

СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

ОТ СИМПТОМИТЕ КЪМ ЦЕЛИТЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО



мени в мукозата – от нормална мукоза през гастрит и атрофичен гастрит, към непълна и пълна интестинална метаплазия до дисплазия и карцином. Тази каскада определя неспецифичните симптоми на карцином в ранен стадий^[5].

За ранни симптоми се считат: влошено храносмилане, гадене, повръщане, чувство за бързо засищане, загуба на апетит, бледа кожа в резултат на анемия, хематемеза, загуба на тегло при запазен апетит, палпиращ се стомах и стомашно пликсане^[1]. В някои публикации за ранни симптоми се приемат увеличени лимфни възли: Вляво надключично (Vircho), предни аксиларни (Irish), пери-умбиликални (Mary-Joseph). Ако ангажирането на АВ се приеме за ранен симптом, тогава 25% от новодиагностицираните стомашни карциноми ще са в ранен стадий, 31% в локално авансирал. Поява на ранни симптоми дължително се обвързва със стил на живот, BMI и наличен скор на рисков фактори, описани в Constipation Risk Assessment Scale (CRAC). Snopreg последни данни от SEER петгодишната преживяемост при локализирано заболяване достига 70%, а при локално авансирало е едва 32%^[2].

Дисфагията, загубата на тегло и осезаемата коремна маса изглеждат са основни независими прогностични фактори при рак на стомаха, докато стомашно-чревно кървене, повръщане и продължителност на симптомите изглеждат нямат значи-



В СТАТИЯТА СА РАЗГЛЕДАНИ РАНИ И КЪСНИ СИМПТОМИ ПРИ СТОМАШЕН КАРЦИНОМ, които са насочващи към диагноза, избор на последователност на диагностични методи, последователност на лечебни въздействия. Посочени са най-често прилаганите схеми за системно лечение, обсъждат се принципи за избор на терапевтични последователности в духа на персонализиран терапевтичен подход.

Въведение

Стомашният карцином се счита за шести по честота в света и трети като причина за смърт от злокачествено заболяване. Съществуват значими разлики в представяне на стомашен карцином на расово и териториално ниво. За Европа честотата е по-ниска в сравнение с азиатската част на света.

Съществуват различия в подходите за скриниране на това заболяване в различните страни.

Аденокарцином на стомаха е прието, че преминава каскада от про-

г-р Марчела Колева,
г-р Петя Баликова,
г-р Адриана Андреева,
г-р Кристина Петкова,
г-р М. Дачева,
г-р Божидар Мурджев,
г-р Н. Цигаровски

МБАЛ „Св. София“

Ключови думи:
стомашен карцином, ранни симптоми, терапевтична последователност

мо прогностично въздействие върху преживяемостта^[4].

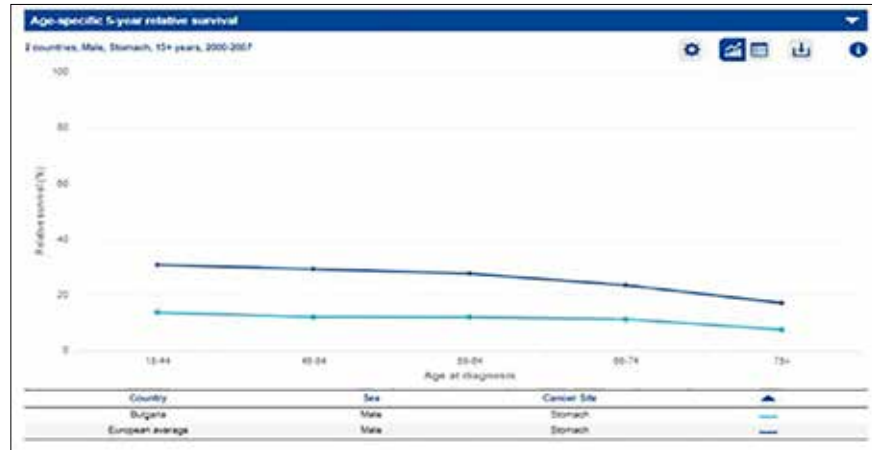
Наличие на паранеопластични синдроми: дерматомиолизис, акантозис нигриканс, еритема цирцината, периферен тромбофлебит, микроангиопатична хемолитична анемия също се включват в късни симптоми на заболяването^[2]. Нашата страна е със средна петгодишна преживяемост от 11.9%, сравнена с Европа 25.1% и твърде изоставаща от Япония, където този показател е 71% (Фиг. 1).

Дали причината за неблагоприятната статистика се дължи на липса на скрининг, късно поставяне на диагноза или недостатъчно ефективни методи и последователности на лечение? Причините обичайно се търсят в здравната система и нейните изпълнители, но....

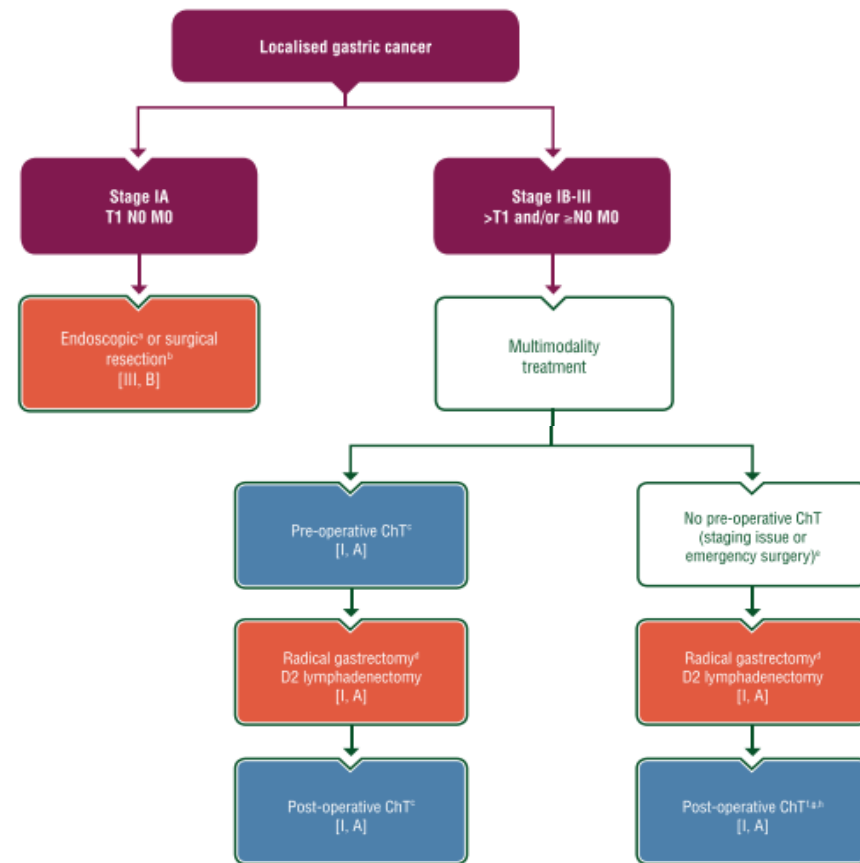
От 1970 до 2003 г. са проучвани данни, които оценяват факторите, свързани с интервал от време, когато пациентът за първи път забелязва симптом на рак и търси първична помощ; интервал от първи път явяване за първична консултация до насочване към специализирана помощ. Данните показват три фази на забавяне:

- Има интервал между забелязване на симптоми от пациента и първична консултация с лекар (забавяне на пациента).
- Интервалът между първата консултация с лекар и насочване към специализирана помощ (закъснение на практикуващия).
- Времето между насочването към специалист и поставяне на диагнозата (закъснение в болницата).

Проучванията, отчитащи интервали на забавяне показват, че фазата на забавяне при пациента е по-го-



Фигура 1:
<https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, 5-годишна преживяемост от стомашен карцином



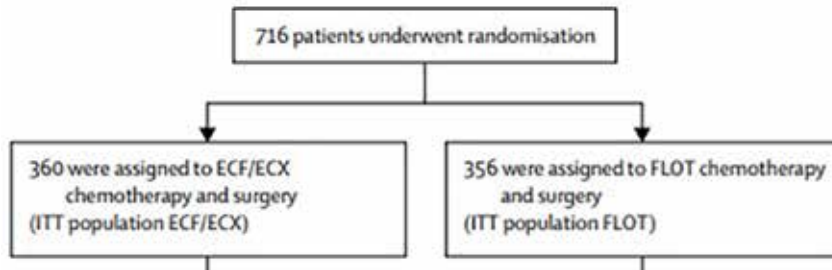
Фигура 2, 3:
Препоръки на ESMO за терапевтични последователности при локално авансирал стомашен карцином

ляма от фазата на практикуващия. Изследванията, свързани с пациентите предполагат, че разпознаването на сериозността на симптома е по-важно от разпознаването на наличието на симптом.

Основните фактори, свързани със забавянето на практикуващия лекар, са грешна диагноза, прилагане и тълкуване на тестове и объркваният ефект на съществуващи съпътстващи заболявания^[10].

фигура 4:

Схема на проучване AIO



Симптомите, тълкуването им от страна на пациента и свързаното с тях въздействие върху забавянето, се очертават като основна тема в проучванията. Ранно осъзнаване на симптомите провокира по-бързо представяне на практикуващ лекар, т.е. възприеманото значение на симптомите е ключов фактор, но точният характер на неговия ефект върху забавянето е неубедителен. Основните проблеми, които се описват, са свързани с разпознаване и тълкуване на симптомите, медицинска култура на пациента, характеристики на пациента и ефект на съпътстващи заболявания^[11].

След осъзнаването на симптомите от пациента, последователно и професионално интерпретиране от страна на медицинския специалист, поставянето на диагноза и стриктното стагиране са следващите логични стъпки към избор на терапевтичен план.

Единственият ерадиращ лечебен метод е радикално отстраняване на туморната маса в стомаха в комбинация с щателна лимфна дисекция.

Стомашният аденокарцином се счита за нерезектабилен, ако се представя с:

- **Фактори на тумора:** първичният тумор е ангажирал съседни тъкани и структури и не може да бъде

отстранен от съседните нормални тъкани, ангажира големи съдове, регионалните ЛВ са фиксирани или са в пакет, ЛВ са извън обема на регионалните, наличие на галечно разпространение или данни за ангажиране на перитонеума, вкл. и позитивен перитонеален смив.

- **Фактори на пациента:** отказ от оперативно лечение, лошо общо състояние, малнутриция, тежка хипопротеинемия, анемия, неконтролирани съпътстващи заболявания.

При пациенти, които не могат да бъдат подложени на локално лечение, лечебните резултати (ранни и късни) все още са твърде незадоволителни.

Въпреки ранното установяване на заболяването обаче общата преживяемост остава незадоволителна. Ранните лечебни резултати са окуражаващи, но нерядко бързо настъпва прогресия след третата година.

Принципи за избор на терапевтични последователности

Защо е необходима периперативна системна терапия? (Фиг. 2 и 3)

- Постига се подобрение на хирургичните резултати (нива на R0 резекция и ПББ).
- Освен на системна ХТ е възможно провеждане на интраперитонеална ХТ, за която също има данни за удължаване на ПБП и ОП.
- Допълнително, възможността за снижение на стадия на тумора (downstage), елиминирание на потенциална микрометастатична болест, потенциално излекуване.
- Предоставя ценна информация за биологичния отговор *in vivo*.

Защо схема FLOT (docetaxel, oxaliplatin, calcium folinate и fluorouracil) се приема за най-ефективния периперативен ХТ режим при аденокарцином на стомах и гастроэзофагеална връзка? Отговорите идват от Проучване AIO (Фиг. 4).

Резултатите от проучването са негвуемислени: прилагане на периперативна терапия по схема FLOT показва полза от 2 месеца лечение; води до удължаване на средната ОП с 15% спрямо ECF/ECX – 50 месеца за пациентите, лекувани с 2 месеца FLOT спрямо 35 месеца за тези в контролното рамо с ECF/ECX; снижение на стадия на болестта с урN0 в групата с FLOT в 49 спрямо 41% за другите две схеми (p=0.025); достига честотата на R0 резекция с FLOT спрямо тези с ECF/ECX в 85 спрямо 78% за останалите схеми.

В нашата страна, по наше мнение, все още съществува въздържане от прилагане на периперативна терапия, както и от използване на препоръчаната по-горе схема.

Клиничен случай

Пациентка на 77 години с амнести-

ни данни за артериална хипертензия, ст. III и исхемична болест на сърцето, хоспитализирана в клиника по гастроентерология с оплаквания от болка в епигастриума, гадене и повръщане и затруднена оскъдна дефекация. На 13.04.2022 г. е проведена фиброгастроскопия с данни за стомах с концентрично стеснение в антрума с полипоидно променена лигавица. Взети два броя щипкови биопсии с хистологични данни за аденокарцином на стомаха, ниско диференциран, участък тип "пръстен с камък". От проведена стадираща контрастно усилена компютърна томография се установява локално авансирал карцином на антрума на стомаха с локорегионална лимфаденомегалия, стадиран като cT3cN2cM0.

Поради възрастта на пациентката и придружаващите коморбидности беше преценено да стартира неoadjuвантна терапия по схема Capecitabine 2000 mg/m² в ден 1-14 и Oxaliplatin 100 mg/m² в ден 1 през 21 дни. В периода между 19.05-30.07.2022 г. са проведени общо четири курса по възприетата схема. Поради данни за хематологична токсичност дозата на Capecitabine е редуцирана на 2000 mg дневно в ден 1-14 на четвърти курс, а поради полиневропатия в цикъл три дозата на Oxaliplatin е редуцирана до 120 mg в ден 1 (30% редукция на дозата). На 05.08.2022 г. е проведено рестадиране с компютърна томография на гръден кош, абдомен и малък таз след 4 курса периперативна химиотерапия по схема Capecitabine – данни за добро терапевтично повлияване за сметка на редукция на проследяемата формация в антрума на стомаха (размери 35/20 mm в аксиален план, а стари размери 40/26 mm), като се отчита и намалена васкуларизация, както

и обратно развитие на уголемени локорегионални лимфни възли. На 17.08.2022 г. е проведена лапароскопска гастректомия с D2 лимфна дисекция и спленектомия. От хистологичния препарат се открива обилна възпалителна инфилтрация с наличие на желатинозен рак на стомаха с инфилтрация в субмукозата (ypT1). От общо изолирани 25 броя лимфни възли в нито един не са открити туморни клетки. След проведената периперативна химиотерапия туморът е стадиран като ypT1 ypN0 cM0, Ia стadiй (The modified AJCC 8th Edition ypTNM Staging System.) В ретроспективен анализ на 1791 пациенти, които са претърпели гастректомия след неoadjuвантна терапия, е проследена общата преживяемост (OS). 5-годишната OS в стadiй Ia е 69.9%, а за стadiи IB, II, IIIA и IIIB – съответно с 54.4%, 34.4%, 24.1% и 13.6%^[14]. Клиничният стadiй на пациентката преди стартиране на неoadjuвантна терапия е бил IIIA (cT3cN2cM0) според 7^{ma} класификация на AJCC. За сравнение пациентите, които не са преминали периперативна терапия, с локорегионално разпространение на заболяването 5-годишната обща преживяемост е била 37.4%^[15]. Този клиничен случай ни показва необходимостта от правилно стадиране и мултидисциплинарен подход при избора на лечение на локално авансирал карцином на стомаха. При невъзможност за провеждане на периперативна терапия с режим FLOT, както при пациентката поради коморбидности, трябва да бъдат обсъдени и други режими на лечение.

Обсъждане

Разпознаването и осъзнаването на симптомите на стомашен кар-

цином са от критична важност за започване на диагностичен процес, стриктно стадиране и индивидуален избор на терапевтичен план. Не е само забавяне на диагнозата, но и изборът на най-активно системно лечение, обвързаността с локални методи за въздействие са от значение за осигуряване на максимална продължителност на живот и то в добро качество на хората с лоша шанса да се сбодият с карцином на стомаха.

Препоръка: при (не)резектабилен стомашен карцином решение е периперативен подход. Клиницистите трябва да предпочитат 3-4 месеца лечение (6-8 цикъла) системно лечение с режим FLOT; при невъзможност за изпълнението му се обсъждат: epirubicin + cisplatin + 5-FU/capecitabine (режими ECF/ECX) или cisplatin + 5-FU (CF). ■

Книгопис:

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Stomach Cancer. (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>) Accessed 5/17/2022.
2. M.A. Otto; Team Identifies top constipation risk factors in GI cancer; Cancer, Medscape Mar.24.2022.
3. Ku GY, Ilson DH. Chapter 72: Cancer of the Stomach, Abeloff's Clinical Oncology, 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, 2020.
4. Francen GAJ, et al. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (10): 1045-1052.
5. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023777/>) Epidemiol Health. 2020;42:e2020004. Accessed 5/17/2022.
6. Francen GAJ, et al. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (10): 1045-1052.
7. Maconi G, et al. Role of symptoms in gastric cancer 1151.
8. Pullmer R, et al. Support Care Cancer 2014; 22:2941-2955 [систематичен анализ].
9. Rachelle Pullmer 1, Wolfgang Linden, Katerina Rnic, Andrea Vordermaier Affiliations expand PMID: 24865875 DOI: 10.1007/s00520-014-2250-z.
10. Macdonald S, et al. British J Cancer 2006; 94: 1272-1280.
11. MacDonald S, Macleod U, Campbell NC, Weller D, Mitchell E Systematic review of factors influencing patient and practitioner delay in diagnosis of upper gastrointestinal cancer. Br J Cancer 94: 1272-1280. June 2006, British Journal of Cancer 94(9):1272-80, DOI:10.1038/sj.bjc.6603089.
12. Al-Batran SE, 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 controlled trial. Lancet 2019; 393(10184):1948-57.
13. Z.Ying-Bo, et al. Neoadjuvant therapy strategies for advanced gastric cancer: Current innovations and future challenges. Chr Dis and Trans Med 2020;6(3):147-157.
14. Qing Zhong et al. Modified ypTNM Staging Classification for Gastric Cancer after Neoadjuvant Therapy: A Multi-Institutional Study, Oncologist. 2021 Jan; 26(1): e99-e110.
15. Yunmei Li, Aozhi Feng, Shuai Zheng, Chong Chen, and Jun Lyu Recent Estimates and Predictions of 5-Year Survival in Patients with Gastric Cancer: A Model-Based Period Analysis. Cancer Control. 2022 Jan-Dec; 29.