

НЕОАДЮВАНТНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМ НА СТОМАХ

НЕ САМО ВЪЗМОЖНОСТ, А НОВ СТАНДАРТ



г-р Ивайла Димова,
г-р Александър Герасимов,
г-р Ивелина Панджарова,
г-р Цветан Йорданов,
г-р Пламен Славов,
г-р Сара Тунчева,
г-р Кристиан Костов,
г-р Катерина Мишовска,
доц. г-р Ирина Трифонова,
доц. г-р А. Консулова

УСБАЛО-София

КАРЦИНОМЪТ НА СТОМАХА (КС) Е ЗЛОКАЧЕСТВЕНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ С ВИСОКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТ, лоша прогноза. Все още терапията му е предизвикателство за мултидисциплинарния екип от специалисти. Неоадювантната системна терапия логично привлича вниманието на все повече изследователи, търсещи нова реалност, огорчени от високия брой рецидиви и ниска преживяемост след резекция при повечето пациенти в авансирал стадий. Вече има данни от клинични изпитвания, доказващи ползата от неоадювантния подход по отношение на преживяемостта без болест при резектабилен локално авансирал КС.

Въведение

Въпреки тенденцията за значително намаляване на заболяемостта от КС, това заболяване е на 5^{то} място по честота сред злокачествените тумори и на трето сред тях като онкологично свързана причина за смърт в световен мащаб⁽¹⁾. Хирургичното лечение е все още единствената възможност за излекуване при КС. За съжаление, при повечето пациенти не е възможно

да се пристъпи към операция поради късен стадий при диагноза и/или нерезектабилна болест. Прогнозата при тези пациенти е много лоша.

Актуалното лечение на КС зависи от много фактори като стадий при диагноза и най-общо е обобщено в Таблица 1, базирана на препоръките на Европейската асоциация по медицинска онкология (ESMO).

Целите и ползите, които се търсят чрез прилагане на НАХТ (неоадювантна химиотерапия) при КС, са:

- Постигане на снижение на стадия на болестта (T и N), което е възможно чрез намаляване на размера на първичния тумор (tumor shrinkage), повишаване на честотата на R0 резекция и/или повлияване на разпространението на болестта при налични метастатични лимфни възли, които след оперативно се оценяват като негативни или засягането им е в по-малък процент.
- Ранно елиминиране на потенциални далечни микрометастази още преди провеждане на локална терапия.
- Ин vivo оценка на химиочувствителността на туморната болест,

като се отчита действително постигнатата степен на отговор след проведената НАХТ.

- Подобряване на дългосрочната преживяемост и прогнозата на пациента⁽²⁾.

НАХТ има недостатъци, които са основно свързани с възможно отлагане или забавяне на потенциално онкологично радикална оперативна интервенция при пациенти, чиито тумори не са чувствителни към прилаганата терапия, като при тази група пациенти терапевтичните възможности с цел излекуване са силно ограничени. Известно е обаче, че при провеждане на начална хирургия с последващо системно лечение, прогнозата при тези пациенти отново е значително по-лоша.

Образната оценка, включително чрез компютърна томография (КТ), ядрено-магнитен резонанс, ендоскопия и ултразвук, директна инспекция чрез лапароскопия, е един от основните методи за определяне на ефикасността на неоадювантната терапия. Като цяло, критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST), базирани на КТ, се използват за изчисляване на дължината на лезията преди и след лечението, за да се оцени степента на

таблица 1

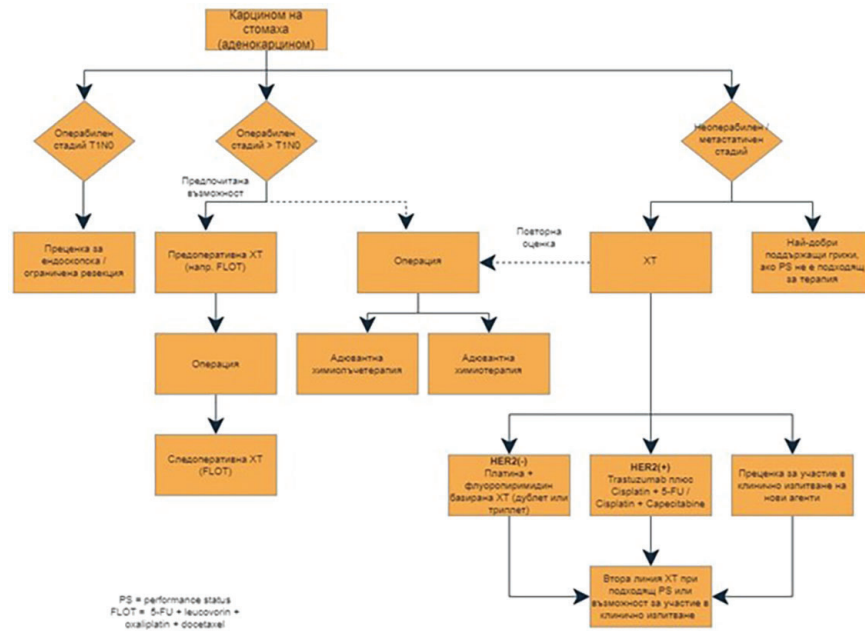


Таблица 1

отговор. Въпреки това при свиване и фиброза на тумора, точността на TNM стадирането чрез КТ намалява. Точността на T-стадирането намалява до 57%, а на N-стадирането до 37%. С развитието на ендоскопската технология, ендоскопският ултразвук (EUS) навлиза все по-широко в клиничната практика. *Redondo et al.* смятат, че EUS има предимства пред КТ и позитронно-емисионната томография, особено в ранните стадии cT1-T2^[2].

Именно с цел преодоляване на недостатъците на HAXT се разработват редица инструменти за ранна и екзактна регистрация на терапевтичния ефект, които да осигурят максимално точна клинична преценка за терапевтичното поведение и туморен отговор от системно лечение. Така биха могли да бъдат идентифицирани пациентите, които не отговарят на предоперативно системно лечение, да се насочат към оперативно лечение, като се намалява допълнителна токсичност от неефективна ХТ. Така се предоставя и втора възможност за различно системно лечение следоперативно.

Най-иновативен метод в тази област е използването на конструирана от изследователи радиомика (Deep Learning Radiomic Nomogram, DLRN), базирайки се на образите от КТ преди лечение. Радиомиката използва изкуствен интелект за картографиране на изображения към клинични задачи чрез извличане на високопроизводителни количествени характеристики, свързани с туморни фенотипове от медицински изображения. Изчерпателността, адекватността и навременността на радиометричните сигнатури при измерване на тумори са несравними с диагностичните протоколи, предоставени от клиничните ръководства. Развитието на радиомиката

носи нови възможности за подобряване на клиничната диагноза на пациенти с рак на стомаха. Наскоро проучвания показаха, че радиомиката може ефективно да моделира връзката между изображенията на карцинома на стомах и клиничните събития като хистологичен тип, патологичен стадий, прогноза и отговор към лечение^[3]. Все още няма ясни теоретични насоки или консенсус с практически правила за това как да се зададе конкретно мрежова архитектура на задълбочено обучение и изкуствения интелект в текущите изследвания на радиомиката^[3].

Разликите в хистологията и молекулярния профил на КС могат отчасти да обяснят разликите в биологичното и клинично поведение на тези тумори. Известно е, че пациентите с тумори от интестинален тип имат благоприятен изход в сравнение с тези с тумори от дифузен тип^[4].

Проучват се редица биомаркери в подкрепа на връзка при отговора към HAXT при КС. Резултати като наличие на вируса на Epstein-Barr (EBV+)

и микросателитната нестабилност (microsatellite instability, MSI-high) са положителни прогностични фактори за преживяемост при резектабилен КС, като по-често EBV+ и MSI-high заболявания са в средната и дистална част на стомаха. Сред молекулярните подгрупи на КС именно EBV+ тумори показват най-висок процент на хистопатологичен отговор след HAXT и благоприятен резултат в сравнение с EBV-/MSS (MicroSatellite Stable). Наблюдава се значителен хистопатологичен отговор след HAXT и при MSI-high КС, но само при тези с муцинозен фенотип. Тези резултати показват, че муцинозният фенотип може да бъде подходящ параметър в бъдещи клинични изпитвания за пациенти с MSI-high КС^[4].

Историческата ретроспекция на данните от клинични изпитвания показват пътя, по който е достигнат този нов стандарт в терапията на локално авансирала КС и ГЕВ (карцином на гастроезофагеалната връзка). Проучването Magic е първото, което промени терапевтичната послегователност на методите на ле-

чение и доказва, че периперативната ХТ може да увеличи степента на постигане на операция с излекуване и значително да подобри общата преживяемост (ОП) при пациентите с операбилен аденокарцином на стомаха или ГЕВ, но не са съобщавани данни за пълен патологичен отговор (pCR).

За последващото потвърждаване на ефикасността на НАХТ при пациенти с КС, които са претърпели D2 лимфна дисекция, EORTC (Европейска група за изследване на рака) е провела проучвания като EORTC 40954 и FLOT. В сравнение с ECF (епирубицин, цисплатин и капецитабин, ECX), режимът FLOT повишава честотата на R0 резекция и подобрява ОП и преживяемостта без болест (ПББ). Тези резултати потвърждават, че FLOT е ефикасен нов стандарт на лечение като периперативна терапия на аденокарцином на КС или ГЕВ. С оглед токсичността от лечение с тази схема и това, че честотата на степен 3/4 неутропения, диария и невротоксичност са по-високи, трябва индивидуално да се преценява всеки пациент дали е подходящ за нея. Развитие и на най-добри поддържащи грижи, както и реанимационното и симптоматично лечение, доведе до все по-широко прието приложение на тази високо-ефективна терапия.

Серия от проучвания, провеждани при пациенти в MD Anderson Cancer Center, доказват, че неоадювантната химиолъчетерапия (НАЛХТ) подобрява не само степента на следоперативен pCR и честотата на R0 резекция, но и честотата на снижение на туморния стадий (downstage). Наблюдава се понижаване и на честотата на далечни метастази и рецидиви, с подобрение на ПББ и ОП при пациентите, при които е постигнато снижение на стадия на първичния тумор, особено

но тези с pCR. Важно е, че тази терапевтична стратегия е безопасна и поносима за пациентите. Но все още няма проспективни данни от рандомизирани фаза III проучвания при КС (единствено само при пациенти с ГЕВ), които да потвърдят ролята на НАХЛТ. Клиничното проучване TOPGEAR е международно мултицентрово фаза III клинично изпитване с цел сравнение ефикасността на НАЛХТ и НАХТ, като голям брой от включените в него пациенти са с не-ГЕВ КС. Ранните резултати показват, че предоперативната ХТ, комбинирана с ЛЛ, не увеличават нежеланите реакции, като се очакват и резултатите относно прогноза^[5]. При все това този комбиниран подход е рядко обсъждан в рутинната клинична практика в България.

При карцинома на ГЕВ клинично изпитване CROSS потвърждава ролята на НАХЛТ и ХТ. Като при оценката на данните и достигане на заключение от това проучване, както и при останалите, провеждани при тази група пациенти, от изключителна важност е да се подчертае разликата в туморната локализация и туморна биология. Съществуват данни, че именно пациенти с карцином на ГЕВ имат по-голяма полза от НАХТ, като честотата на карцинома на ГЕВ в Азия е относително по-ниска от тази в Европа и Америка^[2].

Обект на изследвания е все още и оптималната продължителност на НАХТ, като са необходими данни с по-висок процент доказателственост. Броят на циклите преди и след операцията трябва да бъде добре балансиран между ефикасността на предоперативната ХТ и точен от гледна точка на най-добрия момент за извършване на операция.

Заклучение и бъдещи перспективи

Въпреки значителните подобрения в хирургията и утвърждаването на НАХТ, развитието на метакронни рецидиви на болестта или далечна метастатична дисеминация са все още основните причини за смърт при КС. Поради това основните цели на лечението са: да се увеличи постигането на R0 резекция, намаляване честотата на рецидиви и метастази. Провеждат се голям брой клинични проучвания, включително и с имунотерапия и лъчелечение, данните от които в бъдеще се очаква да покажат нов път за достигане на продължителен и дълбок отговор към провежданата комбинирана терапия при локално напреднал КС или ГЕВ. Обект на задълбочено проучване е ключовата роля и възможна връзка между чревния микробиом и туморната имунна микросреда с постигане на отговор към прилаганата имуно-химиотерапия. При все, че единствено радикална остава хирургията при КС, нейната ефективност може да бъде значително увеличена чрез мултимодален подход и периперативно системно лечение, прието за нов стандарт и начин на терапевтично поведение при пациенти с карцином на стомах. ■

Книгопис:

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, AbateD, AbbasiN, AbbastabarH, Abd AllahF, Abdel RahmanO, Abdelalim A, Abdoli A, Abdollahpour I, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 5: 1749-1768, 2019.
2. Neoadjuvant therapy strategies for advanced gastric cancer: Current innovations and future challenges. *Zhi ZhuYing-Bo Gong Hui-Mian Xu, Chronic Diseases and Translational Medicine* Volume 6, Issue 3, September 2020, Pages 147-157.
3. Non-invasively predicting response to neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer via deep learning radiomics. *Mengjie Fang,a,b,c Jie Tian,b,c and Di Dong, eClinicalMedicine* 2022;46: 101380 Published online 7 April 2022.
4. Response to neoadjuvant chemotherapy and survival in molecular subtypes of resectable gastric cancer: a post hoc analysis of the D1/D2 and CRITICS trials. *Hedde D. Biesma et al. Gastric Cancer*. 2022; 25(3): 640-651.
5. Progress in neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Peng-Fei Su and Jian-Chun Yu, Oncol Lett*. 2022 Jun; 23(6): 172.