¹⁷

Парентерално хранене. Прилагането на парентерално хранене при пациенти с КХ се препоръчва в случаи, когато се установи частично или тотално компрометиране на ентералното хранене, което не позволява на пациента да приеме нужните количества протеини и енергия за удовлетворяване на неговите ежедневни нужди. Из-

борът на венозен достъп за осъществяване на парентерално хранене се определя според осмоларитетата на използваните хранителни разтвори и продължителността на провеждането му. За адекватно парентерално хранене се използват разтвори, съдържащи въглехидрати, белтъчини и мазнини, както и микроелементи и витамини.

Провеждането на тотално парентерално хранене изисква прецизен метаболитен мониторинг, който да се съобразява с промените, настъпващи в състоянието на пациента. Усложненията, наблюдавани при пациенти на парентерално хранене, са най-често от механичен, септичен, хиперволемичен или метаболитен произход.¹¹

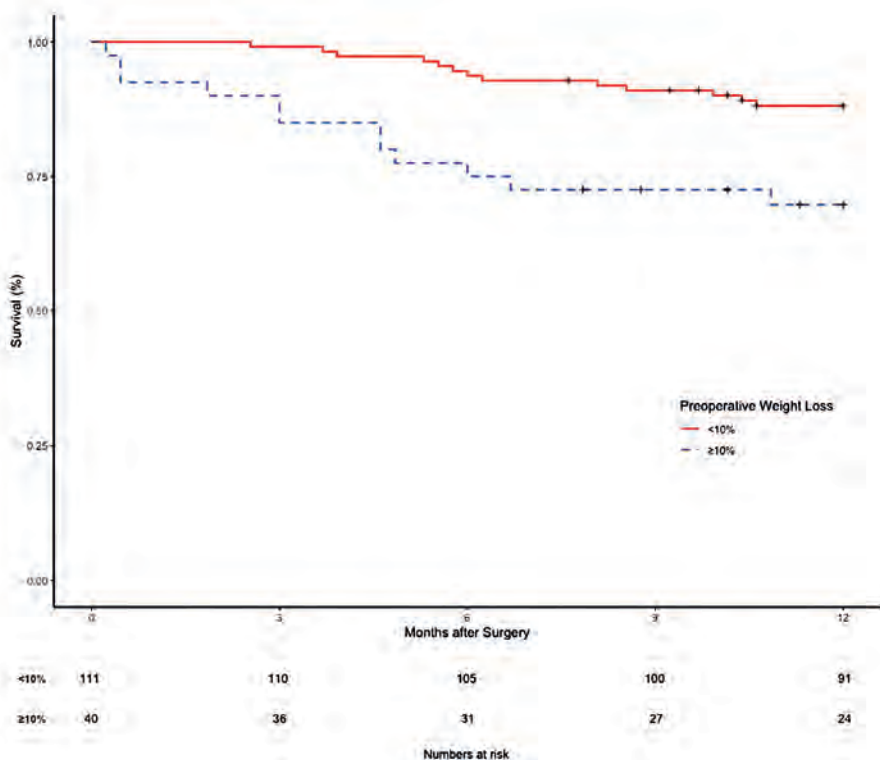
Резултати от клинични изследвания

Ефекти на ранна хранителна подкрепа при КХ. В ретроспективно проучване авторите определят като ранна храни-

ЕФЕКТИ ОТ РАННА ХРАНИТЕЛНА ПОДКРЕПА ...

телна подкрепа допълнителното перорално или ентерално дохранване (хранителна подкрепа) по време на провеждане на неоадювантното лечение, а като късна хранителна подкрепа – допълнителното перорално или ентерално дохранване (хранителна подкрепа), започнато в следоперативния период.⁵ Предоперативната загуба на тегло $\geq 10\%$ е значим предиктор за смъртност след 90 дни (OR 19.9; 95%CI 2.04-194.37, $p = 0.010$) както и след една година (OR 2.84; 95%CI 1.03-7.83, $p = 0.04$), независимо от стадий на тумора, адювантно лечение, възраст и пол на пациента. (Фиг. 1). Възрастни болни, на които е предписана ранна хранителна подкрепа по време на неоадювантно лечение, имат по-малка загуба на тегло 12 месеца след езофагектомия в сравнение с болни, на които е предписана късна орална хранителна подкрепа ($p < 0.05$).⁵

Ранно или отложено ентерално постоперативно захранване. В ретроспективно проучване за безопасност и време за стартиране на следоперативно ентерално хранене при болни с КХ авторите сравняват три групи пациенти: група 1 – ентералното захранване започва 48 часа следоперативно; група 2 – ентералното захранване стартира след 72 часа и група 3 – поради гадене, повръщане или диария не е провеждано ентерално хранене. Авторите установяват, че честотата на постоперативни усложнения, специално на пневмония, е най-голяма в група 3 ($p < 0.019$). При болни от група 1 са установени най-малко количество от гърген дренаж, най-ранен първи фекален пасаж, най-кратък болничен престой и най-ниски разходи за хоспитализация от трите групи. Всички достоверно най-лоши постоперативни резултати са установени в група 3.



Фигура 1. Криви на Карпан-Меер, показващи преживяемоса при пациенти с предоперативна загуба на тегло под 10% (в червено) и над 10% (в синьо)⁵

Авторите установяват, че ранното следоперативно хранене е безопасно и препоръчват да бъде иницирано в рамките на 48 часа следоперативно.¹⁸

В проучване върху 404 болни за период от 2015 г. до 2019 г., публикувано през 2021 г., авторите сравняват стандартизирано по протокол периперативно хранително подпомагане при болни с КХ, приложено при 187 пациенти, срещу 217 болни, при които не е предлаган подобен протокол. Резултатите и проведения статистически анализ показват, че в групата със стандартизирано нутритивно подпомагане по протокол

е налице достоверно намаление на продължителността на болничния престой ($p < 0.001$), времето до започване на хранене ($p < 0.001$), времето до отстраняване на хранителната йеюностома ($p = 0.012$) и следоперативната загуба на тегло ($p = 0.002$). Не е установена статистически значима разлика в честотата на следоперативни усложнения, рехоспитализирани в рамките на 30 дни след изписването или в смъртността между двете групи болни (Табл. 2).¹⁹ Анализирайки резултатите от проведеното изследване, авторите заключават, че прилагането на стандартизиран пероперативен протокол

Таблица 2. Стандартен периперативен протокол за хранене при пациенти с езофагектомия¹⁹

Следоперативен ден	Диета и нутритивни цели
2	<ul style="list-style-type: none"> ■ Започване на хранене през хирургически поставена йеюнална сонда със скорост 30 ml/h ■ Сондовото хранене продължава без прекъсване 24 часа дневно
3	<ul style="list-style-type: none"> ■ Увеличаване на сондовото хранене с 10 ml на всеки 8 часа до достигане на таргетната цел ■ Отстранява се назогастралната сонда
4	<ul style="list-style-type: none"> ■ Достигане на предварително зададената таргетна цел за сондово хранене
5	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ако зададената цел се толерира добре, сондата се защитава за 2 часа, за да се стартира цикличност ■ Даване на глътки вода
6	<ul style="list-style-type: none"> ■ Стартиране на циклично сондово хранене, базирано на препоръките на диетолога, за 18 часа в денонощие ■ Приемане през устата на бистри течности
8	<ul style="list-style-type: none"> ■ Дехоспитализация ■ Продължаване на циклично (предимно нощно) сондово хранене за 16 часа дневно ■ Продължаване на диета с бистри течности
10	<ul style="list-style-type: none"> ■ Преминане към пълноценна течна диета (ако към момента не е започната) ■ Ако се налага циклично сондово хранене, то се извършва в рамките на 12 часа
12	<ul style="list-style-type: none"> ■ Преминане се към мека диета ■ Намаляване скоростта на сондовото хранене с 50% (4 часа), прилага се само в рамките на 8 часа дневно
14	<ul style="list-style-type: none"> ■ Продължаване на постепенното спиране на сондовото хранене ■ Препоръки за започване и придържане към назначената схема за хранене и приемане на течности
16	<ul style="list-style-type: none"> ■ Целта да е постигнато 100% прием на хранителни вещества през устата ■ Спиране на сондовото хранене ■ Премахване на йеюналната сонда в клиниката

за нутритивно подпомагане на болни с проведена езофагектомия поради КХ предпазва от неволева загуба на телесно тегло и подобрява постоперативните резултати.

Ефекти от ранно срещу късно допълнително парентерално хранене. В многоцентрово рандомизирано клинично изследване са проучвани ефект и оптимално време за стартиране на допълнително парентерално дохранване (ДПД) при болни, при които е извършена голяма коремна оперативна интервенция и при които енергийните цели не могат да бъдат постигнати само с ентерално хранене. Авторите сравняват ранно ДПД (стартирало до 3-ти ден следоперативно) и отложено ДПД (след 8-ми ден) и се отчита честота на инфекции при пациенти с висок нутритивен риск и с лоша поносимост към ентерално хранене. В групата с ранно ДПД се отчита значимо по-малко нозокомиални инфекции в сравнение с групата с отложено ДПД (8.7% срещу 18.4%) и разлика в степента на риска (9.7%; 95%CI 0.9-18.5%, $p = 0.04$). Установена е и достоверна разлика в средния брой на терапевтични антибиотични дни – 6.0 срещу 7.0 дни, при средна разлика от 1.0 ден (95%CI 0.2-1.9, $p = 0.01$). Авторите заключават, че ранно ДПД е благоприятна стратегия, която може с успех да се прилага при пациенти, преживели големи хирургически интервенции, при които ентералното хранене е затруднено или неефективно.²⁰

Ефект на периоперативна имунонутриция след езофагектомия. Известно е, че големи хирургични интервенции биват последвани от период на имunosупресия, която повишава риска от заболяемост и смъртност в резултат на инфекции, а подобряването на имунната функция намалява честотата на инфекциозните усложнения. Имунонутриция е възможност да се модулира активността на имунната система чрез прилагане на специфични нутриенти. Тази

концепция може да се отнесе към всяка ситуация, при която се прилагат нутриенти в променен състав с цел да се модифицира възпалителния или имунен отговор и да се подобри крайния изход при критично болни пациенти.²¹ Потенциалните таргети на имунонутрицията са бариерните функции на лигавиците, клетъчната защита, както и локалното и системно възпаление.

Прилагането на периоперативна имунонутриция при КХ показва статистически значимо намаляване на честотата на следоперативни усложнения ($p < 0.048$) и на промени в антибиотичната терапия ($p < 0.012$) при пациенти, при които е провеждана имунонутриция в сравнение тези, при които е провеждано традиционно хранене. Няма разлика в постоперативния престой в болница или в интензивно отделение между двете групи. Петгодишната преживяемост без прогресия (ПБП) в групите с имунонутриция и традиционно хранене е съответно 75% и 64% ($p = 0.188$), а общата преживяемост (ОП) е съответно 68% и 55% ($p = 0.187$), което сочи, че имунонутрицията подобрява ранния следоперативен период и намалява честотата на инфекциозни усложнения при КХ.²²

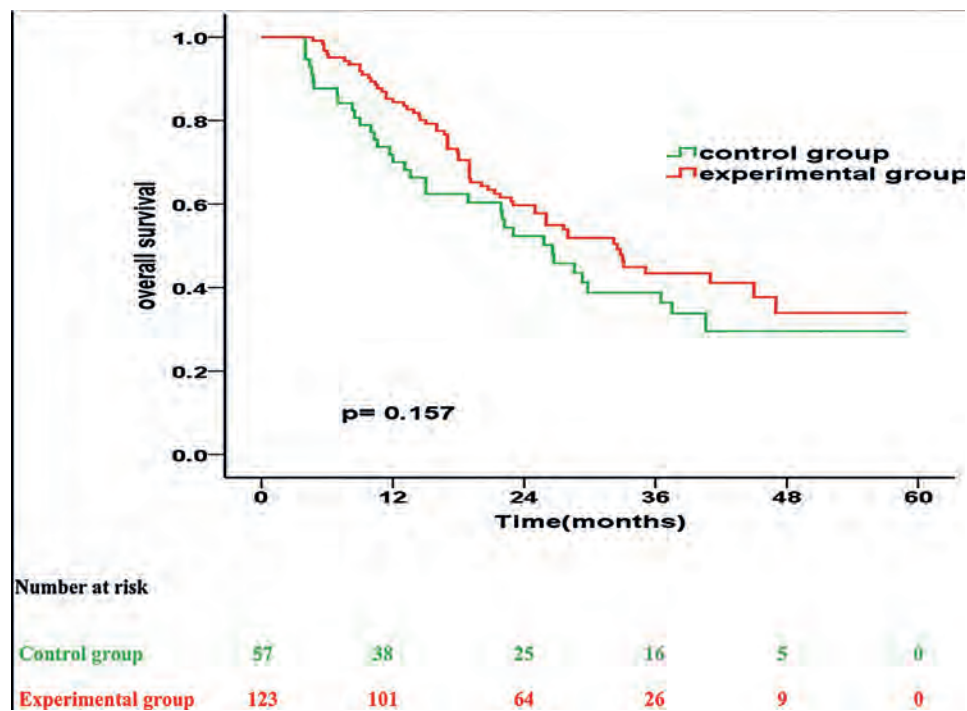
Подобни са резултатите от проучване, сравняващо традиционно хранене и имунонутриция при възрастни болни със стомашен карцином (СК), което показва, че честотата на инфекциозни усложнения в групата с традиционно хранене е достоверно по-висока от тази в групата с имунонутриция ($p < 0.05$), но не са установени статистически значими разлики в 3-годишната ПБП или 3-годишната ОП ($p > 0.05$).²³

Управление на пълноценно хранене при пациенти, провеждащи съчетано ЛХЛ. Под управление на пълноценно хранене се разбира систематичен, стандартизиран и индивидуализиран режим на количествено управление на храненето, който динамично коригира режима на хранителна интервенция,

диетичната структура и дозировката според хранителния статус и диетичния прием от приемане до дехоспитализация на болния. Включва ентерално (включително диетични насоки и орално хранене), парентерално и смесено хранене (ентерално и парентерално). По време на управление на храненето за целия курс на лечение целевият прием на енергия, протеини и други нутриенти при болни с КХ, подложени на съчетано ЛХЛ, трябва да бъде индивидуализиран и динамично коригиран според фактори, като туморен товар, състояние на дистрес и остро лъчево увреждане. Най-важните характеристики на управлението са всеобхватни, динамични, индивидуализирани и прецизирани. Хранителните интервенции, специално управлението на пълноценното хранене, могат да подобрят хранителния статус на пациенти с КХ и по този начин да допринесат за ефективността и дългосрочния резултат от съчетано ЛХЛ.²⁴ Това се доказва от изследване, сравняващо 85 пациенти с КХ, разделени на две групи – група на интервенция (45) и контролна група (40). Авторите установяват статистически значими разлики в промените на серумен албумин и тотален протеин между двете групи болни по време на цялостното изследване ($p < 0.05$). В началото на изследването двете групи са статистически балансирани по отношение на качество на живот (КнЖ) ($p < 0.05$); в края е установена достоверна разлика в честота на усложнения, като лъчев езофагит, кожни симптоми и по-добро КнЖ при болните от интервенционалната група ($p < 0.05$). Разликата в изменението на останалите показатели между двете групи не е статистически значима.²⁵

Ефекти на стандартизирано ентерално хранене при пациенти, лекувани със съчетано ЛХЛ. В проспективно, мултицентрово, рандомизирано, контролирано проучване се изследват ефекти на ентерално хранене върху нутритивния статус,

лекарствената токсичност и преживяемостта при пациенти с КХ, третиранни със съчетано ЛХЛ. Болните са рандомизирани на случаен принцип в две групи: експериментална група, при която управлението на ентералното хранене е провеждано през целия срок на ЛХЛ, и контролна група, при която е провеждано несистематизирано хранене, без поставяне на таргетни нива за прием на енергия и протеин. Първична крайна цел е промяна в телесно тегло, докато вторичните цели включват промени, свързани с храненето, хематологични показатели, токсичност, степен на завършване на лечението и преживяемост. Рандомизирани са общо 222 пациенти – 148 в експериментална и 74 в контролна група. Анализът на данните показва, че в експерименталната група се установява значимо по-малко снижение на телесното тегло (0.73 ± 2.78 срещу 3.47 ± 3.78 kg), по-слабо намаление на нива на серумен албумин (3.86 ± 4.95 срещу 6.03 ± 5.22 g/L, $p = 0.008$) и на хемоглобин (10.64 ± 13.61 g/L срещу 17.67 ± 15.42 g/L, $p = 0.002$), по-ниска честота на левкопения от степен 3/4 (45.6% срещу 27.6%, $p = 0.027$) и честота на инфекции (28.1% срещу 13.0%, $p = 0.020$) и по-висок процент на завършване на ЛХЛ (96.7% срещу 87.7%, $p = 0.038$).²⁶ Двете групи болни показват сходна средна преживяемост (32.5 срещу 26.6 месеца, $p = 0.157$). Докато анализите на 2- и 3-годишната ОП и ПБП не показват разлики между двете групи ($p > 0.05$), установява се достоверно по-висока преживяемост през първа година (83.6% срещу 70.0%, $p = 0.025$) (Фиг. 2). Получените резултати позволяват на авторите да заключат, че при пациенти с КХ, третиранни със съчетано ЛХЛ, ентералното хранене има положителни ефекти върху нутритивния статус, токсичността на приложено лечение и прогнозата, което налага включването му в ежедневната клинична практика.²⁶



Фигура 2. Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост при пациенти от експериментална срещу контролна група²⁶

Заклучение

Предоперативната неволева загуба на $\geq 10\%$ от телесното тегло корелира с повишен риск от смърт по всякаква причина²⁷ и с увеличена петгодишна смъртност²⁸. Адювантното лечение не оказва съществено влияние върху следоперативната загуба на тегло.²⁹ Недохранването, свързаното с КХ, е често срещано и с цел да се подобри нутритивният статус обичайната практика е да се стартира хранителна подкрепа с помощта на перорални хранителни добавки или пълноценни ентерални храни. Не са установени ползи от хранителната подкрепа върху краткосрочните следоперативни резултати, но ползата ѝ е установима в по-късни етапи в траекторията на боледуване и в курса на лечение, което предполага наличие на латентен ефект от провеждането ѝ. Обичайна практика е болните да губят тегло следоперативно; въпреки това, в рамките на 12 месеца тези пациенти, обекти на ранна хранителна подкрепа, губят дос-

товерно по-малко тегло от тези, при които хранителната подкрепа е стартирана по-късно. Известно е, че пациенти, получили интензивна хранителна подкрепа от диетолог по време на неoadювантно лечение, имат значимо по-малко следоперативни усложнения и по-кратка продължителност на болничен престой.³⁰ Това доказва, че интервенции, имащи за цел оказване на ранна хранителна подкрепа, имат потенциал да повлияят както върху краткосрочните резултати по време на неoadювантно лечение, така и на дългосрочните следоперативни резултати. Също така ранната хранителна подкрепа може да спомогне за намаляване на тежка предоперативна загуба на тегло и следователно да снижи нивата на следоперативна смъртност. Изследванията показват, че ранна и редовна хранителна подкрепа по време на ХТ и/или ЛЛ е клинично полезна и води до подобрена поносимост към лечение и намалена загуба на тегло по време на провеждането му.³¹⁻³³

Ранната хранителна подкрепа в допълнение към физикални упражнения и психологически интервенции под форма на мултимодална предлечбна рехабилитационна програма може да бъде ефективна за подобряване на следоперативните резултати, вече доказано при колоректален карцином.³⁴ Резултатите, свързани с КХ, са хетерогенни най-вече поради това, че по-голяма част от проучванията са върху смесени пациентски кохорти и с широки вариации в дизайн на предварителните програми.⁵ Очакват се резултати от проучвания, изследващи ефекта от предварителна рехабилитация конкретно при КХ, които да хвърлят допълнителна светлина и да добавят нови данни към текущата база от доказателства за използването на ранна хранителна подкрепа.^{34,36}

Литература

- Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, et al. Malnutrition screening and assessment. *Nutrients* 2022;14 (12): 2392
- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017; 36 (1): 49-64
- Valerianova Z, Petkova Y, Uzunova L, et al. Заболяемост от рак в България за 2016 и 2017. Cancer Incidence in Bulgaria 2016 & 2017. 2020; XXVI (ISSN 2738-7836)
- Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. *J Hum Nutr Diet* 2010; 23 (4): 393-401
- Davies SJ, West MA, Rahman SA, et al. Oesophageal cancer: The effect of early nutrition support on clinical outcomes. *Clin Nutr ESPEN* 2021; 42: 117-123. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.02.006>
- Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, et al. Hand grip strength: Outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr* 2011; 30 (2): 135-142
- Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, et al. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21 (12): 3261-3270
- Lakenman P, Ottens-Oussoren K, Witvliet-van Nierop J, et al. Handgrip strength is associated with treatment modifications during neoadjuvant chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Nutr Clin Pract* 2017; 32 (5): 652-657
- Sato S, Nagai E, Taki Y, et al. Hand grip strength as a predictor of postoperative complications in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy. *Esophagus* 2018; 15 (1): 10-18
- Kondrup J. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22 (4): 415-421
- Ukleja A, Gilbert K, Mogensen KM, et al. Standards for nutrition support: Adult hospitalized patients. *Nutr Clin Pract* 2018; 33 (6): 906-920
- Swan WI, Vivanti A, Hakel-Smith NA, et al. Nutrition care process and model update: Toward realizing people-centered care and outcomes management. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117 (12): 2003-2014
- Correia MITD. Response to comment on 'Nutrition screening vs nutrition assessment: What's the difference?' *Nutr Clin Pract* 2018; 33 (2): 307-308
- Riccardi D, Allen K. Nutritional management of patients with esophageal and esophagogastric junction cancer. *Cancer Control* 1999; 6 (1): 64-72
- Jordan T, Mastnak DM, Palamar N, Kozjek NR. Nutritional Therapy for patients with esophageal cancer. *Nutr Cancer* 2018; 70 (1): 23-29
- Raman NV, Small W. The role of radiation therapy in the management of esophageal cancer. *Cancer Control* 1999; 6 (1): 53-62
- Gupta V. Benefits versus risks: A prospective audit. *World J Surg* 2009; 33 (7): 1432-1438
- Wang G, Chen H, Liu J, et al. A comparison of postoperative early enteral nutrition with delayed enteral nutrition in patients with esophageal cancer. *Nutrients* 2015; 7 (6): 4308-4317
- Carr RA, Harrington C, Stella C, et al. Early implementation of a perioperative nutrition support pathway for patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. *Cancer Med* 2022; 11 (3): 592-601
- Gao X, Liu Y, Zhang L, et al. Effect of early vs late supplemental parenteral nutrition in patients undergoing abdominal surgery. *JAMA Surg* 2022; 157 (5): 384
- Calder PC. Immunonutrition. *BMJ* 2003; 327 (7407): 117-118

22. Kanekiyo S, Takeda S, Iida M, et al. Efficacy of perioperative immunonutrition in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy. *Nutrition* 2019; 59: 96-102. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.08.006>
23. Chen J, Zou L, Sun W, et al. The effects of nutritional support team intervention on postoperative immune function, nutritional statuses, inflammatory responses, clinical outcomes of elderly patients with gastric cancer. *BMC Surg* 2022; 22 (1): 1-9. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01784-9>
24. Qiu Y, You J, Wang K, et al. Effect of whole-course nutrition management on patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy: A randomized control trial. *Nutrition* 2020; 69: 1-9
25. Qiu Y, You J, Wang K, et al. Effect of whole-course nutrition management on patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy: A randomized control trial. *Nutrition* 2020; 69: 110558
26. Lyu J, Shi A, Li T, et al. Effects of enteral nutrition on patients with oesophageal carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy: A prospective, multicentre, randomised, controlled study. *Front Oncol* 2022; 12: 839516
27. Hynes O, Anandavadivelan P, Gossage J, et al. The impact of pre- and post-operative weight loss and body mass index on prognosis in patients with oesophageal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43 (8): 1559-1565
28. van der Schaaf MK, Tilanus HW, van Lanschot JJB, et al. The influence of preoperative weight loss on the postoperative course after esophageal cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147 (1): 490-495
29. Park SY, Kim DJ, Suh JW, Byun GE. Risk factors for weight loss 1 year after esophagectomy and gastric pull-up for esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2018; 22 (7): 1137-1143
30. Ligthart-Melis GC, Weijs PJM, te Bovelddt ND, et al. Dietician-delivered intensive nutritional support is associated with a decrease in severe postoperative complications after surgery in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2013; 26 (6): 587-593
31. Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients. *Curr Opin Oncol* 2011; 23 (4): 322-330. Available at: <http://journals.lww.com/00001622-201107000-00004>
32. Bozzetti F. Nutritional support in patients with oesophageal cancer. *Support Care Cancer* 2010; 18 (S2): 41-50
33. Odelli C, Burgess D, Bateman L, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol* 2005; 17 (8): 639-645
34. Gillis C, Buhler K, Bresee L, et al. Effects of nutritional prehabilitation, with and without exercise, on outcomes of patients who undergo colorectal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 155 (2): 391-410.e4
35. Allen S, Brown V, Prabhu P, et al. A randomised controlled trial to assess whether prehabilitation improves fitness in patients undergoing neoadjuvant treatment prior to oesophagogastric cancer surgery: Study protocol. *BMJ Open* 2018; 8 (12): e023190
36. Le Roy B, Pereira B, Bouteloup C, et al. Effect of prehabilitation in gastro-oesophageal adenocarcinoma: study protocol of a multicentric, randomised, control trial – the PREHAB study. *BMJ Open* 2016; 6 (12): e012876



СОНМ-МОРЕ 2023

ЕКСПЕРТЕН БОРД

ЕКСПЕРТЕН БОРД

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА

доц. д-р Александър КАЦАРОВ
ВМА – София

доц. д-р Ася КОНСУЛОВА
УСБАЛО – София

доц. д-р Васил МИХАЙЛОВ
ВМА – София

доц. д-р Весела ИВАНОВА
УМБАЛ Александровска – София

доц. д-р Веселка СТОЙНОВА
Аджибадем Сити Клиник – София

проф. д-р Галина КИРОВА
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

проф. д-р Георги БАЛАЦЕНКО
НСБАЛХЗ – София

проф. д-р Даниел КОСТОВ
ВМА МБАЛ – Варна

доц. д-р Димитър КАЛЕВ
СБАЛОЗ – Варна

акад. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА
Медицински университет – София

проф. д-р Елена ПИПЕРКОВА
УСБАЛО – София

доц. д-р Иван ИВАНОВ
УМБАЛ Г. Странски – Плевен

проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА
Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Калоян ЙОРДАНОВ
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Камен НЕДЕВ
Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Лидия ЧАВДАРОВА
УСБАЛО – София

проф. д-р Маргарита ГЕНОВА
НСБАЛХЗ – София

д-р Марчела КОЛЕВА
МБАЛ Св. София – София

доц. Милка ГЕОРГИЕВА
Българско дружество по патология

д-р Наталия МЛАДЕНОВА
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

доц. д-р Наталия ЧИЛИНГИРОВА
МБАЛ Сърце и мозък – Плевен

доц. д-р Николай БЕЛЕВ
УМБАЛ Еврехоспитал – Пловдив

доц. д-р Николай ЙОРДАНОВ
КОЦ – Враца

доц. д-р Петко КАРАГЪЗОВ
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Радослав КОСТАДИНОВ
ВМА – София

д-р Радослав МАНГАЛДЖИЕВ
СБАЛОЗ – София

доц. д-р Свитлана БАЧУРСКА
УСБАЛО – София

проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА
УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

доц. д-р Цветан МИНЧЕВ
Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Цветан ТРИЧКОВ
ВМА – София

д-р Юлия КАЛЧЕВА
ВМА МБАЛ – Варна

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА ВРЪЗКА

Текстове за продължаващо медицинско обучение

Българска. Първо издание

Редактор
доц. д-р Димитър Калев, д.м.

Графичен и компютърен дизайн
Петър Желев

"АРТ ТРЕЙСЪР" ООД
Варна, 2023

ISBN 978-619-7094-69-5



МОРЕ

e-Guidelines

<https://app-eguidelines.more-darzaslas.com/>

- ❑ Клинични ръководства, основани на доказателства (*Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*), за поведение при солидни тумори, хематологични неоплазии и психосоциална подкрепа при възрастни и деца
- ❑ Съдържат препоръки за диагноза, лечение и проследяване, структурирани според подхода **GRADE** (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*)
- ❑ Предназначени за професионални доставчици на онкологични грижи в България
- ❑ Продукция от 2010 г. на национални експертни бордове под егидата на Съвместна онкологична национална мрежа (СОНМ) и Българско онкологично научно дружество (БОНД).

Създайте си личен акаунт, за да четете и да участвате в пресъздаването на **БЪЛГАРСКИТЕ ОНКОЛОГИЧНИ РЪКОВОДСТВА**, основани на доказателства!



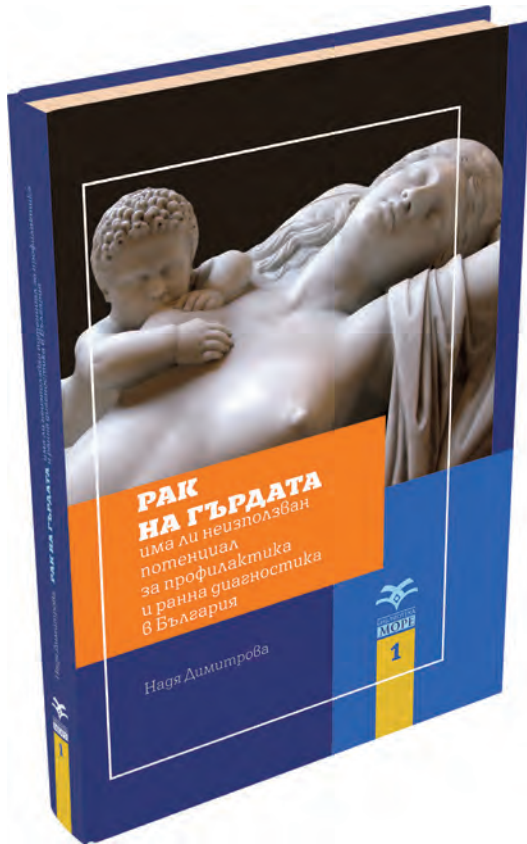


Бiblioteca *MORE* е поредица от публикации на български, предназначена за всички читатели, професионално свързани с доставката на здравни грижи в българската клинична онкология.

Бiblioteca *MORE* представя утвърдени автори и авторски дебюти от всички направления на националната и световната онкология.

Бiblioteca *MORE* включва монографични трудове с фундаментална и клинична тематика, третиращи актуални проблеми от онкологията на солидните тумори и хематологичните неоплазии.

Бiblioteca *MORE* (в перифраза на Хорхе Борхес) е идеен проект, съдържащ всички онкологични творби, които някога са били написани или ще бъдат написани.





СОНМ-МОРЕ 2024



Поведение при карциноми на жлъчните пътища

17 – 20 октомври 2024
Варна

AstraZeneca 

 **MSD**

 Bristol Myers Squibb™


Pierre Fabre

 *Pfizer*


Roche

